



## Evolução histórica da terapia antirretroviral na infecção pelo HIV no Brasil

*Historical evolution of antiretroviral therapy in hiv infection in brazil*

Isabela Camporioni Stacanelli<sup>1</sup>  
Maria Leticia Rodrigues Maia<sup>2</sup>  
Mariléia Chaves Andrade<sup>3</sup>  
Waldemar de Paula Júnior<sup>4</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Retratar a evolução do tratamento antirretroviral, destacando as mudanças nos tratamentos recomendados pelos órgãos de saúde, além de ressaltar as principais classes de antirretrovirais e os seus fármacos representantes. **Método:** Foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio de buscas de protocolos de terapias antirretrovirais em plataformas do governo brasileiro e revisão bibliográfica de artigos científicos nas bases de dados: Scielo, Lilacs e Pubmed. Utilizou-se como estratégia de busca os descritores: HIV, HIV-1, Terapia Antirretroviral de Alta Atividade, Antirretrovirais, Antiretroviral Therapy, AIDS, human immunodeficiency vírus, anti-HIV Agents. Os resultados foram filtrados sem restrição de idiomas ou tipo de publicação, no período desde a criação das bases até 2022. **Resultados:** O artigo aborda os protocolos terapêuticos para o tratamento do HIV, detalhando as alterações de protocolos. Inicialmente realizado com grande número de medicamentos e efeitos colaterais, e, atualmente, com 2 comprimidos por dia

1 Acadêmica do Curso de Medicina. isabelacamporioni@hotmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-2744-4643>, Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros -MG -Brasil.

2 Acadêmica do Curso de Medicina. leticia.maia27@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-1169-6119>, Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros -MG - Brasil.

3 Doutorado em Bioquímica e Imunologia. [vanroyo31@gmail.com](mailto:vanroyo31@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-4496-7331>. Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes. Docente do Departamento de Fisiopatologia. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros -MG -Brasil.

4 Doutorado em Ciências Farmacêuticas. waldemar.junior@unimontes.br, <https://orcid.org/0000-0001-7300-2638>. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Docente do Departamento de Fisiopatologia, Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros – MG - Brasil.

Recebido em	Aceito em	Publicado em
19-09-2023	15-01-2024	17-05-2024

(Tenofovir/Lamivudina+Dolutegravir), sendo esses mais eficazes e com menos efeitos adversos. **Considerações finais:** O estudo demonstrou o progresso e refinamento no manejo do HIV, onde os medicamentos se tornaram menos prejudiciais aos pacientes e, simultaneamente, melhoraram a qualidade de vida e prolongaram a expectativa de vida.

**Palavras-chave:** AIDS; Brasil; HIV; Terapia Antirretroviral; Antirretrovirais.

## ABSTRACT

**Objective:** To portray the evolution of antiretroviral treatment, highlighting the changes in treatments recommended by health organizations, in addition to highlighting the main classes of antiretrovirals and their representative medications. **Method:** It was developed through an integrative literature review, carried out through searches for antiretroviral therapy protocols on Brazilian government platforms and a bibliographic review of scientific articles in the databases: Scielo, Lilacs and Pubmed. The following descriptors were used as a search strategy: HIV, HIV-1, Highly Active Antiretroviral Therapy, Antiretrovirals, Antiretroviral Therapy, AIDS, human immunodeficiency virus, Anti-HIV agents. The results were filtered without restrictions on languages or types of publication, in the period from the creation of the bases until 2022. **Results:** The article addresses therapeutic protocols for the treatment of HIV, detailing changes of the protocols. Initially carried out with a large number of medications and side effects, to the present, with 2 pills a day (Tenofovir/Lamivudine+Dolutegravir), which are more effective and have fewer adverse effects. **Final considerations:** The study demonstrated progress and refinement in the management of HIV where medications were less beneficial to patients and, at the same time, improved quality of life and prolonged life expectancy.

**Keywords:** AIDS; Brazil; HIV; Antiretroviral Therapy; Anti-Retroviral Agents

## INTRODUÇÃO

### Histórico da AIDS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS - *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) foi reconhecida em 1981<sup>1,2</sup>, a partir da observação de que homossexuais do sexo

masculino estavam sendo afetados por infecções oportunistas e lesões roxas no corpo, como consequência do chamado sarcoma de Kaposi<sup>3</sup>.

Houve grande impacto também em heterossexuais, cuja primeira notificação ocorreu em 1983. No início dos anos 2000, a transmissão heterossexual do vírus da imunodeficiência humana (HIV – *Human Immunodeficiency Virus*) representava 80% das novas infecções<sup>3</sup>, contrastando com a transmissão homossexual ou bissexual de 71% na década de 1984<sup>4</sup>. Em 1982 foi sugerido que a AIDS poderia ser transmitida pelo contato com fluidos corporais e exposição a sangue ou produtos contaminados, sendo considerada como doença sexualmente transmissível<sup>1</sup>. Com a possibilidade de transmissão através de sangue contaminado, incluiu-se no grupo de risco os hemofílicos, que necessitavam de doações de sangue periódicas, já que os bancos de sangue eram considerados inseguros por não haver forma de identificar contaminação por HIV. Além disso, observou-se grande prevalência do vírus em usuários de drogas injetáveis devido a reutilização de agulhas que estiveram em contato com sangue contaminado<sup>2,5</sup>.

Em 1983 foi descoberto, como agente causador da AIDS, o Vírus da Imunodeficiência Humana, um retrovírus isolado no sangue de dois pacientes, que haviam morrido como consequência da AIDS<sup>2,5</sup>. Com a descoberta do HIV, um vírus novo, tornou-se necessária a sua caracterização e melhor entendimento da sua relação com os hospedeiros. Foram evidenciadas duas formas: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é responsável pela maior parte das infecções no mundo, sendo subdividido em quatro grupos (M, N, O e P)<sup>2</sup>. Casos relacionados ao HIV-2 ficaram concentrados na região da África Oriental e os relatos de infecção por HIV-2 fora do continente africano geralmente são associados à migração de pessoas dessa área ou à transmissão por contato com indivíduos dessa região, configurando uma epidemia distinta do HIV-1<sup>2</sup>.

A AIDS, inicialmente considerada doença letal e aguda, se tornou crônica e controlável com a descoberta, em 1987, de que o uso da zidovudina (AZT), medicamento que atua inibindo a enzima transcriptase reversa<sup>6</sup>. O uso combinado de antirretrovirais (ARVs) como a AZT apresentou grande eficácia, contribuindo para melhorar a qualidade de vida das pessoas com HIV<sup>5</sup>. No entanto, essa associação apresenta pontos negativos como alto custo, elevado número de comprimidos diários e diversos efeitos colaterais<sup>6</sup>. Esforços para minimizar esses fatores foram realizados e, atualmente, o uso combinado de antirretrovirais já é realidade para os portadores da infecção. O Brasil foi um dos primeiros países a disponibilizar o tratamento para HIV através da saúde pública em 1996<sup>7</sup>, e em 2007 licenciou de forma compulsória um ARV,

permitindo sua fabricação local, ações que tiveram grande impacto para o enfrentamento da AIDS no Brasil<sup>7</sup>.

### **Composição do HIV e mecanismos fisiopatológicos da AIDS**

O HIV, gênero *Lentivirus* e família *Retroviridae*, é o agente da AIDS e pode se apresentar como HIV-1 e HIV-2, cuja principal diferença entre eles é a progressão mais acelerada da doença relacionada ao HIV-1<sup>8,9,10</sup>.

O HIV possui genes específicos que formam as suas estruturas: gag, env, pol, tat e rev. O gene gag forma proteínas estruturais do núcleo como p7 (nucleocapsídeo), p17 (matriz) e p24 (capsídeo)<sup>5</sup>. O núcleo capsídeo é uma proteína envolvida na ligação de ácidos nucleicos para promover a replicação viral eficiente<sup>11</sup>. A matriz consiste em proteínas ancoradas internamente à membrana lipoproteica, constituindo a membrana interna. O capsídeo, estrutura presente no centro do vírus maduro em forma de cone<sup>11</sup> abriga o genoma, enzimas chave como integrase, protease e transcriptase reversa, e proteínas do nucleocapsídeo<sup>12</sup>.

O gene env gera o complexo trimérico do envelope viral, composto pelas proteínas heterodímeras gp120, glicoproteína da parte externa, e gp41, proteína transmembrana, essencial para a adesão dos vírus em células do hospedeiro. O gene pol forma enzimas essenciais para a replicação viral como a transcriptase (responsável pela conversão de RNA viral em DNA), integrase (incorpora o DNA viral ao cromossomo do hospedeiro) e protease (cliva proteínas precursoras do gene gag e pol em seus componentes finais). O gene tat promove a expressão dos genes do HIV no hospedeiro e o gene rev, que forma a proteína Rev, garante a exportação correta de RNAm sem *splicing* ou com *splicing* incompleto do núcleo ao citoplasma<sup>5</sup>.

O HIV possui também genes regulatórios: vif, nef, vpr e vpu. O gene vif regula a infectividade viral e a produção de partículas virais; o gene nef diminui os níveis de CD4 (*Cluster of Differentiation 4*) e MHC (*Major Histocompatibility Complex*) em células do hospedeiro; o gene vpr auxilia no transporte do DNA viral para o núcleo da célula infectada; o gene nef degrada CD4 e receptores de MHC-1 presentes na membrana citoplasmática<sup>13</sup>; o gene vpu, que gera a proteína transmembrana vpu, prejudica a apresentação de antígenos virais às células T citotóxicas e estimula a liberação de novas partículas virais<sup>12</sup>.

O HIV, por ser um retrovírus, é capaz de integrar seu genoma ao DNA do hospedeiro<sup>5</sup>. Inicialmente a transcriptase reversa transforma um RNA de fita simples em DNA, que é integrado ao DNA celular pela integrase<sup>14</sup>. O principal desafio no controle da AIDS é a

possibilidade de mutações do HIV devido à tendência de erros relacionadas à transcriptase reversa pela complexidade na formação do DNA complementar<sup>15</sup>. Outro ponto agravante é a possibilidade de estímulo da replicação viral por vacinas,  $\beta$ -quimiocinas, citocinas, endotoxinas e infecções oportunistas<sup>15</sup>.

A infecção a células do organismo humano inicia-se pela interação de glicoproteínas do envelope gp120 e gp41 com a molécula CD4 e com os receptores de C-C *chemokine receptor type 5* (CCR5) ou CXC-*chemokine receptor 4* (CXCR4)<sup>16</sup>. O CCR5 é um receptor para a família de quimiocinas-b (RANTES, MIP-1-alfa e MIP-1-beta), expresso em linfócitos T ativados e macrófagos, enquanto o CXCR4 é um receptor para a quimiocina SDF-1, encontrado em linfócitos T. Variantes do HIV reconhecem CCR5 e CXCR4, ampliando a quantidade de células passíveis de infecção<sup>17</sup>.

Primeiramente, ocorre a ligação de gp120 a CD4, que gera mudança conformacional na glicoproteína, expondo seu domínio hidrofóbico e permitindo a ligação do vírus aos co-receptores CCR5 ou CXCR4<sup>13</sup> e, posteriormente, há a exposição do domínio de fusão de gp41, permitindo a ligação da gp41 à membrana viral<sup>5</sup>. O envelope do vírus funde-se com a membrana da célula do hospedeiro e inicia-se a etapa de desnudamento, com o depósito do capsídeo, contendo 2 cópias do RNA viral, na célula<sup>5,13</sup>.

Em seguida, os conteúdos virais são liberados no citoplasma da célula e a transcriptase reversa inicia a transcrição do RNA viral ao DNA de dupla fita, que é integrado ao genoma do hospedeiro. O DNA integrado pode permanecer quiescente por longos períodos, ou ser transcrito pela maquinaria celular a partir de estímulos<sup>16</sup>. Em ambiente favorável, ocorre a transcrição do DNA viral em RNA viral pela RNA polimerase II celular, e, ao ser transportado para o citoplasma, o RNAm viral traduz as proteínas virais para formar o vírion<sup>13</sup>, liberado da célula por brotamento<sup>12</sup>. Posto isso, células T CD4+ liberam vírions com a capacidade de infectar outras células T CD4+<sup>18</sup>.

Inicialmente, a infecção é assintomática, denominada fase primária, em que acontece o pico da viremia no hospedeiro<sup>15</sup>. Logo após, inicia-se a fase de latência, ou assintomática, em que há o controle da infecção e o nível de replicação viral, geralmente, permanece estável por anos<sup>16</sup>. O porquê da cessação da fase primária ainda não está claro, acredita-se que o consumo de células-alvo disponíveis e a geração de respostas imunes contra o HIV, como a ação de anticorpos e de células T citotóxicas possam estar relacionados<sup>19</sup>.

Posteriormente, inicia-se a fase sintomática, caracterizando a fase tardia da infecção (AIDS), com nível de células CD4+ menor que 200/mm<sup>3</sup>, e indivíduos com maior suscetibilidade a doenças oportunistas como toxoplasmose, candidíase, tuberculose e outras<sup>15</sup>. Nesse estágio, a ativação imunológica por infecções oportunistas pode provocar mais danos ao sistema imunológico e facilitar a replicação viral<sup>19</sup>.

Drogas que atuam em fases distintas do ciclo do HIV são utilizadas para combater a infecção<sup>20</sup>. O tratamento aceito atualmente chamado de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy*) possui agentes de diferentes classes. No entanto, mesmo com o uso de terapia antirretroviral, o HIV persiste em reservatórios latentes, principalmente em células T CD4+ de memória<sup>21</sup>. Além disso, mesmo com o declínio de marcadores inflamatórios e ativação imunológica com o uso de HAART, esses parâmetros ainda continuam elevados<sup>22</sup>.

É notória a evolução no desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais no decorrer das últimas décadas<sup>14</sup>. As políticas públicas, principalmente no Brasil, criadas para atender pacientes HIV positivos também merecem atenção<sup>23</sup>. Embora a revolução positiva dos medicamentos antirretrovirais não tenha sido capaz de obter a cura da AIDS, seu papel na mudança do paradigma dos portadores de HIV merece reconhecimento<sup>24,25</sup>. Nesse sentido, o presente trabalho tem o objetivo de apresentar a evolução do tratamento para a infecção pelo HIV desde a sua implantação até os dias atuais e sintetizar as principais características dos fármacos com atividade terapêutica contra o HIV.

## MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura sobre o tratamento antirretroviral para a infecção pelo HIV adotado no Brasil ao longo dos anos. Foi realizada a partir da busca de todos os protocolos ao longo do tempo para o tratamento do HIV para adultos em plataforma do Ministério da Saúde (MS) e de artigos científicos nas bases de dados: Scielo, Lilacs e Pubmed. Utilizou-se como estratégia de busca os descritores: HIV, HIV-1, Terapia Antirretroviral de Alta Atividade, Antirretrovirais, Antiretroviral Therapy, AIDS, human immunodeficiency virus, anti-HIV Agents e denominações específicas de cada fármaco antirretroviral. Os resultados foram filtrados sem restrição de idiomas ou tipo de publicação, no período da criação das bases de dados até o ano de 2022. Nas buscas realizadas foi encontrado

um número total de 814 trabalhos entre estudos originais e de revisão. Foram excluídos os trabalhos repetidos e que, após análise do resumo, indicaram incoerência com o assunto em questão. Do total dos artigos encontrados, foram utilizados 118 no presente trabalho. Considerando os fármacos utilizados nos últimos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) disponíveis, atualmente o de 2018, formulou-se uma síntese das suas propriedades farmacológicas, ressaltando seu mecanismo de ação, benefícios e efeitos colaterais. Para ilustrar a evolução do tratamento para a infecção pelo HIV em adultos no Brasil, foi criada uma linha de tempo destacando as principais alterações nos protocolos do referido tratamento desde o surgimento do HIV até o protocolo mais recente adotado no Brasil.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Linha do tempo dos antirretrovirais relacionados à infecção pelo HIV

A Figura 1 apresenta os principais acontecimentos relacionados ao tratamento da infecção por HIV no Brasil ao longo do tempo.

Em 1987, a Zidovudina (AZT) foi aprovada pela Agência de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration – FDA*) para uso em pacientes com HIV, sendo a primeira possibilidade de tratamento da AIDS<sup>26</sup>. O MS brasileiro começou em 1988 a distribuição de medicamentos para doenças oportunistas em pacientes com HIV<sup>26</sup>. Em 1989, o FDA indica didanosina (DDI), um inibidor de transcriptase reversa, para pacientes com intolerância ao AZT<sup>27</sup>. Em 1991, o governo brasileiro começou a fornecer AZT como tratamento para pessoas com HIV/AIDS<sup>26</sup> e foi autorizado pelo FDA o terceiro antirretroviral, a zalcitabina (ddc), indicado para pacientes com intolerância ao AZT<sup>27</sup>.

Em 1992 inicia-se o combate à epidemia de AIDS pela combinação de dois antiretrovirais, o ddc + AZT, proposta terapêutica precursora do coquetel<sup>27</sup>. Essa combinação de dois antirretrovirais da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) foi associada a uma supressão virológica incompleta, o que contribui para o desenvolvimento de mutações, que geram resistência a essa classe medicamentosa<sup>28,29</sup>. Em 1993, no Brasil começaram a ser produzidos medicamentos antiretrovirais genéricos<sup>30</sup> e o AZT<sup>29</sup>.

**Figura 1** - Linha do tempo dos antirretrovirais utilizados para o tratamento do HIV no Brasil.

- 1987** — Aprovação da Zidovudina (AZT) para uso pelo Food and Drugs administration (FDA)
- 1988** — Distribuição de medicamentos para doenças oportunistas do HIV pelo Ministério da Saúde (MS)
- 1991** — Fornecimento do AZT no Brasil
  - Aprovado pelo FDA para uso a Zalcitabina (ddc)
- 1992** — Recomendada a combinação de dois antirretrovirais - ddc + AZT
- 1993** — Produção de antirretrovirais genéricos no Brasil
- 1995** — Recomendação oficial do primeiro esquema terapêutico para HIV: dois ITRN (AZT e lamivudina [3TC]) associado a um ITRNN (efavirenz [EFV]).
  - FDA aprova o uso de Inibidores de Protease (IPs)
- 1996** — Aprovação da Lei 9.313 para distribuição gratuita e universal de ART pelo SUS.
  - Consenso na adoção do regime de três medicamentos (HAART): 2 ITRN e um IP
- 2000** — MS indica possíveis combinações de 2 ITRN (AZT + ddI) mais um IP (IDV, NFV, RTV) ou ITRNN (EFZ ou NVP); esquema triplo de ITRN: AZT + 3TC + ABC. Foram excluídos das possibilidades de ART ddc e delavirdina
- 2001** — Brasil usa ameaça de licença compulsória para conseguir descontos de companhias farmacêuticas no preço de antirretrovirais
  - PCDT indica TARV para pacientes com contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, mantendo terapia dupla apenas em pacientes que já a utilizavam.
  - O uso de IP apenas para pacientes com imunodeficiência grave (células T-CD4+ abaixo de 200/mm<sup>3</sup>) e opção para situações de resgate terapêutico.
- 2002/2003** — Associação de lopinavir/ritonavir como medicamento de 1ª escolha. O uso de IDV e RTV como únicos IP de esquema foram retirados da recomendação,
  - O RTV passa a ser usado como reforço para outros IPs.
  - Contraindicado o IDV
- 2004** — Esquema preferencial de 2 ITRN (AZT e 3TC) + 1 ITRNN (EFV), sendo 2 ITRN + 1 IP (LPV, ATV) esquema alternativo. Foram contraindicados esquemas com 3 ITRN em terapia inicial.
- 2007** — O Brasil licenciou compulsoriamente o efavirenz para importação. A d4T passou a ser a última opção para substituir o AZT, sendo preferidos ABC, ddI ou TDF.
- 2008** — Mantida a escolha preferencial de (AZT + 3TC) para ITRN, (EFV) para ITRNN LPV para IP
- 2013** — A primeira escolha de ITRN substituída para tenofovir (TDF). continuação da 3TC como outro ITRN e do EFV como ITRNN preferencial. Houve a exclusão do d4T e do indinavir (IDV). Mantida as escolhas para IP (LPV e ATV). Esse protocolo foi atualizado em 2015 e não houve mudanças das recomendações de tratamento.
- 2014** — Introdução da dose fixa combinada/ 3 em 1 (tenofovir, lamivudina e efavirenz).
  - Associação dos ITRN com inibidor de integrase (INI) permitida com o dolutegravir (DTG). O esquema preferencial de ITRN foi mantido (TDF + 3TC) associado de preferência a um INI, não ITRNN. O EFV é recomendado como alternativa do DTG. O tratamento agora é indicado para todos os pacientes infectados pelo HIV por toda a vida.
- 2018** —

**Fonte:** Os autores

Em 1995 foi oficialmente recomendado o primeiro esquema terapêutico para o HIV, constituído da dupla de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) zidovudina e lamivudina (3TC), associada a um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRNN), preferencialmente o efavirenz (EFV)<sup>28,29</sup>. Essa associação visou reduzir a

resistência medicamentosa observada em 1992. Foi aprovada a nova classe de ARVs, os inibidores de protease (IP)<sup>29</sup> e aprovado pelo FDA o saquinavir (SQV)<sup>27</sup>.

Em 1996, foi introduzida a terapia antirretroviral universal no Brasil, em consequência da Lei 9.313, assegurando a distribuição gratuita e universal de medicamentos aos portadores de HIV/AIDS pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>26,31</sup>. Também foi regulado consenso para a distribuição dos antirretrovirais com o regime de três medicamentos, a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy*), constituída de dois inibidores da transcriptase reversa e um IP<sup>29,28</sup>.

Em 2000, o MS lançou um documento de recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, com possibilidade de terapia inicial composta de, pelo menos, dois ITRNs, associados a um ITRNN ou um IP em situações específicas<sup>32</sup>. No esquema duplo de 2 ITRNs são recomendados como principais ARVs a zidovudina e a didanosina (ddI). Como segunda escolha de ITRN, é sugerida a estavudina (d4T).

Se o esquema for triplo de 3 ITRN, recomenda-se AZT, lamivudina (3TC) e abacavir (ABC) juntos. Para o ITRNN no esquema de 2 ITRN + ITRNN recomenda-se o uso de efavirenz (EFZ) ou neviraparina (NVP). Para o IP no esquema de 2 ITRN + 1 IP recomenda-se um dos seguintes: indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), ou com a junção de IDV + RTV. No documento é excluído o uso da zalcitabina e delavirdina (4DT), incluído ABC em combinação específica com AZT e lamivudina, como alternativa terapêutica em algumas situações e a inclusão do amprenavir somente em associação ao EFZ e RTV como opção a falha terapêutica de esquemas com IP<sup>32</sup>. A exclusão da ddc se deve à seus diversos efeitos adversos e por causar a inibição do desenvolvimento de células tronco, e a exclusão da delavirdina ocorreu por esse ARV não possuir um bom perfil de resistência<sup>32</sup>.

Desde 2001, o Brasil tem produzido medicamentos genéricos dos antirretrovirais de referência introduzidos antes de 1997. Além disso, o país tem usado a ameaça de licença compulsória e produção doméstica dos ARVs para conseguir descontos de companhias farmacêuticas que os produzem<sup>31</sup>.

Em 2002/2003, foi lançado novo documento sobre o tratamento antirretroviral pelo MS<sup>33</sup>. Nesse documento recomenda-se o uso de esquemas com três ou mais drogas para todos os pacientes em início de tratamento, e é afirmado que a terapia dupla só deve ser mantida para pacientes que já estavam sendo tratados por ela e se encontram estáveis em todos os âmbitos,

além do uso como opção de quimioprofilaxia e algumas situações de exposição ocupacional<sup>33</sup>. O uso de IP passou a ter sua indicação mais restrita, estando presente na terapia inicial apenas para pacientes sintomáticos e assintomáticos com imunodeficiência grave (contagem de células T CD4+ abaixo de 200/mm<sup>3</sup>) e como opção em situações de resgate terapêutico<sup>33</sup>. O NFV e a associação lopinavir/ritonavir foram indicados como drogas de primeira escolha na terapia inicial entre IPs. O uso de IDV e RTV como únicos IP de esquema foram retirados da recomendação, por relatos de muitos efeitos colaterais e rápido desenvolvimento de resistência<sup>33</sup>.

Vale ressaltar que, de acordo com o PCDT para o Manejo de Infecção pelo HIV, simplificado em 2003 e atualizado em 2006, a terapia ARV era indicada para pacientes sintomáticos ou assintomáticos com contagem de células T CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup><sup>29</sup>, o que já não é mais válido na atualidade<sup>23</sup>.

Em 2004, nova versão do documento afirma que a terapia inicial recomendada continua sendo baseada no esquema triplo, de dois ITRNs associados a um ITRNN (primeira opção) ou um IP e que esquemas duplos não devem mais ser utilizados, com exceção de alguns casos de exposição ocupacional<sup>34</sup>. Foram contraindicados esquemas com três ITRNs em terapia inicial, por causa de sua relação com o desenvolvimento de resistência medicamentosa<sup>34</sup>. O IDV, com ou sem RTV como adjuvante farmacológico, deixou de ser recomendado por sua alta toxicidade. Para a primeira escolha de ITRN passaram a ser recomendados AZT e 3TC, e como segunda escolha d4T e 3TC. Em relação ao ITRNN, continua a ser recomendado o EFV, e o NVP como segunda escolha. Em relação ao IP, a primeira escolha foi o lopinavir (LPV/r) ou atazanavir (ATV) e como segunda escolha o NFV ou saquinavir (SQV/r)<sup>34</sup>.

Em 2007, ocorreu o licenciamento para a importação do efavirenz ao Brasil, sendo um dos medicamentos mais prescritos para pessoas com HIV<sup>31</sup>. O d4T passou a ser a última opção de ITRN em 2007, sendo preferidos ABC, ddI ou TDF<sup>35</sup>, culminando com sua retirada da recomendação em 2013, por ser associado a um perfil de resistência ruim e alto nível de toxicidade<sup>36</sup>.

Em 2008, houve nova atualização das recomendações do MS, permanecendo com o esquema preferencial de 2 ITRNs + ITRNN e colocando como esquema alternativo 2 ITRNs + IPr<sup>35</sup>. A escolha preferencial de drogas para a dupla de 2 ITRNs foi mantida, sendo o EFV ainda

a escolha preferencial para ITRNN, e o LPV o IP preferencial, sendo agora recomendado seu uso potencializado por RTV<sup>35</sup>.

O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para o Manejo de Infecção pelo HIV de 2013 ainda indica como primeira linha de tratamento a combinação de três ARVs, sendo dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN<sup>36</sup>. Foi alterado o esquema de primeira linha, com substituição de AZT pelo tenofovir (TDF), continuação da 3TC como outro ITRN a ser usado e do EFV como ITRNN preferencial<sup>36</sup>. Houve mudança em esquemas anteriores que a d4T e o indinavir (IDV) não devem fazer parte dos esquemas antirretrovirais. Como segunda escolha para ITRNN, permanece o NVP. A primeira escolha para IP continua sendo LPV e a segunda ATV<sup>29,36</sup>.

O ano de 2014 marca a introdução da dose fixa combinada ou “3 em 1” (tenofovir, lamivudina e efavirenz) fortalecendo a adesão ao tratamento pela redução da ingestão para um único comprimido diário<sup>29</sup>.

O PCDT foi atualizado em 2018, e ainda foi aceito que a terapia inicial deve ser constituída de três ARV, dois ITRN/ITRNt associados a ITRNN, IP/r<sup>23</sup>. Há uma mudança em relação ao último protocolo que afirma que a associação dos ITRN pode agora ser feita a um inibidor de integrase (INI)<sup>23</sup>. O esquema preferencial inicial de ITRN/ITRNt continua sendo de TDF + 3TC, associado de preferência ao inibidor da integrase (INI) dolutegravir (DTG), ao invés de associado a um ITRNN<sup>23</sup>. O EFV agora é recomendado como alternativa ao DTG. O ABC, contraindicado em um protocolo anterior, agora é recomendado como alternativa em caso de contraindicação ao TDF. O tratamento antirretroviral é recomendado para todos os pacientes infectados pelo HIV, independente da taxa de CD4+ e mantido por toda a vida, como tratamento individualizado e considerando a ocorrência de efeitos adversos a longo prazo<sup>23</sup>.

De forma similar às recomendações do Ministério da Saúde para tratamento do HIV, a agência americana FDA, que faz o controle dos alimentos e medicamentos usados no país, recomendou em 1997 o uso da combinação de dois ITRNs: a lamivudina e a zidovudina, diferenciando do tratamento escolhido pelo governo brasileiro pela falta de um IP associado a esses ITRNs<sup>37</sup>. Há concordância entre as recomendações do Ministério da Saúde para a TARV e entre protocolos de 2018 da Europa e protocolos recentes dos Estados Unidos, que recomendam a associação de dois ITRN associados a um INI como terceiro agente<sup>38</sup>.

## **Classes de medicamentos utilizados para o tratamento da infecção pelo HIV**

A combinação de antirretrovirais é necessária para controle efetivo da infecção pelo HIV e evitar o surgimento de resistência aos medicamentos<sup>39</sup>, provocada pela alta mutação genética do HIV em virtude da falta de mecanismos de revisão de DNA e altas taxas de replicação viral. A HAART consiste em regimes medicamentosos que incluem, em sua maioria, medicamentos de duas das três classes de antirretrovirais: (ITRN), (ITRNN) e (IP)<sup>20,40</sup>.

A escolha de um medicamento de uma classe geralmente não afeta a escolha entre medicamentos de outra. Esse regime medicamentoso pode ser feito através de diferentes combinações, sendo recomendada no Brasil a combinação de dois ITRN associados a um ITRNN ou um IP<sup>41</sup>, e, mais recentemente recomendada, a combinação de dois ITRN com um INI<sup>23</sup>. Com a HAART, foi possível transformar a infecção pelo HIV em doença crônica e controlável, antes considerada doença letal<sup>20,42</sup>.

Evidências demonstram que o início precoce da terapia antirretroviral traz benefícios para a mortalidade e morbidades de doenças relacionadas como a AIDS<sup>20,43</sup>. Apesar disso, mesmo com o controle da infecção pelo HIV, ainda podem existir níveis persistentes de inflamação, baixa viremia e maior risco de complicações de saúde<sup>44</sup>. A não adesão ao regime medicamentoso ou adesão insatisfatória, com horários irregulares de uso dos medicamentos, contribuem para falha no tratamento, além possibilitar o surgimento de resistência<sup>45,46,47</sup>.

Ademais, os efeitos colaterais aos medicamentos podem influenciar na baixa adesão. É importante que o primeiro regime de HAART escolhido leve em conta a frequência e quantidade de pílulas, restrições alimentares e efeitos adversos para a manutenção do tratamento<sup>42</sup>.

No início dos anos 2000, a HAART possuía maior nível de toxicidade, dosagens e quantidade de medicamentos. O desenvolvimento de resistência aos medicamentos trazia limitações para a aderência terapêutica. Foram desenvolvidas novas drogas como o tenofovir, que amenizam os problemas supracitados<sup>20</sup>.

Existem seis classes de antirretrovirais utilizados pelo SUS para a infecção pelo HIV: ITRNs, ITRNNs, INI, IPs, inibidores de fusão (IF) e antagonistas de CCR5<sup>48</sup>. Exemplos de medicamentos preconizados pelo MS de cada classe estão apresentados abaixo (Quadro 1).

**Quadro 1:** Classes e exemplos de medicamentos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV.

<b>Classe</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN)</b>	Abacavir (ABC) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Tenofovir (TDF) Zalcitabina (ddC) Zidovudina (AZT)
<b>Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)</b>	Delavirdina (4DT) Efavirenz (EFZ) Nevirapina (NVP)
<b>Inibidores de protease (IP)</b>	Amprenavir Atazanavir (ATV) Fosamprenavir Indinavir Lopinavir (LPV) Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV)
<b>Inibidores de integrase (INI)</b>	Dolutegravir (DTG)
<b>Inibidores de fusão (IF)</b>	Enfuvirtida (T20)
<b>Antagonistas de CCR5</b>	Maraviroc

**Fonte:** Os autores

### **Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)**

Os ITRNs agem contra a transcriptase reversa (TR), interferindo na replicação viral. Para isso, eles são incorporados na fita de DNA viral em formação, inibindo a ligação fosfodiéster 3'-5' entre nucleotídeos, interrompendo a cadeia de DNA<sup>49,50</sup>.

Os ITRNs podem enfraquecer ou suprimir transitoriamente o HIV-1 quando administrados isolados, mas a combinação de dois ITRN pode desenvolver resposta antirretroviral mais potente e duradoura<sup>51</sup>. A supressão virológica incompleta na monoterapia do ITRN contribui para o desenvolvimento de mutações e resistência<sup>52,53</sup>. Essa classe é comumente associada a efeitos colaterais como lipoatrofia, esteatose hepática e neuropatia

periférica, devido à sua toxicidade mitocondrial<sup>54,55</sup>. A maioria dos ITRNs tem menor tendência a outros ARV para gerar interações medicamentosas<sup>53</sup>.

Os NRTIs são atualmente considerados a base da terapia de primeira linha<sup>52</sup>. Diversos NRTIs disponíveis podem ser administrados apenas uma ou duas vezes ao dia, são bem tolerados e com poucas interações medicamentosas pela baixa metabolização por enzimas hepáticas, o que beneficia a aderência do paciente e amplia seu uso terapêutico<sup>53</sup>. A grande experiência adquirida com os NRTIs e as NNRTIs permite decisões terapêuticas embasadas para essas classes em comparação com classes recentemente introduzidas<sup>52</sup>.

### **Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN)**

Esses medicamentos ligam-se diretamente à bolsa hidrofóbica, perto do sítio ativo da enzima transcriptase reversa<sup>51</sup> gerando sua inibição<sup>21,50</sup>. Como os ITRNNs ligam-se diretamente ao sítio ativo da TR ao invés de agir como terminador de cadeia, podem ser utilizados de forma concomitante com ITRNs sem o surgimento de resistência cruzada. Entretanto, apresentam resistência cruzada com outros ITRNNs<sup>50</sup>, e basta uma mutação na enzima transcriptase reversa para acontecer a inativação do fármaco<sup>21,56</sup>. Apesar disso, possui baixo custo, grande disponibilidade e boa eficácia<sup>25</sup>.

A combinação de NRTIs com um NNRTI demonstrou ótima eficácia, além de efeitos sinérgicos de tais combinações com redução da resistência<sup>52</sup>.

Os ITRNNs possuem baixa toxicidade, alta especificidade, mecanismo único de ação contra o HIV<sup>53,57</sup> e efeitos colaterais como erupções cutâneas e desordens lipídicas. Os efeitos colaterais relacionados a alterações lipídicas por ITRNNs podem ser controlados com niacina, estatina, Ômega-3 e fibrato<sup>58</sup>.

### **Inibidores de protease (IP)**

Os IPs encaixam-se na fenda de substrato da protease do HIV-1, inibindo a pós tradução e a maturação viral<sup>51</sup>. Essa classe é geralmente usada em pacientes que apresentam falha no tratamento inicial com HAART, e deve ser usada junto com agentes potencializadores, como ritonavir<sup>42</sup> ou cobicistat<sup>49</sup>, devido à seus efeitos colaterais desfavoráveis<sup>59</sup>. A resistência aos IPs e à resistência cruzada com outros IPs é observada com alta frequência<sup>50</sup>.

Os IPs estão associados a reações adversas sérias nos primeiros anos de uso, resistência à insulina, hiperlipidemia e lipodistrofia<sup>51</sup>.

### **Inibidores de integrase (INI) e Inibidores de fusão (IF)**

Os INI inibem a atividade da integrase e interrompem a maturação viral<sup>48</sup>. Os IF têm como principal representante o enfuvirtida (T20) e agem interferindo na fusão do HIV aos linfócitos T CD4+, impedindo a invasão viral, pelo bloqueio da interação da gp120 com a CD4<sup>46</sup>. Os efeitos adversos observados são: neutropenia e risco elevado para pneumonia<sup>60</sup>.

Os INIs apresentam ótimo perfil de tolerabilidade, menos interações medicamentosas comparados a IPs e NNRTIs, além de eficácia notável. Desta forma, há melhor adesão e resposta terapêutica no tratamento, especialmente em populações com idade avançada e comorbidades<sup>14</sup>. Comparado aos ITRNNs, os INIs têm demonstrado supressão viral com melhor eficácia, além de menor tempo para resposta farmacológica, justificando sua preferência atual de uso como terapêutica inicial<sup>25</sup>.

### **Antagonistas de CCR5**

O maraviroc é o principal medicamento desta classe<sup>61</sup>. Ao ligar-se ao sítio hidrofóbico do CCR5, provoca mudança na conformação da proteína, inibindo a ligação da gp120 ao CCR5 e impossibilitando a entrada do vírus nas células do hospedeiro<sup>50</sup>. Podem ser observados como efeitos colaterais: febre, erupções cutâneas, infecções respiratórias, hepatotoxicidade, dor abdominal etc<sup>51</sup>.

### **Fármacos utilizados na infecção pelo HIV**

#### **Abacavir**

O abacavir é fosforilado ao abacavir monofosfato pela adenosina fosfotransferase, que pela ação de uma enzima citosólica gera o metabólito carbovir monofosfato por desaminação. Em seguida, a guanilato quinase forma o carbovir difosfato e, pela ação da nucleosídeo difosfato quinase e outras enzimas o composto ativo carbovir trifosfato é formado. Esse composto compete com a 2'-desoxiguanosina 5'-trifosfato endógena<sup>51</sup>, alterando a adição de novos ácidos nucleicos no DNA viral pela enzima transcriptase reversa<sup>62</sup>. Por não possuir o grupo 3' hidroxil

para formação de ligações fosfodiéster entre bases do DNA<sup>63</sup> gera terminação de cadeia e interrupção da síntese do DNA viral<sup>51</sup>.

Devido a sua longa meia vida, pode ser utilizado em apenas uma dose diária de 600mg<sup>62</sup> ou 300mg duas vezes ao dia<sup>23</sup>.

O abacavir possui boa tolerabilidade e eficácia, mas reações graves de hipersensibilidade são observadas, com variantes alélicas no gene HLA-B fortemente associadas ao risco desse quadro imune em aproximadamente 5% dos pacientes<sup>63,64</sup>, justificando a sua ausência como fármaco de primeira linha<sup>23</sup>. Segundo o MS, teste de HLA-B\*5701 deve ser realizado previamente ao início da terapia com abacavir<sup>23</sup>.

Sintomas relacionados à toxicidade mitocondrial dos ITRNs como lipoatrofia, pancreatite, esteatose hepática, acidose láctica e neuropatia periférica são relatados<sup>62</sup>.

### **Didanosina (DDI)**

A didanosina é um fármaco análogo sintético do nucleosídeo de purina com ação para o HIV-1 e HIV-2<sup>51</sup>. O medicamento compete com o nucleosídeo trifosfato de desoxiadenosina natural pelo local de ligação na transcriptase reversa<sup>65</sup>. A DDI entra nas células por difusão passiva, passa pela ação de enzimas celulares, sendo fosforilada no produto final ativo desoxiadenosina 5'-trifosfato (ddATP)<sup>66</sup>. Ao se encaixar no DNA viral ocorre a terminação da síntese da cadeia do DNA viral<sup>65</sup>. A didanosina é principalmente ativa em linfócitos T e monócitos quiescentes<sup>66</sup>.

A didanosina possui uma ligação N-glicosídica que, em meio ácido, é degradada a outros metabólitos, sendo necessário o uso de uma fórmula com pó tamponado com fosfato ou citrato ou comprimidos mastigáveis com substâncias antiácidas<sup>67</sup>. A principal indicação da didanosina é para intolerância a fármacos como tenofovir, zidovudina e abacavir<sup>68</sup>. A posologia é de quatro comprimidos tamponados de 100mg ou uma cápsula de liberação lenta de 400mg ao dia<sup>51</sup>.

Devido a efeitos colaterais severos, baixa eficácia e interações medicamentosas a didanosina tem sido substituída por fármacos superiores, raramente sendo utilizada<sup>53</sup>. Como efeitos adversos, foram relatados: neuropatia periférica<sup>51,67,69</sup>, pancreatite<sup>70</sup>, lipoatrofia, acidose láctica<sup>51</sup>. Efeitos gastrointestinais documentados podem estar relacionados com os agentes tamponados<sup>65</sup>. O fármaco ultrapassa a barreira hematoencefálica, e sintomas de demência são

relatados<sup>71</sup>. A resistência primária à didanosina ocorre pela mutação na transcriptase reversa do HIV-1 no códon 74 e sua resistência secundária por mutações nos códons 65 e 184<sup>66</sup>.

### **Lamivudina (3TC)**

A lamivudina caracteriza-se por ser um didesoxinucleosídeo análogo da citosina e, ao competir com a citidina trifosfato natural, inibe a transcriptase reversa por agir como terminador de cadeia do DNA viral<sup>72,73</sup>. Atualmente é aprovado para tratamento tanto na infecção pelo HIV-1 quanto na hepatite B. Dentro das células, após sofrer a ação de enzimas quinase, pode encontrar-se na forma de lamivudina monofosfato e trifosfato, ambas com ação na síntese viral<sup>72</sup>. Devido a sua forma de enantiômero negativo, as polimerases do hospedeiro não reconhecem o fármaco, visto que nucleosídeos naturais possuem forma positiva<sup>74</sup>, diminuindo sintomas colaterais relacionados com a interação com polimerases humanas, observada em outras classes de ITRNs. Entretanto, sua forma trifosfato pode inibir fracamente as polimerases alfa, beta e mitocondriais<sup>72</sup>.

A lamivudina está disponível em comprimidos de 300mg e soluções orais de 5mg/10mg por ml. A dosagem é dependente da atividade renal do paciente. Em pacientes com *clearance* de creatinina maior que 50 ml/min, é possível utilizar a dosagem de 300mg diários<sup>75</sup>.

A lamivudina está relacionada com mutações da transcriptase reversa em genes como M184V e M184I<sup>76</sup>. Dessa forma, é usada com outros antirretrovirais para evitar o surgimento de resistência ao medicamento<sup>75</sup>.

A 3TC é não-teratogênica, com disponibilidade de doses combinadas em ambientes deficientes de recursos e perfil de toxicidade favorável<sup>48,75,76</sup>, supressão virológica eficiente e atividade residual mesmo em surgimento de resistência<sup>78</sup>, justificando sua utilização como primeira linha de tratamento<sup>77</sup>.

Como efeitos adversos, os mais comuns são diarreia, tosse, fadiga, sintomas nasais, náusea e cefaleia. Efeitos severos raros como hepatomegalia e acidose láctica também podem ser observados<sup>75</sup>.

### **Tenofovir**

O tenofovir é um análogo da adenina-5'-monofosfato da classe dos ITRNNs<sup>51</sup>. Esse medicamento é fosforilado após entrada nas células do hospedeiro<sup>79</sup> em tenofovir-monofosfato

pela adenilato quinase e convertido em sua forma difosfato pela nucleosídeo difosfato quinase<sup>76</sup>. O metabólito ativo tenofovir difosfato compete com o trifosfato de desoxiadenosina natural pela ligação à transcriptase reversa, gerando terminação de cadeia<sup>80</sup>.

O tenofovir é administrado na dosagem de 300mg em um comprimido diário<sup>76</sup>. Em relação a outros ITRNs, o tenofovir possui melhor segurança e farmacocinética<sup>53</sup>, além de boa eficácia e tolerabilidade<sup>81</sup>, justificando sua preferência em tratamentos<sup>53</sup>.

Os efeitos adversos mais comuns são: cefaleia, astenia, náusea, diarreia e flatulência<sup>76</sup>. O fármaco é eliminado pelos rins, e sua toxicidade ao DNA mitocondrial pode levar a danos renais, sendo utilizado com cautela em pacientes com alterações neste órgão<sup>79,82</sup>.

### **Zalcitabina (DDC)**

A zalcitabina é um fármaco análogo da pirimina com ação inibitória do HIV-1 e HIV-2<sup>51</sup>. É incorporada ao DNA viral em processo de síntese e compete com nucleosídeos endógenos pelo sítio de ligação da transcriptase reversa impedindo a replicação de DNA viral<sup>83</sup>.

Dentro da célula, o fármaco é fosforilado por enzimas intracelulares<sup>84</sup>. Inicialmente, a deoxicitidina quinase forma dcc-monofosfato, que é transformado em dcc-trifosfato por outras enzimas<sup>83</sup>. Dessa forma, a zalcitabina também diminui a síntese de nucleosídeos que promovem a replicação viral. De forma análoga a didanosina e zidovudina, a zalcitabina não possui o grupo 3' hidroxil no grupo ribose necessário para a adição de novos nucleotídeos na cadeia de DNA viral. O medicamento liga-se primordialmente a transcriptase reversa em detrimento de DNA polimerases do hospedeiro. As DNA-polimerase beta e gama são mais vulneráveis e relacionam-se possivelmente com sintomas associados à neurotoxicidade observados após o uso de zalcitabina<sup>83</sup>. Sua administração é de 0,75mg de 8 em 8 horas<sup>51</sup>.

Efeitos adversos observados são: cefaleia, vômitos e náusea, cardiomiopatia, pancreatite, trombocitopenia, observação da inibição do desenvolvimento de células tronco<sup>84</sup>, hepatotoxicidade<sup>85</sup>, neuropatia periférica<sup>86,87</sup> e neutropenia, principalmente em pacientes com níveis baixos de CD4+<sup>51,86</sup>. Assim, devido a seus efeitos colaterais não é um fármaco de primeira linha atualmente<sup>23</sup>.

### **Zidovudina (AZT)**

A zidovudina possui estrutura análoga a timidina sintética<sup>88</sup>. Seu principal uso nos últimos dez anos é no período de parto, com diminuição de infecção de recém-nascidos<sup>89,90</sup>.

A AZT entra nas células por difusão passiva ou por transportadores de membrana<sup>91</sup> e, por ações de enzimas, é convertida a zidovudina trifosfato com função metabólica ativa que permanece aprisionada dentro da célula<sup>92</sup>. Primeiramente, a timidina quinase transforma a zidovudina em zidovudina monofosfato, que se transforma em zidovudina difosfato pela timidilato quinase e, por fim, a nucleosídeo-difosfato quinase forma a zidovudina trifosfato<sup>91</sup>. Essa forma final insere-se no DNA viral no lugar da timidina, impedindo a ação da transcriptase reversa do HIV-1 em alargar a cadeia de DNA<sup>90, 92</sup>.

Pode ser administrada pelas vias intravenosa e oral com indicação de 300mg duas vezes ao dia em adultos<sup>23,92, 93</sup>.

Como desvantagem, identifica-se tal como outros ITRNs grande toxicidade, preferindo-se outros fármacos<sup>90</sup>. São relatados efeitos adversos como: anemia e neutropenia, devido a alterações no metabolismo da timidina e afinidade do fármaco pela DNA polimerase de células tronco da medula óssea<sup>94</sup>, miopatia<sup>95</sup>, lipoatrofia, esteatose hepática, acidose láctica, pela interferência da zidovudina em DNA polimerase-y mitocondriais do hospedeiro, que gera disfunção mitocondrial<sup>91</sup>, cefaleia, insônia, mialgia, náusea e diarreia<sup>92</sup>.

### **Delavirdina (4DT)**

A delavirdina possui ação de inibir o HIV-1 por se ligar de forma não competitiva em sítio hidrofóbico da transcriptase reversa, gerando mudança conformacional estável da enzima no sítio do subdomínio p66 que o inativa. Dessa forma, a função da DNA polimerase é inibida e a replicação viral cessa<sup>96</sup>.

A delavirdina diferencia-se do mecanismo de ação de outros ITRNs por estabilizar-se por ligações de hidrogênio a lisina na posição 103 e interações hidrofóbicas com o resíduo de prolina na posição 236<sup>96</sup>. Como a delavirdina é uma potente inibidora da CYP3A4, ela potencializa a ação de drogas metabolizadas pela CYP3A4, como inibidores de protease<sup>23</sup>.

A dosagem de delavirdina é de 400mg, administrado por via oral três vezes ao dia<sup>51</sup>.

O uso da delavirdina é contraindicado desde 2013 pela Organização Mundial de Saúde<sup>53</sup>. Ese fármaco possui atualmente indicações de sua descontinuação, devido a efeitos adversos severos<sup>25</sup> como erupção maculopapular grave<sup>51</sup> e sintomas menos comuns como

cefaleia, fadiga, prurido e náusea<sup>96</sup>, além de ingestão de três comprimidos por dia e baixa resistência a mutações virais<sup>21</sup>.

### **Efavirenz (EFZ)**

O efavirenz possui como mecanismo de ação a adesão direta à transcriptase reversa<sup>97</sup> pela desregulação de seu sítio catalítico, diminuindo sua atividade enzimática<sup>56</sup>. Esse fármaco tem meia vida longa, o que permite sua utilização em uma única dose diária<sup>98</sup>. A dose recomendada por dia é de 600mg<sup>25</sup>. Deve ser ingerida de estômago vazio e à noite com o propósito de evitar efeitos neuropsiquiátricos<sup>98</sup>.

Esse medicamento possui bom perfil de toxicidade, e os efeitos adversos são: erupções cutâneas, toxicidade hepática, insônia, tontura, falta de concentração e, mais raramente, depressão, reações paranoides e maníacas, ideação suicida, entre outros<sup>98</sup>.

O efavirenz já foi considerado uma droga inicial de primeira escolha, entretanto, possui níveis plasmáticos ideais para a terapêutica de difícil controle<sup>97</sup>, interações medicamentosas e efeitos neurológicos proeminentes<sup>97,99</sup>. Atualmente, tem sido substituído pelo dolutegravir, devido a menor resistência e efeitos colaterais, dose única diária e melhor supressão viral<sup>45</sup>.

### **Nevirapina (NVP)**

A ligação da nevirapina em uma bolsa hidrofóbica no sítio da transcriptase reversa gera mudança conformacional da enzima, impedindo a continuação da síntese de DNA viral<sup>100</sup>.

A dosagem inicial é de 200mg ao dia, com ajuste para 200mg duas vezes ao dia após 14 dias de tratamento<sup>100</sup>.

O fármaco pode induzir reações de hipersensibilidade em até 25% dos pacientes, como erupções cutâneas e elevação de enzimas hepáticas<sup>101</sup>, o que limita a escolha preferencial desse medicamento<sup>102</sup>. São relatados também sintomas como: febre, mialgia, fadiga, náuseas, diarreia e vômito<sup>51</sup>, dor abdominal, lipodistrofia, edema, icterícia e danos hepáticos<sup>100</sup>.

### **Amprenavir**

O amprenavir impede a formação de proteínas pós-transcricionais do HIV pela inibição da enzima protease<sup>103</sup>. Dessa forma, a protease viral não consegue clivar poliproteínas como gag e gag-pol. O mecanismo de ação do fármaco hipotetizado pauta-se na formação de um

complexo enzima-fármaco que inibe a enzima protease impedindo suas funções<sup>104</sup>, bloqueando a formação de proteínas estruturais e enzimas responsáveis pela replicação do HIV<sup>105</sup>.

Como limitações, tem ação no citocromo p540, possui diversas interações medicamentosas, assim como perfil tóxico e necessidade ingestão diária duas vezes ao dia<sup>106</sup>. Os sintomas colaterais mais relatados são cefaleia, diarreia, vômito, náusea, erupções cutâneas e dormência peribucal<sup>104</sup>. A longo prazo, pode ser observado aumento dos níveis de triglicerídeos, colesterol e adiposidade no tronco<sup>107</sup>.

### **Atazanavir (ATV)**

O atazanavir é um inibidor de protease do vírus HIV-1 por se ligar ao seu sítio catalítico, impedindo a formação de proteínas funcionais do HIV a partir de precursores poliproteicos<sup>108</sup>.

A dosagem recomendada é 400mg uma vez ao dia, ou 300mg uma vez ao dia quando associado ao ritonavir<sup>109</sup>.

O principal efeito adverso relacionado ao atazanavir é a hiperbilirrubinemia assintomática<sup>51,110</sup>, relacionado com alterações na UDP-glucuronosil transferase (UGT)<sup>51</sup>. Logo, alterações renais geradas pelo atazanavir podem limitar sua indicação<sup>111</sup>. Ademais, observa-se efeitos adversos como diarreia, vômito e náusea, dor abdominal<sup>108</sup>, cefaleia, reações de hipersensibilidade, lesões hepáticas e, a longo prazo, lipodistrofia<sup>109</sup>.

### **Fosamprenavir**

O fosamprenavir é uma pró-droga de éster de fosfato do amprenavir, desenvolvida para diminuir o número, tamanho de comprimidos diários e excipientes indesejados do amprenavir<sup>112</sup>. O fármaco é hidrolisado a amprenavir por enzimas presentes no epitélio intestinal<sup>51</sup>. Assim como o amprenavir, a inibição da protease impede a clivagem sobre os precursores poliproteicos gag e gag-pol, resultando em um vírion imaturo e incapaz de infectar outras células do hospedeiro<sup>113</sup>.

A dosagem recomendada é de 1400mg duas vezes ao dia, ou 1400mg uma vez ao dia se administrado conjuntamente ao ritonavir<sup>112</sup>.

Os sintomas adversos são: cefaleia, diarreia, fadiga, náusea<sup>114</sup>, erupções cutâneas<sup>113</sup> e sintomas prejudiciais a longo prazo de lipodistrofia e hiperlipidemia<sup>113</sup>.

## **Indinavir**

O indinavir é um inibidor competitivo, que se liga ao sítio ativo da enzima protease<sup>115</sup> e impede a clivagem das poliproteínas a proteínas ativas do HIV<sup>116</sup>.

Sua ingestão após refeições ricas em gordura ou proteína compromete sua absorção, logo, seu uso é recomendado apenas com líquidos. A dosagem indicada para o indinavir é duas cápsulas de 400mg a cada 8 horas<sup>116</sup>.

O fármaco possui grande quantidade de efeitos colaterais e mutações precoces<sup>23</sup>. Dessa forma, não é utilizado como primeira linha de tratamento<sup>23</sup>. Os sintomas mais comuns são: náusea, vômito, dor abdominal, cefaleia, fadiga<sup>117</sup>, nefrolitíase e urolitíase, infarto agudo do miocárdio, anemia hemolítica, hiperglicemia e lipodistrofia<sup>116</sup>.

## **Lopinavir/Ritonavir**

O lopinavir é um IP utilizado em conjunto com ritonavir para tratamento do HIV<sup>118</sup>. O lopinavir é um inibidor peptidomimético da enzima protease do vírus HIV-1, e não possui efeito em células com o DNA pró-viral já integrado em seu DNA<sup>119</sup>. Sua criação teve como objetivo o desenvolvimento de um antirretroviral com perfil de resistência diferente do ritonavir<sup>120</sup>.

Os efeitos adversos do lopinavir são: náusea, diarreia, astenia<sup>121</sup>, cefaleia, distúrbios gastrointestinais e a longo prazo, lipodistrofia e dislipidemia<sup>118</sup>.

O ritonavir e lopinavir possuem uma coformulação comercial<sup>122</sup>. A junção desses fármacos objetiva um perfil de efeitos colaterais, número de comprimidos diários e resistências melhores que o fármaco lopinavir sozinho<sup>122</sup>. O lopinavir não alcança concentrações adequadas em uso sozinho, pois o medicamento é inativo pelo intenso metabolismo das enzimas CYP3A4 (Citocromo P450 3A4)<sup>120,122</sup>. Dessa forma, a junção dos fármacos deve-se ao fato de que o ritonavir é capaz de inibir a enzima hepática CYP450-3A4, responsável pela metabolização de drogas como lopinavir e, dessa forma, aumenta a biodisponibilidade do fármaco no organismo do paciente<sup>123</sup>.

O mecanismo de ação do ritonavir envolve a interação hidrofóbica entre a cadeia lateral isopropil Val-82 da protease e o grupo P3-isopropiltiazolil do ritonavir<sup>120</sup>. Dificilmente possui uso único, utilizado primordialmente como um reforço para outros IPs. A dosagem comum é de 400mg de lopinavir e 100mg de ritonavir duas vezes ao dia<sup>123</sup>.

Possui efeitos adversos como insônia, distúrbios gastrointestinais, maláxia, vertigem, efeitos metabólicos como dislipidemia e rabdomiólise. Efeitos graves como *Diabetes mellitus*, reações de hipersensibilidade, pancreatite, insuficiência renal, leucopenia, hepatotoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson também foram relatados<sup>123</sup>. Sua utilização é geralmente recomendada como segunda escolha, devido à suas características desfavoráveis mencionadas<sup>122</sup>.

### **Nelfinavir (NFV)**

O nelfinavir liga-se ao sítio ativo da enzima protease do HIV-1<sup>124</sup>, impedindo a clivagem das poliproteínas para transformação em proteínas funcionais essenciais para a replicação viral do HIV<sup>125,126</sup>, como a transcriptase reversa, nucleocapsídeo, integrase<sup>124</sup>. O nelfinavir é um IP de primeira geração, que com a descoberta de IPs de segunda e terceira geração tem sido inutilizado em tratamentos antirretrovirais<sup>126</sup>.

A dosagem utilizada é de 800 mg uma vez ao dia<sup>51</sup>. No geral, é um fármaco bem tolerado, apresentando efeitos colaterais como diarreia<sup>125</sup>, náusea, distúrbios gastrointestinais, vômitos, níveis elevados de aminotransferases séricas, neutropenia e, a longo prazo, lipodistrofia e hiperlipidemia<sup>124,126</sup>.

### **Saquinavir**

O saquinavir é um derivado peptídico da classe dos IPs<sup>59</sup> com ação sobre o HIV-1 e HIV-2<sup>111,112</sup>, liga-se ao sítio ativo da enzima protease, inibindo o processamento de poliproteínas e a formação de vírions maduros<sup>59,127,128</sup>.

Sua atividade farmacológica é limitada por sua fraca absorção intestinal e grande metabolismo de primeira passagem pelo fígado<sup>129</sup>, mas a utilização de cápsulas em gel macio aumenta sua eficácia<sup>51</sup>. Por ser um IP de primeira geração, devido a sua farmacocinética, necessidade de uso de vários comprimidos ao dia e efeitos colaterais, seu uso não é frequente atualmente<sup>59</sup>.

A dosagem do saquinavir é 600mg diários com o complemento de 100mg de ritonavir duas vezes ao dia<sup>51</sup>, visto que o saquinavir é inativado pela enzima CYP3A4 e o ritonavir um bloqueador dessa enzima<sup>130</sup>. Os efeitos adversos mais comuns são distúrbios gastrintestinais, diarreia<sup>127</sup>, náusea, dispepsia e vômito<sup>128</sup>.

## **Dolutegravir (DTG)**

O dolutegravir é um inibidor da integrase<sup>132</sup>. A enzima integrase liga-se ao novo DNA viral sintetizado e forma o complexo de pré-integração do HIV. Em seguida, expõe grupos 3' hidroxil reativos após remover um nucleotídeo do terminal do DNA viral, e então o complexo entra no núcleo da célula do hospedeiro. A integrase corta o DNA da célula e expõe os grupos 5'-fosfato para ligarem-se aos grupos 3' hidroxil do DNA viral e, dessa forma, transfere a fita de DNA do HIV para a célula infectada. O sítio ativo da integrase possui dois cátions metálicos divalentes que os INIs utilizam como alvo de quelação<sup>132</sup>. O dolutegravir liga-se ao magnésio da enzima integrase<sup>133</sup>, inativando o sítio ativo necessário para o funcionamento dessa enzima e bloqueia a etapa de transferência da fita de DNA viral<sup>132</sup>.

O dolutegravir é uma ótima opção de antirretroviral devido a sua eficácia, tolerabilidade, boa resistência e manutenção do tratamento com dosagem diária única<sup>14,132</sup> além de poucos efeitos colaterais<sup>5</sup>. Dessa forma, seu uso como primeira escolha<sup>23</sup> é justificada.

Possui dosagem de 50mg ao dia. Entretanto, é administrado 50mg duas vezes ao dia caso o paciente possua resistência ou suspeita de resistência a INIs, ou se há ingestão concomitante de indutores de UGT1A/CYP3A<sup>134</sup>. Os sintomas adversos mais relatados são: cefaleia, fadiga, insônia, diarreia, náusea, nasofaringite e infecção do trato respiratório<sup>135</sup>.

No geral, observa-se que a terapia antirretroviral continua como um tratamento contínuo, com diversos efeitos colaterais e incapaz de erradicar a doença. Drogas com mecanismos inovadores de bloqueio da proliferação viral ainda não estão estabelecidas no tratamento da infecção, sendo assim, o tratamento ainda utiliza fármacos com os mesmos mecanismos descobertos décadas atrás<sup>136</sup>. Ademais, a polifarmácia ainda se mostra como um problema a ser resolvido em pacientes portadores do HIV<sup>137</sup>. Logo, a formulação de novos fármacos eficazes para a replicação viral e extinção de reservatórios virais, além da produção de vacinas para o HIV, ainda são medidas necessárias para a possibilidade de cura da doença. Ademais, de forma geral, os PCDTs carecem de aprofundamento sobre o embasamento da decisão de escolha dos fármacos utilizados como terapêutica, apesar da coerência das escolhas dos esquemas comparando-se com a literatura científica disponível.

O presente trabalho teve como limitações a dificuldade de encontrar todos os protocolos adotados no Brasil durante todo o período avaliado. Embora não tenha sido objetivo do presente trabalho, seria interessante avaliar as condições dos pacientes que fazem uso da terapia

antirretroviral no Brasil atualmente, principalmente características relacionadas à ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos, eficácia terapêutica e adesão ao tratamento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho mostrou a evolução e aprimoramento do tratamento do HIV, em que os fármacos se tornaram menos tóxicos para os pacientes e, ao mesmo tempo, proporcionam melhor qualidade de vida e o aumento do tempo de sobrevida. As considerações apresentadas neste trabalho reforçam o papel do SUS em seus princípios e diretrizes e confirmam o Brasil como modelo internacional no tratamento para a infecção pelo HIV e AIDS. Com o tratamento atual, é possível utilizar apenas dois comprimidos por dia, demonstrando a queda do estereótipo do tratamento medicamentoso como o famoso “coquetel” da AIDS. Entretanto, a terapia antirretroviral continua como um tratamento contínuo, com diversos efeitos colaterais e incapaz de erradicar a doença do paciente. Drogas com mecanismos distintos de bloqueio da proliferação viral ainda não estão estabelecidas no tratamento de doentes, e, sendo assim, o tratamento ainda utiliza fármacos com os mesmos mecanismos descobertos décadas atrás. Logo, a formulação de novos fármacos eficazes para a replicação viral e extinção de reservatórios virais, além da produção de vacinas para o HIV, ainda são medidas necessárias para a possibilidade de cura da doença.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa Institucional de Iniciação Científica Voluntária – ICV/UNIMONTES.

## REFERÊNCIAS

1. DE COCKE, Kevin M.; JAFFE, Harold W.; CURRAN, James W. Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerg Infect Dis.*, v. 27, n. 6, p. 1553-1560, Jun. 2021.
2. BARIN, Francis. HIV / AIDS as a model for emerging infectious disease: Origin, dating and circumstances of an emblematic epidemiological success. *Presse Med.*, v. 51, n. 3, p. 104-128, Set. 2022.
3. GREENE, Warner C. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *European Journal of Immunology*, v.37, n. SUPPL.1, p.94–102, 2007.

4. BRITO, Ana Maria de; CASTILHO, Euclides Ayres; SZWARCOWALD, Célia Landmann. AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.34, n. 2, p. 207–217, 2001.
5. VAN HEUVEL, Yasemin *et al.* Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. *Toxins*. v. 14, n. 2, p. 138, Fev. 2022.
6. GRECO, Dirceu Bartolomeu. Trinta anos de enfrentamento à epidemia da Aids no Brasil, 1985-2015. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 21, n. 5, p. 1553–1564, 2016.
7. BENZAKEN, Adele S. *et al.* Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for HIV cure in the country? *AIDS Res Ther*, v. 16, n. 1, p. 19, Ago. 2019.
8. CHAVES, Mariana Duarte Tovar. Autophagy in the pathogenesis of HIV infection. *Thesis*, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/43436>. Acesso em: 12 nov. 2022
9. BERZOW, Dirk *et al.* Human Immunodeficiency Virus-2 (HIV-2): A Summary of the Present Standard of Care and Treatment Options for Individuals Living with HIV-2 in Western Europe. *Clin Infect Dis.*, v. 72, n. 3, p. 503-509, 2021.
10. VISSEAUX, Benoît *et al.* Physiopathologie de l'infection par le VIH-2 [Physiopathology of HIV-2 infection]. *Virologie (Montrouge)*, v. 23, n. 5, p. 277-291, 2019.
11. MULLER, Thorsten G. *et al.* Nuclear Capsid Uncoating and Reverse Transcription of HIV-1. *Annual Review of Virology*, v. 9, n. 1, p. 261-284, 2022.
12. MASENGA, Sepiso K *et al.* "HIV-Host Cell Interactions." *Cells*, v. 12, n. 10, p 1351, Mai. 2023
13. FERREIRA, Roberta Costa Santos; RIFFEL, Alessandro; SANT'ANA, Antônio Euzébio Goulart. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. *Quím Nova*, v. 33, n. 8, 2010.
14. ZHAO, Alexa Vyain *et al.* "A clinical review of HIV integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the prevention and treatment of HIV-1 infection." *Retrovirology*, v. 19, n. 1, p. 22, Out. 2022.
15. NAIF, Hassan M. Pathogenesis of HIV infection. *Infectious Disease Reports*, v. 5, n. SUPPL.1, p. 26–30, 2013.
16. PAIM, Ana C.; BADLEY, Andrew D.; CUMMINS, Nathan W. Mechanisms of Human Immunodeficiency Virus-Associated Lymphocyte Regulated Cell Death. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 36, n.2, p. 101–115, 2020.
17. SILVA, Marcos Jessé Abrahão *et al.* "The Association between *CCL5/RANTES* SNPs and Susceptibility to HIV-1 Infection: A Meta-Analysis." *Viruses*, v. 15, n. 9, p. 1958, Set. 2023.
18. ROSE, Kevin M. *et al.* "Budding of a Retrovirus: Some Assemblies Required." *Viruses*, v. 12, n. 10, p. 1188, Out. 2020.
19. DERDEYN, Cynthia A.; SILVESTRI, Guido. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. *Current Opinion in Immunology*, n. 17, p. 366–373, 2005.
20. BANDERA, Alessandra *et al.* Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 48, p. 24-32, 2019.
21. DUFOUR, Caroline *et al.* The multifaceted nature of HIV latency. *Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 7, p. 3381–3390, 2020.

22. SÁEZ-CIRIÓN, Asier; SERETI, Irini. Immunometabolism and HIV-1 pathogenesis: food for thought. *Nature Reviews Immunology*, v. 21, n. 1, p. 5–19, 2021.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos – 2018. Brasília, 2018
24. WEICHSELDORFER, Matthew; REITZ, Marvin; LATINOVIC, Olga S. Past HIV-1 Medications and the Current Status of Combined Antiretroviral Therapy Options for HIV-1 Patients. *Pharmaceutics* v. 13, n.11, p. 1798, Out. 2021.
25. WANG, Yali; DE CLERCQ, Erik; LI, Guangdi. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, v. 15, n. 10, p 813-829, 2019.
26. BARROS, Sandra Garrido de; VIEIRA-DA-SILVA, Ligia Maria. A terapia antirretroviral combinada, a política de controle da Aids e as transformações do Espaço Aids no Brasil dos anos 1990. *Saúde em Debate*, v. 41, n. spe3, p. 114–128, 2017.
27. GUÉRCIO, Patrícia Moura da Silva. História da Aids no Brasil. Prefeitura de Juiz de Fora: Portal PJJ, 2021. Disponível em: <[https://www.pjf.mg.gov.br/secretarias/ss/aids\\_dst/arquivos/historia\\_brasil.pdf](https://www.pjf.mg.gov.br/secretarias/ss/aids_dst/arquivos/historia_brasil.pdf)>. Acesso em: 10 Maio 2022.
28. DE SOUSA, Augusto Cesar Lara *et al.* Assessing antiretroviral therapy success in HIV/AIDS morbidity and mortality trends in Brazil, 1990–2017: an interrupted time series study. *International Journal of STD and AIDS*, v. 32, n. 2, p. 127–134, 2021.
29. NUNES JÚNIOR, Sebastião Silveira; CIOSAK, Suely Itsuko. Antiretroviral Therapy for Hiv/Aids: State of the Art. *J Nurs UFPE on line*, v. 12, n. 4, p. 1103, 2018.
30. NUNN, Amy; FONSECA, Elize Massard da; GRUSKIN, Sofia. Changing global essential medicines norms to improve access to AIDS treatment: Lessons from Brazil. *Global Public Health*, v. 4, n. 2, p. 131–149, 2009.
31. NUNN, A. S. *et al.* AIDS treatment in Brazil: Impacts and challenges. *Health Affairs*, v. 28, n. 4, p. 1103–1113, 2009.
32. BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2000. Brasília, 2000.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2002/2003. Brasília, 2003.
34. BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV – 2004. Brasília, 2004.
35. BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília, 2008.
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos – 2013. Brasília, 2013.
37. TOMPA, Dharma Rao *et al.* Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs. *Int J Biol Macromol*, v. 1, n. 172, p. 524-541, Mar. 2021.
38. BOYD, Mark Alastair *et al.* Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Med.*, v. 20, p. 3-11, Mar. 2019.
39. DIONNE, Brandon. “Key Principles of Antiretroviral Pharmacology.” *Infectious disease clinics of North America*, v. 33, n. 3, p. 787-805, 2019.
40. BLASSEL, Luc *et al.* Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. *Current Opinion in Virology*, v. 51, p. 56-64, 2021.

41. VAN LETH, Frank. et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, v. 363, n. 9417, p. 1253-1263, 2004.
42. MURRI, Rita. Highly active antiretroviral therapy. *British Medical Journal*, v. 330, n. 7493, p. 681–682, 2005.
43. BONIATTI, Márcio M. et al. Early antiretroviral therapy for HIV-infected patients admitted to an intensive care unit (EARTH-ICU): A randomized clinical trial. *PLoS One*, v. 15, n. 9, set. 2020
44. PALMISANO, Lucia; VELLA, Stefano. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, v. 47, n. 1, p. 44–48, 2011.
45. BOMFIM, Isabella Gerin de Oliveira; SANTOS, Sigríd de Souza; NAPOLEÃO, Anamaria Alves. Adherence to Antiretroviral Therapy in People Living with HIV/AIDS: A Cross-Sectional Study. *AIDS Patient Care STDS*, v. 36, n. 7, p. 278-284, 2022.
46. Benson, Carmela et al. Antiretroviral Adherence, Drug Resistance, and the Impact of Social Determinants of Health in HIV-1 Patients in the US. *AIDS Behav.*, v. 24, n. 12, p. 3562-3573, 2020.
47. SOARES, Rita de Cassia Albuquerque et al. Adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in northeastern Brazil: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.*, v. 137, n. 6, p. 479-485, 2019.
48. BROJAN, Lucas Eduardo Fedaracz et al. Antiretroviral drug use by individuals living with HIV/AIDS and compliance with the Clinical Protocol and Therapy Guidelines. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* v. 18, p. 1-7, Fev. 2020.
49. EGGLETON, Julie S.; NAGALLI, Shivaraj. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533/>. Acesso em: 5 jul. 2022.
50. SHIN, Young Hyun.; PARK, Chul Min; YOON, Cheol Hee. An overview of human immunodeficiency virus-1 antiretroviral drugs: General principles and current status. *Infection and Chemotherapy*, v. 53, n. 1, p. 29–45, 2021.
51. PAINTSIL, Elijah; CHENG, Yung-Chi. Antiviral Agents. *Encyclopedia of Microbiology*. 4 ed., p. 176-225, 2019.
52. BOUCHER, Charles A. et al. State of the Art in HIV Drug Resistance: Science and Technology Knowledge Gap.” *AIDS reviews*, v. 20, n. 1, p. 27-42, 2018.
53. WONGANAN, Piyanuch et al. Pharmacokinetics of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors for the treatment and prevention of HIV infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, v. 16, n. 7, p. 551-564, Jul 2020.
54. ESSER, Stefan. et al. Side effects of HIV therapy. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, v. 5, n. 9, p. 745–754, 2007.
55. WARNKE, David; BARRETO, Jason; TEMESGEN, Zelalem. Therapeutic review: Antiretroviral drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 47, n. 12, p. 1570–1579, 2007.
56. RAKHMANINA, Natella Y.; VAN DEN ANKER, John N. Efavirenz in the therapy of HIV infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, v. 6, n. 1, p. 95–103, Jan. 2010.

57. ZHUANG, Chunlin. *et al.* Development of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): our past twenty years. *Acta Pharm Sin B*, v. 10, n. 6, p. 961–978, Jun. 2020.
58. REUST, Carin E. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *American family physician*, v. 83, n. 12, p. 1443–1451, 2011.
59. MAJEROVÁ, Tat'ána; KONVALINKA, Jan. Viral proteases as therapeutic targets. *Molecular aspects of medicine*, v. 88, Dez. 2022.
60. MONTESSORI, Valentina *et al.* Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*, v. 170, n. 2, p. 229–238, 2004.
61. MOHAMED, Hager *et al.* Targeting CCR5 as a Component of an HIV-1 Therapeutic Strategy. *Frontiers in Immunology*, v. 12, Jan. 2022.
62. FERNANDEZ, Jared Vincent B.; MUNIR, Ahmed. Abacavir. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537117/>. Acesso em: 5 jul. 2022.*
63. MARTIN, Michael A.; KROETZ, Deanna L. Abacavir pharmacogenetics: from initial reports to standard of care. *Pharmacotherapy*, v. 33, n. 7, p. 765-75, 2013.
64. QUIROS-ROLDAN, Eugenia *et al.* Abacavir adverse reactions related with HLA-B\*57:01 haplotype in a large cohort of patients infected with HIV. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 30, n. 8, p. 167–174, Out. 2020.
65. POLLARD, Richard B. Didanosine once daily: potential for expanded use. *AIDS*, v. 14, n. 16, p. 2421–2428, 2000.
66. PERRY, Caroline M.; NOBLE, S. Didanosine: an updated review of its use in HIV infection. *Drugs*, v. 58, n. 6, p. 1099–1135, 1999
67. PERRY, Caroline M.; BALFOUR, J. A. Didanosine. An update on its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV disease. *Drugs*, v. 52, n. 6, p. 928–962, 1996.
68. GERUS, Oleksandra; NGUYEN, Hoang. Didanosine. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557863/>. Acesso em: 5 jul. 2022.*
69. JULIAN, Thomas *et al.* Human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology*, v. 28, n. 4, p. 1420-1431, 2021.
70. DEL GAUDIO, Angelo *et al.* “Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: Focus on Antimicrobial and Antiviral Drugs, a Narrative Review.” *Antibiotics*, v. 12, n. 10, p. 1495, Set. 2023.
71. COOPER, David A. Update on didanosine. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, v. 1, n. 1, p. 15–25, 2002.
72. TAYLOR, K, FRITZ, K, PARMAR, M. Lamivudine. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559252/>. Acesso em: 12 jul. 2022.*
73. SCOTT, Lesley J. Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*, v. 80, n. 1, 2019.
74. QUERCIA, Romina. *et al.* Twenty-Five Years of Lamivudine: Current and Future Use for the Treatment of HIV-1 Infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, v. 78, n. 2, p. 125–135, 2018.

75. KUMAR, Princy N.; PATEL, Parul. Lamivudine the treatment of HIV. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v. 6, n. 1, p. 105-114, 2010.
76. KEARNEY, Brian P.; FLAHERTY, John F.; SHAH, Jaymin. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*, v. 43, n. 9, p. 595–612, 2004.
77. MUJUGIRA, Andrew *et al.* Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is an Appropriate PrEP Regimen. *Drugs*, v. 80, n. 18, p. 1881-1888, 2020.
78. MADRUGA, Lívia Gonçalves dos Santos Lima *et al.* Aspectos relacionados à utilização de antirretrovirais em pacientes de alta complexidade no estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* [online], v. 23, n. 11, p. 3649-3662, 2018.
79. DI PERRI, Giovanni. Tenofovir alafenamide (TAF) clinical pharmacology. *Le infezioni in medicina*, v. 29, n. 4, p. 526-529, 2021.
80. FUNG, Horatio. B.; STONE, Elizabeth A.; PIACENTI Frank J. Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther*, v. 24, n. 10, p. 1515-1548, 2002.
81. FIOROTI, Carlos Eduardo Andrade *et al.* Tenofovir-induced renal and bone toxicity: report of two cases and literature review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, v. 64, p. 10, 2022.
82. WASSNER, Chanie; BRADLEY, Nicole; LEE, Yuman. A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, v. 19, 2020.
83. GOODWIN, S. Diane. *et al.* Zalcitabine. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 27, n. 4, p. 480–489, 1993.
84. ADKINS, Julie C.; PETERS, David H.; FAULDS, Diana. Zalcitabine: An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*, v. 53, n. 6, p. 1054–1080, 1997.
85. PIRES, Leonardo Bispo *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, v. 66, n. 1, p. 81–86, 2020.
86. CAREY, Peter. Peripheral neuropathy: zalcitabine reassessed. *International journal of STD & AIDS*, v. 11, n. 7, p. 417–423, 2000.
87. MARTÍNEZ, Antón L. *et al.* Identification of Novel Regulators of Zalcitabine-Induced Neuropathic Pain. *ACS chemical neuroscience*, v. 12, n. 14, p. 2619-2628, 2021.
88. SCRUGGS, Erin R.; DIRKS NAYLOR, Amie J. Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy. *Pharmacology*, v. 82, n. 2, p. 83–88, 2008.
89. HOLZMANN, Ana Paula Ferreira *et al.* Preventing vertical HIV virus transmission: hospital care assessment. *Rev Bras Enferm.*, v. 73, n. 3, 2020.
90. BIANCO, Maria da Conceição Avelino Dias *et al.* The Use of Zidovudine Pharmacophore in Multi-Target-Directed Ligands for AIDS Therapy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 27, n. 23, 2022.
91. GHODKE, Yogita *et al.* PharmGKB summary: zidovudine pathway. *Pharmacogenetics and genomics*, v. 22, n. 12, p. 891–894, 2012.
92. EDWARDS, Zachary; INGOLD, Curtis J; AZMAT, Chaudhary Ehtsham. Zidovudine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119306/>. Acesso em: 10 jul. 2022.

93. PATON, Nicholas I. *et al.* Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet HIV*, v. 9, n. 6, p. 381-393, 2022.
94. RACHLIS, A. R. Zidovudine (Retrovir) update. *CMAJ*, v.143, n.11, p.1177-1185, 1990.
95. DOUGHTY, Christopher T.; AMATO, Anthony A. Toxic Myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, v. 25, n. 6, p. 1712-1731, 2019.
96. SCOTT, L. J.; PERRY, C. M. Delavirdine: a review of its use in HIV infection. *Drugs*, v.60, n.6, p.1411-1444, 2000.
97. TAN, Mei *et al.* The Pharmacogenetics of Efavirenz Metabolism in Children: The Potential Genetic and Medical Contributions to Child Development in the Context of Long-Term ARV Treatment. *New directions for child and adolescent development*, v. 2020, n. 171, p. 107-133, 2020.
98. VROUENRAETS, Saskia. M. *et al.* Efavirenz: a review. *Expert opinion on pharmacotherapy*, v. 8, n. 6, p. 851-871, 2007.
99. COSTA, Bárbara; VALE, Nuno. Efavirenz: History, Development and Future. *Biomolecules*, v. 13, n. 1, p. 88, 2022.
100. REHMAN, Nabila; NGUYEN, Hoang. Nevirapine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554477/>. Acesso em: 10 jun. 2022.
101. NOTTER, Julia *et al.* Nevirapine in HIV maintenance therapy - can "old drugs" survive in current HIV management? *Swiss Med Wkly*, v. 149, n. 1718, 2019.
102. MARINHO, Aline T. *et al.* Singularities of nevirapine metabolism: from sex-dependent differences to idiosyncratic toxicity. *Drug metabolism reviews*, v. 51, n. 1, p. 76-90, 2019.
103. ARVIEUX, Cédric; TRIBUT, Oliver. Amprenavir or Fosamprenavir plus Ritonavir in HIV Infection. *Drugs*, v. 65, n. 5, p. 633-659, 2005.
104. SADLER, Brian M.; STEIN, Daniel S. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of amprenavir. *The Annals of pharmacotherapy*, v. 36, n. 1, p. 102-118, 2002.
105. ADKINS, Julie C.; FAULDS, Diana. Amprenavir. *Drugs*, v. 55, n. 6, p. 837-842, 1998.
106. CONWAY, Brian; SHAFRAN, Stephen D. Pharmacology and clinical experience with amprenavir. *Expert opinion on investigational drugs*, v. 9, n. 2, p. 371-82, 2000.
107. DUBÉ, Michael P. *et al.* Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, v. 35, n. 4, p. 475-481, 2002.
108. ORRICK, Joanne J.; STEINHART, Corklin R. Atazanavir. *Ann Pharmacother*, v. 38, n. 10, p. 1664-74, 2004.
109. BENTUÉ-FERRER, Danièle. *et al.* Clinical pharmacology, efficacy and safety of atazanavir: a review. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v. 5, n. 11, p. 1455-68, 2009.

110. BUSTI, Anthony J.; HALL, Ronald G.; MARGOLIS, David M. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*, v. 24, n. 12, p. 1732-47., 2004.
111. LEOWATTANA, Wattana. Antiviral Drugs and Acute Kidney Injury (AKI). *Infectious Disorders - Drug Targets*, v. 19, n. 4, 2019.
112. WIRE, Mary Beth; SHELTON, Mark J.; STUDENBERG, Scott. Fosamprenavir: clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir prodrug. *Clinical pharmacokinetics*, v. 45, n. 2, p. 137-168, 2006.
113. HESTER, E. Kelly; CHANDLER, Haley V.; SIMS, Kelli M. Fosamprenavir: drug development for adherence. *The Annals of pharmacotherapy*, v. 40 n. 7-8, p. 1301-1310, 2006.
114. CHAPMAN, Therese M.; PLOSKER, Greg L.; PERRY, Caroline M. Fosamprenavir. *Drugs*, v. 64, n. 18, p. 2101-2124, 2004.
115. BOYD, Mark. Indinavir: The forgotten HIV-protease inhibitor. Does it still have a role? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 8, n. 7, p. 957-964, 2007.
116. POLLAK, Eliyah B., PARMAR, Mayur. Indinavir. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554396/>. Acesso em: 10 jul. 2022.
117. PLOSKER, G. L.; NOBLE, S. Indinavir. A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, v. 58, n. 6, p. 1165-1203, 1999.
118. CVETKOVIC, Risto S.; GOA, Karen L. Lopinavir/Ritonavir. *Drugs* v. 63, n. 8, p. 69-802, 2003.
119. CROXTALL, Jamie D.; PERRY, Caroline M. Lopinavir Ritonavir: A review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*, v. 70, n. 14, p. 1885-1915, 2010.
120. CORBETT, Amanda H.; LIM, Michael L.; KASHUBA, Angela D. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *The Annals of pharmacotherapy*, v. 36, n. 7-8, p. 1193-1203, 2002.
121. HURST, M.; FAULDS, D. Lopinavir. *Drugs*, v. 60, n. 6, p. 1371-1379, 2000.
122. VELOZO, Carolina Trajano et al. Lopinavir/Ritonavir: A Review of Analytical Methodologies for the Drug Substances, Pharmaceutical Formulations and Biological Matrices. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v. 52, n. 8, p. 1846-1862, 2021.
123. TALHA, Bilal; DHAMOON, Amit S. Ritonavir. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335032/>. Acesso em: 10 jul. 2022.
124. PAI, V. B.; NAHATA, M. C. Nelfinavir mesylate: a protease inhibitor. *The Annals of pharmacotherapy*, v. 33, n. 3, p. 325-339, 1999.
125. PERRY, Caroline. M. et al. Nelfinavir A Review of its Use in the Management of HIV Infection. *Drugs*, v. 65, n. 15, p. 2209-2244, 2005.
126. SUBEHA, Mahbuba R; TELLERIA, Carlos M. The Anti-Cancer Properties of the HIV Protease Inhibitor Nelfinavir. *Cancers*, v. 12, n. 11, p. 3437, 2020.
127. NOBLE, S.; FAULDS, D. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs*, v. 52, n. 1, p. 93-112, 1996.

128. FIGGITT, D. P.; PLOSKER, G. L. Saquinavir soft-gel capsule: an updated review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, v. 60, n. 2, p. 481–516, 2000.
129. SHAFER, Robert W.; VUITTON, D. A. Highly active antiretroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type 1. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 53, n. 2, p. 73–86, 1999.
130. VELLA, Stefano; FLORIDIA, Marco. Saquinavir. Clinical pharmacology and efficacy. *Clinical pharmacokinetics*, v. 34, n. 3, p. 189–201, 1998.
131. LAGATHU, Claire et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert opinion on drug safety*, v. 18, n. 9, p. 829-840, 2019.
132. GILLETTE, Michael A. et al. Dolutegravir: a new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV - an alternative viewpoint. *Pharmacotherapy*, v. 34, n. 9, p. 173-174, 2014.
133. RATHBUN, R. Chris et al. Dolutegravir, a second-generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother*, v. 48, n. 3, p. 395-403, 2014.
134. WONG, Elaine; TRUSTMAN, Nathan; YALONG, April. HIV pharmacotherapy: A review of integrase inhibitors. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*, v. 29, n. 2, p. 36-40, 2016.
135. MCCORMACK, Paul L. Dolutegravir: A Review of Its Use in the Management of HIV-1 Infection in Adolescents and Adults. *Drugs*, v. 74, n. 11, p. 1241–1252, 2014.
136. RUDD H, TOBOREK M. Pitfalls of Antiretroviral Therapy: Current Status and Long-Term CNS Toxicity. *Biomolecules*. 2022 Jun 26;12(7):894. doi: 10.3390/biom12070894. PMID: 35883450; PMCID: PMC9312798.
137. EDELMAN, E. Jennifer et al. Polypharmacy in HIV: recent insights and future directions. *Current opinion in HIV and AIDS*, v. 15, n. 2, p. 126-133, 2020.