

CAMILA FERNANDA DA SILVA MELO

**TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:
ESPECTRO DE UTILIZAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE
RESISTÊNCIA**

Belo Horizonte

2012

CAMILA FERNANDA DA SILVA MELO

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:

**ESPECTRO DE UTILIZAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE
RESISTÊNCIA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientador: Prof.: Jenner K. Pimenta dos Reis

Belo Horizonte

2012

M528t Melo, Camila Fernanda da Silva.
Terapia antirretroviral : espectro de utilização e desenvolvimento de resistência / Camila Fernanda da Silva Melo. – 2012.
40 f. : il.

Orientador: Prof. Jenner K. Pimenta dos Reis.

Monografia apresentada ao III Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

1. AIDS (Doença). 2. Infecções por HIV. 3. Retrovírus. 4. Terapia antirretroviral. 5. Resistência viral a drogas. I. Reis, Jenner Karlisson Pimenta dos, 1965- II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD 616.925

UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
III CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS E
TOXICOLÓGICAS



FOLHA DE APROVAÇÃO

“TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: ESPECTRO DE UTILIZAÇÃO
E DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA”

CAMILA FERNANDA DA SILVA MELO

Monografia apresentada e aprovada em 18/05/2012 pela Comissão
Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Jenner Karlisson Pimenta dos Reis (Orientador)
Professor Associado da UFMG

Dr. Érica Araújo Mendes (Examinadora)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder oportunidades maravilhosas na vida e por estar ao meu lado em todos os momentos. Agradeço também a meus pais Norma e Túlio por acreditarem em mim e por servirem de exemplo para que eu caminhe em busca de realizações. Agradeço a minha querida avó Marildes que sempre me desejou sucesso e ora por mim todos os dias. Agradeço ao Fabricio que torce por mim e me ajuda sempre. E não posso me esquecer de duas pessoas especiais, Ricardo e Sara que fazem parte da minha vida de uma maneira muito especial. E por último, mas não menos importante ao meu orientador e professor Jenner K. Pimenta dos Reis, que me surpreendeu com sua dedicação e competência.

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi descrita pela primeira vez no início da década de 80. Desde então, milhares de pessoas morrem dessa doença todos os anos. Desde 1987, estão sendo desenvolvidas drogas antiretrovirais com a função de diminuir a carga viral de indivíduos infectados pelo vírus HIV. A implementação da terapia antiretroviral altamente ativa teve um efeito bastante significativo na redução da mortalidade e da morbidade dos doentes HIV. Essas drogas atuam em diversas etapas do ciclo de replicação do HIV e para diminuir o processo de desenvolvimento de resistência, que se dá pela progressiva acumulação de mutações durante o processo de retrotranscrição, pela elevada taxa de replicação, pela recombinação entre as estirpes virais e pelas pressões seletivas a que está sujeito no hospedeiro, são utilizados a associação de dois ou até três classes de drogas. Os recentes avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos no processo de entrada do HIV nas células, fez desta fase do ciclo de replicação um dos principais alvos da investigação de novas moléculas para o tratamento da infecção pelo HIV. O maior desafio de pesquisadores da área é combater o desenvolvimento de resistência aos antiretrovirais e dessa forma, novas drogas estão em estudo e algumas delas já estão em uso. Outro detalhe importante no tratamento de pacientes infectados pelo HIV é a adesão ao tratamento, que muitas vezes se torna difícil pela falta de atenção e informação por parte de profissionais da área da saúde.

PALAVRAS-CHAVE: HIV, terapia antiretroviral, inibidores de entrada, mecanismo de resistência, AIDS.

ABSTRACT

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) was described for the first time in The the beginning of 80's. Since then, thousands of people have died from the disease every year. Since 1987, are being developed antiretroviral drugs with the function of reducing the viral load of HIV-infected individuals. The implementation of antiretroviral therapy highly active had a very significant effect in reducing mortality and morbidity of HIV patients. These drugs act at different stages of the replication cycle of HIV reducing the process for developing resistance, which occurs due to the progressive accumulation of mutations in the process of transcription, the high replication rate by recombination between virus strains and for selective pressures that are subject in the host are used a combination of two or three classes of drugs. Recent advances in understanding the mechanisms involved in the entry of HIV into cells has made this stage of the replication cycle the main target of research into new molecules for the treatment of HIV infection. The biggest challenge for researchers is to combat the development of resistance to antiretroviral drugs and thus, new drugs are under study and some of them are already in use. Another important detail in the treatment of HIV-infected patients is adherence to treatment; that often becomes difficult due to the lack of attention and information by health professionals.

KEY-WORDS: HIV anti-retroviral therapy, inhibitors input resistance mechanism, AIDS.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês)

T-CD4+ - Linfócito TCD4

DST - Doença Sexualmente Transmissível

TARV – Terapia Anti-retroviral

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês)

CCR5 – Vírus R5

CXCR4 – Vírus X4

TM - Glicoproteína Transmembranar (do inglês)

SU – Glicoproteína de Superfície

MA - Proteína da Matriz (do inglês)

CA - Cápsideo Viral (do inglês)

NC - Proteínas da Nucleocápside

RNA – Ácido ribonucleico

DNA – Ácido desoxirribonucleico

TR - Transcriptase Reversa

IN – Integrase

PR – Protease

ARV – Anti-retroviral

INTR - Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

INNTR - Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

IP - Inibidores da Protease

A – Adenosina

C – Citosina

G – Guanina

T – Timina

TAM - Mutações aos Análogos de Timidina

AZT – Zidovudina

ABC – Abacavir

3TC – Lamivudina

TDF – Tenofovir

d4T – Estavudina

ddl – Didanosina

EFZ – Efavirenz

NVP – Nevirapina

LPV/r – Lopinavir/r

ATV – Atazanavir

RTV – Ritonavir

IDV/r – Indinavir/r

SQV – Saquinavir

DRV – Darunavir

FPV – Fosamprenavir

PVH – Pessoas que vivem com HIV

FDA - Food and Drug Administration

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Estrutura da partícula viral.....	14
FIGURA 2 – Esquema do genoma HIV-1.....	16
QUADRO 1 – Recomendações para início da TARV.....	28
QUADRO 2 – Esquemas preferenciais para terapia anti-retroviral.....	29
QUADRO 3 – Vantagens e desvantagens da associação de INTR's.....	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HIV.....	13
3 DROGAS ANTI-RETROVIRAIS.....	17
3.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos / nucleotídeos (INTR).....	18
3.1.2 Resistência aos INTR's.....	18
3.2 Inibidores da Protease.....	19
3.2.1 Resistência aos inibidores da Protease.....	19
4 NOVAS DROGAS ANTI-RETROVIRAIS.....	21
4.1 Inibidores de entrada.....	21
4.1.2 Inibidores da ligação gp120-CD4.....	22
4.1.3 Antagonistas do CCR5.....	22
4.1.4 Antagonistas do CXCR4.....	24
4.1.5 Inibidores de fusão.....	24
4.2 Inibidores da integrase.....	24
5 CRITÉRIOS PARA O INÍCIO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL E PRINCIPAIS OBJETIVOS.....	25
5.1 Recomendações para início do tratamento anti-retroviral.....	26
6 ESQUEMAS PARA INICIAR A TARV.....	28
7 ESCOLHA DAS DROGAS PARA INÍCIO DA	30
8 ADEÇÃO A TERAPIA ANTI-RETROVIRAL.....	33
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

O início da epidemia de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) se deu em 1981 quando foram identificados os primeiros casos em adultos. Ainda hoje, a epidemia de AIDS continua a ser um dos grandes desafios para a saúde global. Aproximadamente 33 milhões de pessoas vivem com HIV em todo o mundo. No ano de 2009, 2,6 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e 2 milhões morreram em decorrência da doença, a maioria devido ao acesso inadequado a serviços e tratamento (UNAIDS, 2008). Os dados do Boletim Epidemiológico Aids/DST 2008 mostram que de 1980 a junho de 2008, foram registrados 506.499 casos de aids no Brasil.

No passado os pacientes com AIDS eram vistos como doentes terminais, onde pouco podia ser feito em relação à assistência médica, limitando-se o tratamento às complicações secundárias. Atualmente, com o avanço da terapia antirretroviral combinada e o contínuo desenvolvimento de novas drogas é possível fornecer aos pacientes com infecção pelo HIV uma maior sobrevida e qualidade de vida durante o curso clínico da doença (RUBINI, 2005).

Em 1987, seis anos após o reconhecimento inicial da epidemia da AIDS, foi desenvolvido a zidovudina (2'-azido-3'-desoxitimidina [AZT]), o primeiro agente antirretroviral aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da infecção por HIV. (CROWE *et al.*, 2004). O rápido progresso no desenvolvimento do tratamento antirretroviral (TARV) levou à introdução em 1996 do tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART). Este revolucionou o tratamento da infecção pelo HIV. HAART é uma combinação de pelo menos três drogas antirretrovirais (ARV). Embora o paciente não obtenha a cura da infecção, o resultado do HAART é normalmente uma supressão quase total da replicação do HIV e deve ser utilizado durante toda a vida do indivíduo. (HARRIES; MAHER; GRAHAM, 2004). Levy (2011) afirma ainda que o uso de antirretrovirais podem manter o vírus sob controle, interferindo em sua replicação, fazendo com que pessoas infectadas possam ter uma vida quase normal por muitos anos.

Os benefícios da TARV são consideráveis, porém, sua administração não é fácil porque muitas pessoas não conseguem tolerar os efeitos tóxicos das drogas, o grande número de comprimidos e os complicados regimes de tratamento. Esses fatos fazem com que a aderência ao tratamento fique prejudicada e conseqüentemente a fraca aderência ao tratamento leva ao surgimento de estirpes virais resistentes às drogas, e que são muito difíceis de tratar. Desse modo, é necessária a monitorização cuidadosa dos doentes para se avaliar a resposta ao tratamento. (HARRIES; MAHER; GRAHAM, 2004).

O objetivo geral do trabalho foi apresentar as diferentes drogas utilizadas na terapia antirretroviral e seus respectivos mecanismos de ação, como ocorre a resistência dos vírus a estas drogas, e também como se deve atuar para que tais efeitos em pacientes submetidos ao tratamento antirretroviral sejam minimizados.

2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HIV

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), cujo esquema de partícula viral está demonstrado na FIG. 1, pertence à família *Retroviridae*, sub-família *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Lentivirus*, que são vírus envelopados e apresentam a enzima transcriptase reversa. Essa enzima possibilita ao vírus sintetizar uma cópia de DNA a partir de seu genoma de RNA (CROWE *et al.*, 2004). O HIV possui tropismo para linfócitos T CD4+ e exerce efeitos citopáticos sobre muitas células humanas. RUBINI (2005) fornece informações mais completas sobre o tropismo entre HIV e o linfócito T CD4+ e o processo de infecção pelo vírus:

A interação entre o HIV e o linfócito TCD4+ se dá por meio da ligação entre a glicoproteína gp120 do envelope viral e a molécula CD4 presente na superfície do linfócito, com a participação adicional dos receptores de quimiocinas (CCR5 e CXCR4), que atuam como co-receptores da entrada do HIV na célula-alvo. Após a entrada do HIV na célula, o RNA viral é liberado, iniciando-se a transcrição para DNA pela ação da enzima transcriptase reversa. O DNA viral migra para o núcleo da célula e integra-se ao DNA do hospedeiro. Nesse estágio, o HIV pode permanecer albergado na célula em estado latente, no qual pouco ou nenhum RNA viral é produzido, ou a célula infectada pode entrar em produção ativa do vírus, acarretando a disseminação do HIV para outras células. No processo de produção de novos vírus, é fundamental a participação da enzima protease, que atua no processo de amadurecimento das partículas virais. (RUBINI, 2005, p.251- 252).

Berger e Simmons (1998, *apud* BORREGO, BARROSO; TAVEIRA) afirmam que os vírus que utilizam o CCR5 (vírus R5) são geralmente encontrados na fase assintomática da doença, infectam preferencialmente macrófagos, não formam sincícios (células gigantes multinucleadas) e têm uma taxa de replicação baixa. Os vírus que usam o co-receptor CXCR4 (vírus X4) são encontrados numa fase mais avançada da doença, infectam preferencialmente linfócitos, formam sincícios e têm uma taxa de replicação alta. Os vírus que usam ambos os co-receptores são denominados vírus R5X4.

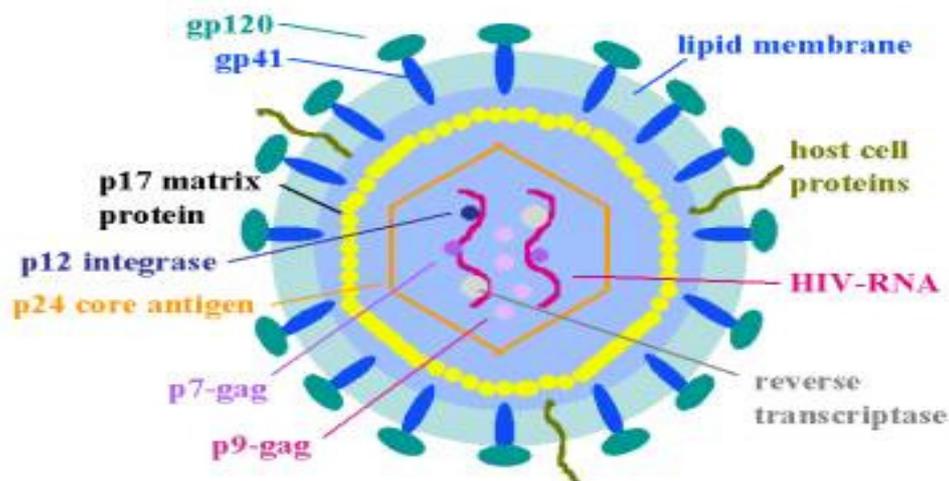


FIGURA 1: Estrutura da partícula viral do HIV

Fonte: HIVmedicine.aidsportugal.com

A partícula virica madura denominada vírion é uma partícula icosaédrica, com aproximadamente 110nm de diâmetro e são revestidas por um invólucro de natureza lipídica, onde se encontra inserida a glicoproteína transmembrana (TM) e à qual está ligada a glicoproteína de superfície (SU). Internamente o invólucro é revestido pela proteína da matriz (MA). O material genômico encontra-se no interior da capsídeo viral (CA), em forma cônica, e é composto por duas cópias idênticas de moléculas RNA, associadas às proteínas da nucleocápside (NC). Dentro do capsídeo encontram-se ainda as enzimas transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR) e ainda as proteínas acessórias Nef, Vif, Vpr e Vpu (no caso do HIV-1) (MONIZ PEREIRA; TAVARES, 2002; TAVEIRA, 2004). O vírus é envelopado, com genoma

de 9,8Kb e é constituído não somente pelos três genes essenciais para a replicação viral (gag, env, pol), mas também sete genes adicionais com funções regulatórias, entre outras, no ciclo replicativo desse agente. (WANG *et al.*, 2000). O esquema do genoma do HIV-1 está ilustrado na FIGURA 2. O HIV -2 é raramente encontrado no Brasil, dessa forma o enfoque será o HIV-1.

Ainda segundo WANG *et al.* (2000), o gene pol codifica as enzimas protease (PR), transcriptase reversa (TR) e integrase (IN). O gene env codifica duas proteínas do envelope, a SU, glicoproteína de superfície (gp120) e a TM, proteína transmembrana (gp41), que formam um complexo que interage especificamente com receptores celulares, levando a fusão da membrana viral com a membrana celular. DAVID HO (*apud* RUBINI, 2005) afirma que o conceito de replicação viral é um processo contínuo e dinâmico durante todo o período de latência clínica da infecção, que pode variar de meses a anos e difere amplamente de um indivíduo para o outro.

A interação da gp120 com o CD4 e o co-receptor promove a aproximação das glicoproteínas do invólucro à membrana citoplasmática celular, bem como alterações conformacionais na glicoproteína TM. Estas alterações resultam na exposição e inserção do peptídeo de fusão na membrana citoplasmática e, posteriormente, no emparelhamento antiparalelo das regiões HR1 e HR2 da glicoproteína TM. Gera-se uma conformação retrátil da gp41 que promove o contato entre a membrana citoplasmática e o invólucro viral, com a formação do poro de fusão e a entrada da cápside viral na célula (TAVEIRA, 2004).

A diversidade genética é uma das principais características dos Lentivirus. No HIV essa variabilidade resulta da progressiva acumulação de mutações durante o processo de retrotranscrição, da elevada taxa de replicação, da recombinação entre as estirpes virais e das pressões seletivas a que está sujeito no hospedeiro (ALAEUS, 2000; TAVEIRA, 2004). Devido à sua alta variabilidade, o gene env é uma das regiões mais utilizadas na epidemiologia molecular para o estudo do relacionamento filogenético entre as espécies de HIV1-1 e HIV-2 (LEARN; MULLINS, 2003). Como foi referido anteriormente, o gene env codifica para as glicoproteínas TM e SU, as quais têm como principal função mediar a entrada do HIV na célula hospedeira. Este processo envolve geralmente três etapas: primeiro a

ligação da glicoproteína SU ao receptor CD4, depois a ligação da glicoproteína SU ao co-receptor e, finalmente, a fusão do invólucro do vírus com a membrana citoplasmática da célula hospedeira (TAVEIRA, 2004).

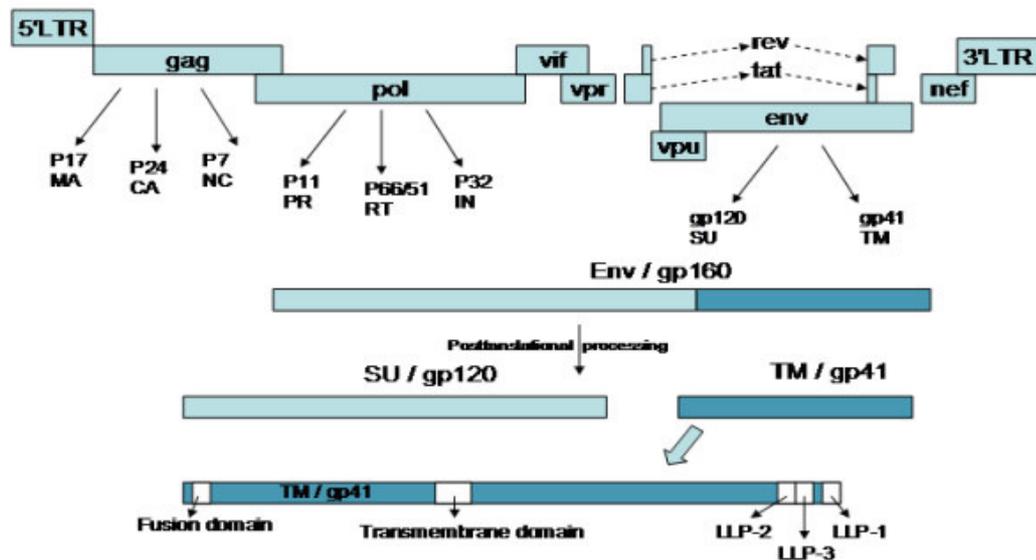


FIGURA 2: Esquema do genoma HIV-1

Fonte: Costin Virology Journal 2007 4:100

3 DROGAS ANTIRRETROVIRAIS

De acordo com Harries; Maher; Graham, 2004, atualmente existem cinco classes de ARV que estão descritas abaixo:

a) Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/ nucleotídeos (INTR/ITRNt):

AZT – Zidovudina

ABC – Abacavir

3TC – Lamivudina

TDF – Tenofovir

d4T – Estavudina

ddI – Didanosina

b) Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (INNTR):

EFZ – Efavirenz

NVP - Nevirapina

c) Inibidores da protease (IP):

LPV/r – Lopinavir/r

ATV – Atazanavir

RTV – Ritonavir

IDV/r – Indinavir/r

SQV – Saquinavir

DRV – Darunavir

FPV – Fosamprenavir

d) Inibidores de entrada:

T-20 - Enfuvirtida

Maraviroc (Celsentri, Pfizer),

e) Inibidores de integrase:

Raltegravir

3.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/ nucleotídeos (INTR)

Segundo Diaz (2007), essa classe de antirretrovirais é mais antiga já descrita e existente, porém, é ainda é uma classe atual. Diaz (2007) ainda afirma que os INTR's são drogas estruturalmente semelhantes aos nucleosídeos verdadeiros: adenosina (A), guanosina (G), citosina (C) e timidina (T) e que esses nucleosídeos formam a base do conteúdo genético que codifica os aminoácidos que são a base da formação das estruturas protéicas.

Durante o processo de transcrição reversa, os INTR's vão competir e substituir os nucleosídeos verdadeiros. A zidovudina (AZT) e a estavudina (d4T) são análogas à timidina; a lamivudina (3TC) é análoga à citosina; a didanosina (ddl) é análoga à adenosina e o abacavir (ABC) é análogo à guanosina. Durante o ciclo de replicação do vírus, a transcriptase reversa pode, ao invés de captar o nucleosídeo verdadeiro, colocar um falso nucleosídeo no final da cadeia, e dessa maneira o ciclo replicativo do HIV é interrompido. Os INTR's necessitam ser trifosforilados, que significa a necessidade de incorporar três moléculas de fósforos para estarem ativos (DIAZ, 2007).

3.1.2 Resistência aos INTR's

CLAVEL e HANCE (*apud* ANGELIS, 2006, p.20), afirmam que a resistência aos INTR's pode ocorrer por meio de dois mecanismos diferentes:

- a) Interferência na incorporação do análogo: várias mutações, ou grupos de mutações na transcriptase reversa podem promover resistência dificultando a capacidade da transcriptase reversa em incorporar o análogo na cadeia de DNA, como por exemplo, a mutação M184V, o complexo de mutações Q151M e a mutação K65R;
- b) Remoção do análogo da cadeia de DNA terminada: associada como grupo de mutações chamado "mutações aos análogos de timidina, derivado do

inglês cujo a sigla é TAM. As mutações aos análogos de timidina (TAMs), promovem resistência por permitir a remoção da droga incorporada ao DNA mediada por ATP ou pirofosfato.

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos são diferentes dos nucleosídicos porque não interagem com o sítio ativo da TR e não precisam de ativação intracelular (KING *et al.*, 2002). O sítio de ligação dos inibidores não nucleosídicos é uma cavidade hidrofóbica, presente próximo ao sítio ativo da p66 (enzima com 66KDa e 560 aminoácidos que compõe a TR). Os INNTR's bloqueiam a TR promovendo alteração conformacional nessa enzima (MITSUYA; ERICKSON, 1999).

Por apresentarem o mesmo modo de ligação à TR, mutações que causam resistência a uma droga dessa classe, inviabiliza a terapia com os outros inibidores não nucleosídicos, devido a resistência cruzada (PEÇANHA; ANTUNES; TANURE, 2002).

3.2 Inibidores da Protease

A protease é responsável pelo processamento das poliproteínas dos genes gag e gag-pol, que resulta nas proteínas estruturais e enzimas da partícula viral madura e esse processo é importante para infectividade viral (POTTER *et al.*, 2004). Os inibidores da protease representam o maior avanço no tratamento da infecção pelo HIV (SOUZA; ALMEIDA, 2003).

3.2.1 Resistência aos inibidores da Protease

Para alguns tipos de INTR's e INNTR's, é necessária uma única mudança de nucleotídeo para ocasionar um elevado nível de resistência a esse tipo de droga, enquanto para alguns tipos de IP's o alto nível de resistência requer o acúmulo de cinco ou mais mutações. As mutações relacionadas ao alto nível de resistência aos IP's estão nas posições 30,46,48,50,82,84 e 90, que são denominadas mutações primárias. A presença de uma ou duas mutações primárias pode resultar em elevado

grau de resistência e, além disso, a resistência aos IP's se desenvolve com aquisição de múltiplas mutações acessórias na protease viral (GAVIN; YOGEV, 2002).

De acordo com Harries; Maher; Graham, 2004 todas as drogas ARV têm efeitos secundários específicos de cada classe:

- INTR: alterações da gordura no fígado, acidose láctica e lipodistrofia com o uso prolongado.
- IP: lipodistrofia, elevação do colesterol e triglicéridos plasmáticos, elevação da glicemia, episódios de hemorragias em doentes com hemofilia.
- INNTR: enzimas hepáticas alteradas/hepatite.

4 NOVAS DROGAS ANTIRRETROVIRAIS

BORREGO *et al.* (apud MARKOVIC, 2006) afirmam que a seleção de mutações de resistência aos fármacos, a falta da adesão ao regime terapêutico, bem como a toxicidade que lhe está associada, tem motivado a pesquisa de novas moléculas que atuem em diferentes etapas do ciclo viral e que não apresentem resistência cruzada com os antirretrovirais já existentes, contribuindo assim para reforçar o arsenal terapêutico no controle da infecção. Em 2003 foi aprovado para o uso clínico o T-20, ou enfuvirtida (Fuzeon, Roche), o primeiro medicamento de uma nova classe de antirretrovirais, os inibidores de entrada (ROBERTSON, 2003).

4.1 Inibidores de entrada

Até o ano de 2003 existiam apenas três classes de medicamentos antirretrovirais disponíveis no mercado: os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa e os inibidores da protease viral (BRIZ, 2006).

Os inibidores de entrada constituem uma classe relativamente nova de agentes aprovados para o tratamento da infecção pelo HIV-1. Este fármaco impede o vírus de penetrar na membrana celular tendo como alvo a proteína TM do HIV existente na superfície do vírus e que ajuda o mesmo a entrar na célula. Outro tipo de inibidor de entrada em investigação é o inibidor do CCR5 e atua sobre um co-receptor humano da superfície celular que auxilia o vírus no momento de adesão a célula hospedeira. Este é o primeiro agente anti-HIV que tem como alvo uma célula hospedeira. O co-receptor CCR5 é importante para a transmissão do HIV-1, portanto constitui um alvo de interesse no tratamento do HIV (MSD, 2012). Os inibidores de entrada podem ser divididos em quatro grupos de acordo com a etapa do processo de entrada onde atuam: inibidores da ligação gp120-CD4, antagonistas do CCR5, antagonistas do CXCR4 e inibidores de fusão (MARKOVIC, 2006).

4.1.2 Inibidores da ligação gp120-CD4

BRIZ (2006 *apud* BORREGO; BARROSO; TAVEIRA), afirma que existem muitas moléculas que conseguem inibir a ligação entre gp120 e o receptor CD4, sendo que atualmente encontram-se em ensaios clínicos de fase II a PRO-542, a TNX-355 e a BMS-488043.

MOORE (1992 *apud* BORREGO; BARROSO; TAVEIRA) informa que a PRO-542 é uma proteína de fusão tetravalente recombinante composta por IgG2 humana e exerce o seu efeito antiviral através da competição com o CD4 pela ligação à gp120, podendo ligar-se simultaneamente a um total de quatro trímeros gp120-gp41 na superfície do virion. O TNX-355 é um anticorpo monoclonal anti-CD4 e que compete com a gp120 pela ligação a este receptor, tendo já demonstrado aumentar o número de linfócitos CD4+ e reduzir a carga viral no plasma quando administrado em monoterapia.

O BMS-488043 liga-se com grande afinidade à gp120, interferindo com as alterações conformacionais que são induzidas nesta glicoproteína após a ligação ao CD4 (LIN, 2003; MADANI, 2004 *apud* BORREGO; BARROSO; TAVEIRA)

4.1.3 Antagonistas do CCR5

Os antagonistas do CCR5 estão divididos em três grupos de acordo com o tamanho da molécula. Dessa forma, existe o grupo das grandes moléculas (ex. PRO-140), das moléculas de tamanho médio (ex. Met-RANTES), que são ligantes naturais modificados do CCR5, e das moléculas pequenas que se ligam ao receptor, impedindo a interação entre a SU e o CCR5 (ex. TAK-779, Maraviroc e Vicriviroc) (BRIZ, 2006). O Maraviroc (Celsentri, Pfizer), aprovado para uso clínico pela Food and Drug Administration (FDA) em agosto de 2007, está atualmente disponível num programa de acesso alargado (FDA, 2007).

O Maraviroc inibe a ligação de ligandos naturais do CCR5, bloqueia os eventos de transdução de sinal após a ligação das quimiocinas, e uma vez ligado ao CCR5 não provoca a libertação de cálcio intracelular, nem a regulação negativa da

expressão do co-receptor, comportando-se, portanto como um antagonista funcional do receptor CCR5 (DORR, 2005). O Maraviroc tem atividade antiviral em concentrações nanomolares, ocupando física e funcionalmente o co-receptor por um longo período, o que pode explicar o atraso na recuperação da replicação viral nos doentes em que este fármaco seja descontinuado (WATSON, 2005).

Em um estudo de Dorr e colaboradores o Maraviroc foi ainda ativo contra 200 pseudovírus recombinantes com genes env provenientes de amostras clínicas, dos quais 100 foram originados a partir de vírus resistentes a outras classes de antirretrovirais. Os ensaios clínicos MOTIVATE 1 e 2 (fase III) avaliaram a eficácia do tratamento com Maraviroc em doentes infectados com HIV-1 com tropismo para o CCR5, com uma carga viral plasmática superior a 5000 cópias/mL e previamente submetidos a terapia antirretroviral. A análise combinada dos resultados demonstrou uma recuperação da contagem de linfócitos CD4+ e uma supressão virológica significativamente superiores nos doentes que tomaram Maraviroc em comparação com os doentes que receberam apenas um regime terapêutico otimizado. Dependendo do número de medicamentos deste regime terapêutico otimizado (um, dois, ou três), 43%, 53% e 61% (respectivamente) dos doentes que tomaram Maraviroc, reduziram a carga viral plasmática para níveis indetectáveis (<50 cópias/mL) (JONES, 2007).

Em teoria, os mecanismos de resistência aos antagonistas do CCR5 são, essencialmente, a seleção de espécies X4 minoritárias, a mudança do tropismo viral para outro co-receptor e as mutações nas sequências de nucleótideos das regiões da glicoproteína SU que interagem com o co-receptor (BRIZ, 2006). São múltiplas as mutações que conferem resistência aos antagonistas do CCR5, podendo encontrar-se em diferentes regiões da gp120 e estas mutações são específicas para as diferentes moléculas, o que parece limitar a possibilidade de resistência cruzada (BRIZ, 2006).

4.1.4 Antagonistas do CXCR4

DRAGIC (2006, *apud* BORREGO; BARROSO; TAVEIRA), afirma que enquanto que os antagonistas do CCR5 são numerosos e com estruturas diversas, o número de antagonistas do CXCR4 é mais limitado, possuem carga positiva e são de natureza básica, interagindo fortemente com a superfície de carga negativa do co-receptor e impedindo que este se ligue à glicoproteína SU. A resistência aos antagonistas do CXCR4 não está tão documentada quanto a dos antagonistas do CCR5 (BRIZ, 2006).

4.1.5 Inibidores de fusão

As propriedades antivirais dos peptídeos sintetizados com base nas sequências das regiões HR1 e HR2 da gp41 foram originalmente reconhecidas no início da década de 90 (BRIZ, 2006). Como dito anteriormente, o T-20 foi o primeiro inibidor de entrada aprovado para uso clínico. Trata-se de um peptídeo linear de 36 aminoácidos cuja sequência é homóloga a um segmento da região HR2, localizado entre os aminoácidos 127 e 162 da gp41, do isolado HIV-1. Este peptídeo não se liga à região HR1 quando a glicoproteína TM está na sua conformação nativa. A ligação do T-20 só ocorre quando a glicoproteína TM apresenta uma conformação estrutural durante o processo de fusão, e que é induzida pela ligação prévia da gp120 com o CD4. O T-20 impede as interações hidrofóbicas entre as alfa-hélices HR1 e HR2 e a consequente formação de uma estrutura enrolada em hélice sêxtupla, termoestável e essencial para a formação do poro de fusão e a entrada do vírus na célula (MCMICHAEL, 2006).

4.2 Inibidores da integrase

Os inibidores da integrase constituem uma classe de antirretrovirais que bloqueiam a ação da integrase, a proteína do HIV responsável pela inserção permanente de DNA viral no código genético da célula hospedeira. Este processo

designado por integração de DNA permite a elaboração de múltiplas cópias de RNA viral pela célula infectada para produção de novos vírus. A replicação viral pode ser interrompida bloqueando a integração, impedindo a disseminação do HIV a outras células do organismo. Embora a integrase afete várias etapas do ciclo de vida viral, a sua ação está, sobretudo, direcionada para a integração do DNA viral no DNA celular, portanto, quando a integração do DNA está completa, não pode ser revertida. Dos vários mecanismos potenciais para a inibição da integrase, os inibidores da transferência da cadeia pela integrase constituem a opção de tratamento mais evoluída. Estes agentes impedem que o HIV se integre no DNA celular, exercendo a sua ação em uma etapa precoce do ciclo de vida viral. Não existe nenhuma versão humana da integrase do HIV, e pelo o que se antecipam, estes inibidores possuem poucos efeitos secundários e toxicidade (MSD, 2012).

5 CRITÉRIOS PARA O INICIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E PRINCIPAIS OBJETIVOS

A definição do momento para iniciar o tratamento antirretroviral é uma das mais importantes decisões no acompanhamento de uma pessoa infectada pelo HIV. Mesmo com todos os benefícios do diagnóstico precoce, muitos pacientes têm acesso tardio ao diagnóstico da infecção, o que determina pior prognóstico. Os principais objetivos do tratamento antirretroviral são:

- a) Reduzir morbidade e mortalidade associadas ao HIV;
- b) Melhorar a qualidade de vida;
- c) Preservar e quando possível restaurar o sistema imunológico;
- d) Suprimir de forma sustentada a replicação viral.

É importante ressaltar que a terapia antirretroviral não deve ser iniciada até que a importância da adesão ao tratamento seja entendida e aceita pelo paciente, objetivo que deve ser buscado pelas equipes e serviços de saúde, estabelecendo-se uma relação de corresponsabilidade entre estes e o paciente. (BRASIL, 2008).

A terapia antirretroviral não é uma emergência e só deve ser iniciada quando as devidas avaliações, clínica e laboratorial, forem realizadas, e dessa forma podem determinar o grau de imunodeficiência existente e o risco de progressão da doença. A contagem de linfócitos T-CD4+ é o principal marcador prognóstico da infecção pelo HIV, portanto, não há necessidade de avaliações da carga viral plasmática com intervalo inferior a seis meses para aqueles indivíduos que não iniciaram o tratamento e com contagens de linfócitos T-CD4+ acima de 500 células/mm³. Na ausência de tratamento, o índice médio de queda do CD4 é de 4% ao ano para cada 1 log de cópias/mL de RNA-HIV (BRASIL, 2008).

BRASIL (2008, p.35), afirma que: para as pessoas assintomáticas com contagem de linfócitos T- CD4+ entre 200 e 350/mm³, o Comitê Assessor adotou a recomendação de início mais precoce do tratamento antirretroviral, em relação ao documento anterior, com o objetivo de evitar que a contagem de linfócitos T-CD4+ se aproxime de 200/mm³.

5.1 Recomendações para início do tratamento antirretroviral

O benefício da terapia antirretroviral está claramente demonstrado em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada expressa na contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³. Atualmente em nosso país, estão disponíveis classes de antirretrovirais mais potentes, menos tóxicos e com posologia confortável, em esquemas que tornam possíveis apenas uma ou duas doses diárias (BRASIL, 2008)

Nos primeiros anos de utilização da TARV, apenas 40 a 60% das pessoas em tratamento apresentavam supressão máxima da replicação viral (carga viral inferior a 50 cópias/mL) após um ano de tratamento. Ensaios clínicos randomizados, realizados mais recentemente, indicam que o sucesso do primeiro esquema situa-se em torno de 80%. Em indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 350/mm³ não se recomenda iniciar o tratamento, já que os benefícios não estão suficientemente claros para contrabalançar potenciais riscos da terapia antirretroviral. O tratamento deve ser recomendado em indivíduos assintomáticos, com contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) entre 200 e 350/mm³. Quanto mais

próxima de 200 células/mm³ estiver a contagem de T-CD4+, maior é o risco de progressão para AIDS, especialmente se associada à carga viral plasmática elevada (maior que 100.000 cópias/mm³). Nesses indivíduos, a decisão de iniciar o tratamento dependerá da tendência de queda da contagem de linfócitos T-CD4+ e/ou de elevação da carga viral, da motivação do paciente para iniciar o tratamento e sua capacidade de adesão (BRASIL, 2008).

Caso o tratamento não seja iniciado nessa situação, as avaliações laboratoriais deverão ser realizadas em intervalos curtos, inferiores aos quatro meses indicados na rotina, com a finalidade de detectar uma piora imunológica. Quando não for possível a realização freqüente da contagem de linfócitos T-CD4+, nos indivíduos assintomáticos com contagens T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o tratamento deve ser iniciado para evitar as deteriorações clínica e imunológica (esta última definida como uma queda da contagem de linfócitos T-CD4+ superior a 25%) nas semanas ou meses subsequentes.

BRASIL (2008, p.35), ressalta que: a presença de sintomas ou manifestações clínicas associadas à imunodeficiência relacionada ao HIV, mesmo quando não definidoras de AIDS, sugere a necessidade de iniciar o tratamento antirretroviral, independentemente dos parâmetros imunológicos, devendo essa decisão ser considerada individualmente.

No QUADRO 1 mostrado abaixo, serão definidos os critérios para início da terapia em indivíduos infectados pelo HIV. Em situações em que não há possibilidade de se realizar contagem de linfócitos TCD4+, o início de terapia antirretroviral e de quimioprofilaxias para infecções oportunistas deve ser considerada mesmo para pacientes assintomáticos, quando o total de linfócitos estiver abaixo de 1.200/mm³ no hemograma, especialmente se a dosagem de hemoglobina estiver abaixo de 13 g/dl. Nessa situação, é grande a probabilidade de a contagem de linfócitos T-CD4+ estar abaixo de 200 células/mm³, uma vez que a contagem de linfócitos T-CD4+ corresponde aproximadamente a 20% dos linfócitos totais (BRASIL, 2008).

QUADRO 1

Recomendações para início da TARV

Assintomáticos sem contagem de linfócitos T-CD4+disponível ou CD4+ > 350	Não tratar
Assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm ³	Recomendar tratamento
Assintomáticos com CD4 <200 células/mm ³	Tratar + quimioprofilaxia
Sintomáticos	Tratar + quimioprofilaxia

6 ESQUEMAS PARA INICIAR A TARV

A decisão do médico em relação ao esquema antirretroviral inicial deve considerar alguns fatores, tais como:

- a) Potencial de adesão ao regime prescrito;
- b) Potência e toxicidade imediata e em longo prazo;
- c) Presença de co-morbidades;
- d) Uso concomitante de outros medicamentos;
- e) Adequação do esquema à rotina de vida do paciente;
- f) Interação com a alimentação;
- g) Custo dos medicamentos.

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três drogas: dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (INTR) associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (INNTR) ou a um Inibidor da Protease reforçado com ritonavir (IP/r).

Bartlett *et al*, citado por Brasil (2008), afirma que em estratégias de terapia seqüencial não existem dados publicados de longo prazo que permitam definir qual é a abordagem associada com melhores resultados. Por outro lado, vários estudos comparativos envolvendo pacientes virgens de tratamento mostram que as taxas de sucesso virológico (medido pela proporção de detecção viral) nos esquemas contendo 2 ITRN + ITRNN foram, na maioria, equivalentes às taxas obtidas nos grupos que usaram esquemas contendo IP ou IP/r.

Além disso, esquemas que utilizam 2 INTR + INNTR são, em geral, de posologia mais simples, o que provavelmente facilita a adesão ao tratamento. Adicionalmente, a longa meia-vida do efavirenz pode permitir uma maior flexibilidade no horário de tomada, embora possa haver maior risco de falha quando ocorrem perdas de doses (BRASIL, 2008).

Em resumo BRASIL (2008, p.37), informa que dos resultados de equivalência dos esquemas com 2 INTR + INNTR em relação aos esquemas com 2 INTR + IP/r, e por vantagens potenciais no manejo antirretroviral, o Comitê optou por sugerir esquemas com INNTR como primeira opção e esquemas com IP como reforço farmacológico do ritonavir (IP/r), como alternativos para o início de terapia antirretroviral em pacientes virgens de tratamento.

Eventos adversos, como dislipidemia e resistência periférica à insulina, parecem ser menos freqüentes com o uso de esquemas contendo INNTR. O QUADRO 2 demonstra o esquema de terapia recomendado pela Ministério da Saúde:

QUADRO 2

Esquemas preferências para terapia antirretroviral

Preferencial	2 INTR + INNTR
Alternativo	2 INTR + IP/r

Riddler *et al.*, citado por Brasil (2008), reafirma o que foi dito anteriormente em relação a resistência aos inibidores de protease e ainda afirma que inibidores de protease potencializados com ritonavir (IP/r) oferecem maior barreira genética à resistência do que os inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (INNTR). Isso significa que para que se desenvolva resistência a um IP/r, há necessidade de um número maior de mutações do que para o desenvolvimento de resistência a INNTR. De fato, a resistência a qualquer IP/r resulta do acúmulo de mutações, enquanto apenas uma mutação para INNTR confere resistência completa ao efavirenz e a nevirapina. Em consequência disso, a barreira genética dos esquemas contendo IP/r também é maior. O estudo que comparou lopinavir/r com efavirenz em esquema de terapia inicial mostrou que a falha virológica (decorrente de mutações de resistência) foi mais frequente com o esquema baseado em efavirenz.

Além disso, a frequência de mutações no gene da transcriptase reversa associadas à resistência à lamivudina (M184V) e mutações para INTR (NAM) é mais alta na falha com INNTR do que na falha com IP/r. A análise de resistência nas falhas com ATV/r,FPV/r e SQV/r em outros estudos também mostrou frequência mais baixa de M184V e NAM do que com IP não potencializado (GATHE *et al.*, 2004).

7 ESCOLHA DAS DROGAS PARA INÍCIO DA TARV

Bartlett *et al.*, citado por Brasil (2008) afirma que a escolha da dupla de INTR com a associação de zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) é a mais estudada em ensaios clínicos randomizados porque apresenta resposta virológica equivalente a outras combinações de 2 INTR e habitualmente é bem tolerada. Ainda segundo Bartlett essa escolha possui a vantagem de ser disponível em co-formulação (contribuindo para a comodidade posológica), é amplamente utilizada em todo mundo e apresenta menor custo comparativo dentro da classe, o que fortalece a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento.

SHAFER *et al.*, citado por Brasil (2008) diz que a escolha dos INNTR's com esquemas que utilizam 2 INTR + INNTR são de posologia mais simples, facilitam a adesão ao tratamento, apresentam tempo de supressão viral mais prolongado e, de modo geral, têm perfil de toxicidade mais favorável. Portanto, os esquemas com INNTR são preferenciais na terapia inicial. Em relação a essa classe, os dois INNTR disponibilizados no Brasil são o efavirenz (EFZ) e a nevirapina(NVP).

BRASIL (2008, p.39) ressalta que em relação a escolha dos INNTR, o efavirenz (EFZ) continua sendo preferencial à nevirapina (NVP), exceto em gestantes. Essa opção está fundamentada na sua elevada potência de supressão viral, na comprovada eficácia em longo prazo e no menor risco de efeitos adversos sérios.

O QUADRO 3 mostra as vantagens e desvantagens do uso das associações de INTR's recomendadas para terapia inicial.

QUADRO 3

Vantagens e desvantagens da associação de INTR's

Associação de INTR	Vantagens	Desvantagens
AZT + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Dupla de INTR estudada e empregada há mais tempo • Ampla experiência clínica • Disponíveis separadamente ou em co-formulação • Desenvolvimento gradual e seqüencial de 	<ul style="list-style-type: none"> • Duas tomadas diárias • Devem ser ingeridos com alimentos para maior tolerância • Toxicidade hematológica, mitocondrial e lipoatrofia, hiperlactatemia/ acidose láctica

	<p>mutações</p> <ul style="list-style-type: none"> • Boa eficácia por tempo prolongado • Baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutações “TAM” podem gerar resistência aos INTR
ddl EC + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de baixo número de comprimidos e dose única diária 	<ul style="list-style-type: none"> • Poucos estudos comparativos • Perfil de toxicidade: pancreatite, neuropatia periférica, acidose láctica
TDF + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de dose única diária • Boa eficácia • Ausência de toxicidade mitocondrial • Perfil favorável de resistência 	<ul style="list-style-type: none"> • Custo elevado • Interações medicamentosas com ddl, atazanavir, lopinavir • Redução da densidade óssea • Toxicidade renal • Seleção de mutação K65R que reduz sensibilidade também a ABC e ddl

8 ADESÃO A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Está bem estabelecido na literatura que a supressão viral é essencial para a longa efetividade do tratamento antirretroviral e que a supressão parcial leva à falha virológica mais precoce e emergência de resistência viral. Portanto, com a potência atual da terapia antirretroviral, a adesão torna-se uma das mais importantes variáveis que interferem na efetividade do primeiro esquema antirretroviral. Para garantir a supressão viral sustentada, é necessário que o paciente tome mais de 95% das doses prescritas (BRASIL, 2008).

Os fatores que influenciam a adesão ao tratamento são múltiplos e podem estar relacionados a diferentes aspectos, tais como:

- a) O tratamento: eficácia do regime prescrito, efeitos adversos, posologias incompatíveis com as atividades diárias do paciente, grande número de comprimidos, interações medicamentosas, perda da motivação no decorrer do tempo ou necessidade de restrição alimentar;
- b) A pessoa que vive com HIV: as percepções e interesse do paciente sobre seu tratamento e doença, desconhecimento da importância do tratamento, dificuldade em compreender a prescrição, falta de informação sobre as consequências da má adesão, presença de seqüelas de manifestações oportunistas (principalmente neurológicas), condições materiais de vida, presença eventual de depressão, entre outros fatores;
- c) A organização do serviço/equipe de saúde: horários de consultas e dispensação de medicamentos inflexíveis e não adaptados à rotina do usuário, barreiras de acesso ao serviço, ausência de atividades direcionadas à adesão, falta de vínculo entre usuário e equipe de saúde: a discriminação a algumas populações (particularmente usuários de álcool e outras drogas, travestis e pessoas em situação de exclusão social), entre outros, também dificulta a adesão.

Não se pode prever a adesão a partir da “personalidade” ou “comportamento” do paciente. Este fenômeno está fortemente ligado à vivência ao longo do tratamento e podem surgir mudanças durante todo esse período. O início da TARV é

relatado em alguns estudos como um dos momentos mais importantes na história das pessoas que vivem com HIV (PVH). Em pacientes em terapia inicial, estudos observacionais sugerem que o aparecimento de efeitos adversos é um dos fatores que levam à perda da adesão, incluindo os efeitos transitórios como náuseas, vômitos e dor abdominal (BRASIL, 2008).

O convívio diário com preconceitos e discriminação, especialmente no trabalho e entre a família, também pode contribuir para a baixa adesão. Além disso, opiniões e atitudes negativas relacionadas à medicação também aparecem em alguns estudos como fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento, como, por exemplo, as crenças de que “tomar muito remédio faz mal” ou que não é bom fazer uso da medicação por períodos longos. Portanto, é essencial que o paciente tenha conhecimentos básicos sobre a doença e seu tratamento, as formas de transmissão (essencial para a prevenção secundária), a história natural da doença, o significado e utilidade dos exames laboratoriais (como a contagem de linfócitos CD4+ e a carga viral) e os possíveis efeitos adversos em curto e longo prazo. Tendo acesso às informações e promovendo a própria autonomia, o paciente se fortalece para enfrentar as adversidades trazidas pela doença e seu tratamento (BRASIL, 2008).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho mostra que os esquemas de terapias antirretrovirais estão devidamente estabelecidos e proporcionam uma qualidade de vida satisfatória aos indivíduos infectados pelo HIV na maioria dos casos e ressalta que o sucesso no tratamento está diretamente ligado a adesão do paciente.

O número de drogas e seus mecanismos de ação são bem variados, visto que os antirretrovirais mais usados são os INTR's e os INNTR's. Apesar da eficiência, o uso destas drogas tem gerado o aparecimento de resistência viral. Para contornar este problema o uso de coquetéis em diferentes combinações tem sido preconizado.

Estudos ainda estão em andamento para melhor compreensão da ocorrência de resistência a alguns tipos de drogas, possibilitando esquemas de profilaxia ao fenômeno de resistência ou até mesmo estabelecendo alternativas para lidar com o problema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAEUS, A. **Significance of HIV-1 genetic subtypes**. Scand J Infect Dis. 2000; 32(5):455-63. Disponível em: <<http://pubget.com/paper/11055646>>. Acesso em 05 mar. 2012.

ANGELIS, Daniela Souza de. **Avaliação do perfil de resistência genotípica aos antirretrovirais de crianças infectadas pelo HIV-1 mantendo supressão viral prolongada em vigência de tratamento**. 2006. 152f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

BORREGO, Pedro; BARROSO, Helena; TAVEIRA, Nuno. Mecanismo molecular de entrada do VIH nas células e sua inibição farmacológica. In: CONGRESSO VIRTUAL HIV/AIDS: NOVAS PERSPECTIVAS SOBRE INFECÇÃO VIH/SIDA E DOENÇAS RELACIONADAS, 8. Disponível em:<<http://www.aidscongress.net/8congresso@14.aspx>>. Acesso em: 12 fev. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico AIDS e DST – Versão Preliminar. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília, 2008.

BRIZ, V.; POVEDA, E.; SORIANO, V. **HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways**. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006; 57(4):619-27.

CLAVEL, F.; HANCE, A. J. **HIV drug resistance**. The New England journal of Medicine.2004,350(10):1023-35. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra025195>>. Acesso em 05 mar.2012

CROWE, S. *et al.* AIDS e outras Infecções Virais do Sistema Imunológico. In: PARSLOW, Tristram G. *et al.* **Imunologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2004. 10. ed, Cap. 46, p. 555-571.

DIAZ, Ricardo Sobhie. **Resistência ao Tenofovir**. Prática Hospitalar, São Paulo, n. 53, p. 53-58, set/out. 2007.

DORR, P. *et al.* **Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and elective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity**. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(11):4721-32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251317>. Acesso em 10 mar. 2012.

FDA. Consumer update. August 2007. U. S. Food and Drugs Administration. Rockville, MD. United States of America. Disponível em: <http://www.fda.gov/consumer/updates/hivdrug080707.html>. Acesso em: 21 mar. 2012.

GATHE, J.C. *et al.* **SOLO: 48-week efficacy and safety comparison fonce-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-dailynelfinavir in naive HIV-1-infected patients**. AIDS. 2004; 18(11):1529-37.

GAVIN, P.J; YOGEV, R. **The role of protease inhibitor therapy in children with HIV infection**. Paediatr Drugs. 2002; 4(9):581-607.

HARRIES, A; MAHER D.; GRAHAM, S. **TB/HIV Manual Clínico**. 2 ed. Organização Mundial de Saúde. Genebra. 2004: 145-160.

HIVMEDICINE. **Estrutura da partícula viral do HIV**. Disponível em: <http://hivmedicine.aidsportugal.com/html/03_Pathophys.html tm>. Acesso em: 20 fev. 2012.

JONES, J. *et al.* **Advances in antiretroviral therapy**. Top HIV Med. 2007; 15(2):48-82.

KING, J. R. *et al.* **Anti-retroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review.** *Clinical Pharmacokinetics*. 2002; 41(14):1115-33.

LEARN, G. H.; MULLINS, J. I. The Microbial Forensic Use of HIV Sequences. In: Leitner T, Foley B, Hahn B, Marx P, McCutchan F, Mellors J, Wolinsky S, Korber B (Ed). **HIV Sequence Compendium. Theoretical Biology and Biophysics** Group, Los Alamos National Laboratory. 2003: 22-37.

LEVY, J.A. **Virus-Host Interactions in HIV Pathogenesis: Directions for Therapy.** *ADR*, 2011; vol. 23, 1:pp. 13-18.

MARKOVIC, I. **Advances in HIV-1 entry inhibitors: strategies to interfere with receptor and coreceptor engagement.** *Current Pharmaceutical Design*. 2006; 12(9):1105-19. Disponível em: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2006/00000012/00000009/art00008> Acesso em 07 mar. 2012.

MCMICHAEL, A.J. **HIV vaccines.** *Annual Review Immunology*. 2006; 24: 227-255.

MERCK SHARP DHOME (MSD). Site oficial. **Inibidores de entrada.** Disponível em: http://www.inibidoresdaintegrase.com/secure/therapies/entry_inhibitors.html. Acesso em 10 mar. 2012.

MERCK SHARP DHOME (MSD). Site oficial. **Inibidores da integrase.** Disponível em: <http://www.inibidoresdaintegrase.com/secure/mechanism/howitworks.html>. Acesso em 11 mar. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids [dados na Internet]. Brasília: SVS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em: 02 fev. 2012.

Ministério da Saúde. Site Oficial. **Testagem para HIV.** Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/testagem-para-hiv>. Acesso em: 02 fev. 2012.

MITSUYA, H.; ERICKSON, J. **Drug development: Discovery and development of anti-retroviral therapeutics for HIV infection.** In: MERIGAN JR, T.C; BARTLETT, J.G.; BOLOGNESI. *Aids Medicine*. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilhins,1999. P. 751-806.

MONIZ PEREIRA N.; TAVARES, L. **Retrovírus.** In: Canas Ferreira, W., Sousa, J. (Ed). *Microbiologia, Volume3*. Lidel. 2002. p. 275-314.

PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. **Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS.** *Quim. Nova*, São Paulo, v.25, n.6b, p. 1108-1116, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v25n6b/13127.pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2012.

POTTER, S.J.; CHEW CB, STEAIN M, DWYER DE, SAKSENA NK. **Obstacles to successful antirretroviral treatment of HIV-1 infection: problems & perspectives.** *Indian J Med Res*. 2004 Jun; 119(6): 217-37.

Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS). Site oficial. **A epidemia de AIDS no mundo.** Disponível em: http://www.unaids.org.br/sobre_aids/sobre_aids.asp. Acesso em: 02 fev. 2012.

ROBERTSON, D. US FDA **Approves new class of HIV therapeutics.** *Nat Biotechnol*. 2003;21(5):470-1 Roques P, Robertson DL, Souquiere S, Apetrei C, Nerrienet E, Barre-Sinoussi F, Muller-Trutwin M, Simon F. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. *AIDS*. 2004;18(10):1371-81.

RUBINI, Norma. Infecção pelo HIV e AIDS. In: GELLER, Mario; SCHEINBERG, Morton. **Diagnóstico e Tratamento das doenças Imunológicas.** Rio de Janeiro: Elsevier Editora LTDA, 2005 ,p. 251-260.

SOUZA, Marcus Vinícius N. de. ALMEIDA, Mauro Vieira de. **Drogas anti-HIV: passado, presente e perspectivas futuras.** *Quim. Nova*, v. 26, n. 3, p. 366-372, 2003. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n3/15663.pdf>>. Acesso em 12 jan. 2012.

TAVEIRA, N. **Etiologia da infecção VIH/SIDA**. In: Lecour, H., Sarmiento, R. (Ed). Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos. GlaxoSmithKline. 2004. pp.39-52.

UNAIDS/WHO – Brazil, **Epidemiological Country Profile on HIV and AIDS: 2008**. Disponível em: <http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/short/EFSCountryProfiles2008_BR.pdf>. Acesso em: fev. 2012.

WANG, W.K. *et al.* **Molecular biology of human immunodeficiency virus type-1**. Journal Microbiol Immunol Infect. 2003; 33(3): 131-140.

WATSON, C. *et al.* **The CCR5 receptor-based mechanism of action of 873140, a potent allosteric noncompetitive HIV entry inhibitor**. Mol Pharmacol. 2005; 67(4):1268-82.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection**: joint WHO/ILO guidelines on post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection. Geneva: WHO, 2007. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596374_eng.pdf>. Acessado em: maio 2010.