



**INSTITUTO
FEDERAL**
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo

Curso de Bacharelado em Farmácia

Daniela Ciannella Amaro

**PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO DO HIV NO BRASIL:
CONTEXTUALIZAÇÃO, PLANEJAMENTO DE MOLÉCULAS E
DESAFIOS.**

Rio de Janeiro

2022

DANIELA CIANNELLA AMARO

PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO DO HIV NO BRASIL: CONTEXTUALIZAÇÃO,
PLANEJAMENTO DE MOLÉCULAS E DESAFIOS.

Projeto de Pesquisa apresentado ao IFRJ/campus Realengo, como cumprimento parcial das exigências para conclusão do curso.

Orientadores: MSc Maria da Conceição Avelino Dias Bianco e Prof. Dr. Murilo Marinho Carvalho Lima

Rio de Janeiro

2022

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Alane Elias Souza – CRB7 6321

A485p Amaro, Daniela Ciannella
Profilaxia pré-exposição do hiv no brasil : contextualização,
planejamento de moléculas e desafios / Daniela Ciannella Amaro
-Rio de Janeiro, 2022.
49 f. : il.

Orientação: Murilo Marinho Carvalho Lima.

Coorientação: Maria da Conceição Avelino Dias
Bianco.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado
em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. Profilaxia pré-exposição. 2. HIV. 3. Tenofovir e emtricitabina.
4. Cabotegravir. 5. Planejamento de fármaco. I. Lima, Murilo
Marinho Carvalho. II. Bianco, Maria da Conceição Avelino Dias.
III. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio
de Janeiro. IV. Título

CDU 615



DANIELA CIANNELLA AMARO

PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO DO HIV NO BRASIL: CONTEXTUALIZAÇÃO,
PLANEJAMENTO DE MOLÉCULAS E DESAFIOS.

Trabalho de
Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal
do Rio de Janeiro como
requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia.

Aprovado em: 22/07/2022

Banca Examinadora

Maria da Conceição A. D. Bianco

MSc Maria da Conceição Avelino Dias Bianco - (Orientadora – Farmanguinhos/
Fiocruz)

Murilo Marinho Carvalho Lima

Murilo M. C. Lima
SIAPE 1926673

Prof. Dsc. Murilo Marinho Carvalho Lima – (Orientador – IFRJ/ *Campus* Realengo)

Débora Inácio Leite

Dsc. Débora Inácio Leite – (Membro Externo – Farmanguinhos/ Fiocruz)

Anne Caroline C. Gomes

Prof. Dsc. Anne Caroline Cândido Gomes – (Membro Interno – IFRJ/ *Campus*
Realengo)

Thais E. Pompeu de Lima

Prof. Dsc. Thais Emanuelle Tavares Pompeu de Lima- (Membro Interno-IFRJ/
Campus Realengo)

AGRADECIMENTO

Gostaria de agradecer primeiramente ao meu namorado que me ajudou desde o início da faculdade, me deu forças para iniciar e continuar na graduação. Agradecer meus pais, minha vó, meus sogros, minha irmã, minhas primas e meus familiares que me ajudaram a prosseguir e concluir a faculdade.

Aos meus amigos dentro e fora da faculdade que continuaram do meu lado, me apoiando e me ajudando a continuar.

Aos meus amigos e colegas da iniciação científica de Farmanguinhos/Fiocruz que fizeram com que a caminhada da faculdade fosse mais leve e divertida, além do conhecimento atribuído. Além dos colegas e amigos da iniciação científica do IFRJ.

A todos lugares que me acolheram durante os estágios e me ensinaram muito sobre a experiência: Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG), Hospital Municipal da Piedade, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Laboratório de controle bromatológico e microscópico (Labcbrom) e Farmácia de manipulação M2M.

Aos professores e funcionários do IFRJ que contribuíram para minha formação e continuidade na faculdade.

Aos meus orientadores que me incentivaram e atribuíram conhecimento ao meu trabalho. E aos membros da banca examinadora que dedicaram seu tempo e conhecimento para enriquecer o trabalho.

A todas pessoas que de alguma forma me ajudaram na jornada da faculdade.

Viver é enfrentar um problema atrás do outro. O modo como você o encara é que faz a diferença.
Benjamin Franklin.

AMARO, Daniela Ciannella. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e é considerado um problema de saúde pública. O tratamento é realizado por meio de combinações de fármacos a fim de atingir mais do que uma etapa do ciclo de replicação viral, evitando a resistência. A adesão ao tratamento é um dos limitantes na estabilização da doença. No cotidiano, algumas pessoas se encontram em situações vulneráveis que são diariamente expostas ao vírus do HIV, tais como usuários de drogas, profissionais do sexo, profissionais da saúde e casais soro discordantes. Contudo, existem algumas estratégias para prevenção da infecção pelo HIV, tais como uso de preservativo, campanhas educacionais, ampliação dos testes de HIV, prescrição e recomendação de medicamentos antirretrovirais para pessoas infectadas que consequentemente podem diminuir o risco de transmissão. A profilaxia pré-exposição (PrEP) se justifica para esses indivíduos que possuem maior risco de contaminação ou exposição ao vírus. Estudos foram realizados para comprovação da eficácia de PrEP que hoje em dia é oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na forma de comprimidos orais contendo fumarato de tenofovir disoproxila e emtricitabina. Outra proposta é a injeção de longa duração de Cabotegravir, onde o Brasil já participou de ensaios que apresentaram resultados promissores. No entanto, é necessária uma constante atualização das opções terapêuticas e, para isso, o entendimento da rota sintética, mecanismo de ação e características dos fármacos utilizados na PrEP são de grande valia para o planejamento de novas terapias. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica a fim de entender e atualizar acerca da síntese, características e planejamento dos fármacos utilizados na profilaxia pré-exposição frente ao HIV-1 no Brasil. A metodologia do trabalho consistiu nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, SciELO e Google Acadêmico. Além da utilização de parâmetros abordados no SwissADME que descrevem propriedades físico-químicas dos fármacos. A coleta de dados ocorreu no período de novembro de 2021 a julho de 2022. Como resultado a revisão bibliográfica foi possível entender sobre a primeira síntese de cada fármaco, como também o mecanismo de ação e seus efeitos no organismo. Sendo uma importante ferramenta para o planejamento futuro e de melhoria de fármacos já existentes.

Palavras-chave: profilaxia pré-exposição, HIV, tenofovir e emtricitabina, cabotegravir e planejamento de fármaco.

Amaro, Daniela Ciannella. Profilaxia pré-exposição do hiv no brasil: contextualização, planejamento de moléculas e desafios. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus (HIV) is the etiological agent of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and is considered a public health problem. The treatment is carried out through combinations of drugs in order to reach more than one stage of the viral replication cycle, avoiding resistance. Adherence to treatment is one of the limiting factors in stabilizing the disease. In everyday life, some people are in vulnerable situations that are exposed to the HIV virus on a daily basis, such as drug users, sex workers, health care workers, and sero-discordant couples. However, there are some strategies to prevent HIV infection, such as condom use, educational campaigns, expansion of HIV testing, prescription and recommendation of antiretroviral drugs for infected people that can consequently decrease the risk of transmission. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is justified for those individuals who have a higher risk of contamination or exposure to the virus. Studies have been conducted to prove the efficacy of PrEP, which is now offered by the Brazilian Unified Health System (SUS) in the form of oral tablets containing tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. Another proposal is the long-term injection of Cabotegravir, where Brazil has already participated in trials that showed promising results. However, it is necessary to constantly update the therapeutic options and, for this, the understanding of the synthetic route, mechanism of action and characteristics of the drugs used in PrEP are of great value for the planning of new therapies. Thus, the objective of this work was to perform a literature review in order to understand and update the synthesis, characteristics and planning of the drugs used in pre-exposure prophylaxis against HIV-1 in Brazil. The methodology of the work consisted in the following electronic databases: Pubmed, SciELO and Google Academic. Besides the use of parameters addressed in SwissADME that describe physical-chemical properties of drugs. Data collection occurred from November 2021 to July 2022. As a result of the literature review, it was possible to understand the first synthesis of each drug, as well as the mechanism of action and its effects on the body. This is an important tool for future planning and improvement of existing drugs.

Key words: Pre-exposure prophylaxis, HIV, tenofovir and emtricitabine, and cabotegravir and drug planning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do HIV.....	13
Figura 2 - Organização genômica do HIV	14
Figura 3 - Fases da infecção viral pelo HIV	16
Figura 4 - Ciclo de replicação do HIV	17
Figura 5 - Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos.....	19
Figura 6 - Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos	19
Figura 7 - Inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos	20
Figura 8 - Inibidor de fusão.....	20
Figura 9 - Inibidores da integrase.....	21
Figura 10 - Inibidores de protease.....	21
Figura 11 - Inibidor de maturação	23
Figura 12 - Inibidor de CCR5.....	23
Figura 13 - Inibidor da ligação gp120-CD4.....	24
Figura 14 - Inibidor da translocação	24
Figura 15 - Metabólitos Emtricitabina	30
Figura 16 - Metabólitos do Fumarato de Tenofovir Desoproxila.....	34
Figura 17 - Relação estrutura-atividade Tenofovir	35
Figura 18 - Dolutegravir.....	37
Figura 19 - Metabólito Cabotegravir	38
Figura 20 - Relação estrutura-atividade do Cabotegravir	39

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota sintética da Emtricitabina.....	17
Esquema 2 - Rota sintética do Tenofovir	20
Esquema 3 - Rota sintética do Cabotegravir	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADF	Adefovir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CAB – LA	Cabotegravir injetável de ação prolongada
CAB	Cabotegravir
CH ₃ CN	Acetonitrila
CsCO ₃	Carbonato de céσιο
CYPs	Citocromo P450
Ddl	Didanosina
DMF	Dimetilformamida
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFZ	Efavirenz
Et ₃ N	Trietilamina
ETR	Etravirina
FDA	US Food and Drug Administration
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IE	Inibidor de entrada
IF	Inibidores de fusão
II	Inibidores de integrase
IP	Inibidores de protease
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
ITR	Inibidores de transcriptase reversa
ITRNNs	Inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos
ITRNs	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

ITRNts	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos
LPV	Lopinavir
MRV	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NMP	Metilpirrolidona
NVP	Nevirapina
PrEP	Profilaxia pré-exposição
RAL	Raltegravir
RTL	Segmento de repetição terminal longa
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome Da Imunodeficiência Humana
SQV	Saquinavir
SUS	Sistema Único de Saúde
TDF	Fumarato de Tenofovir Desoproxila
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre AIDS

Sumário

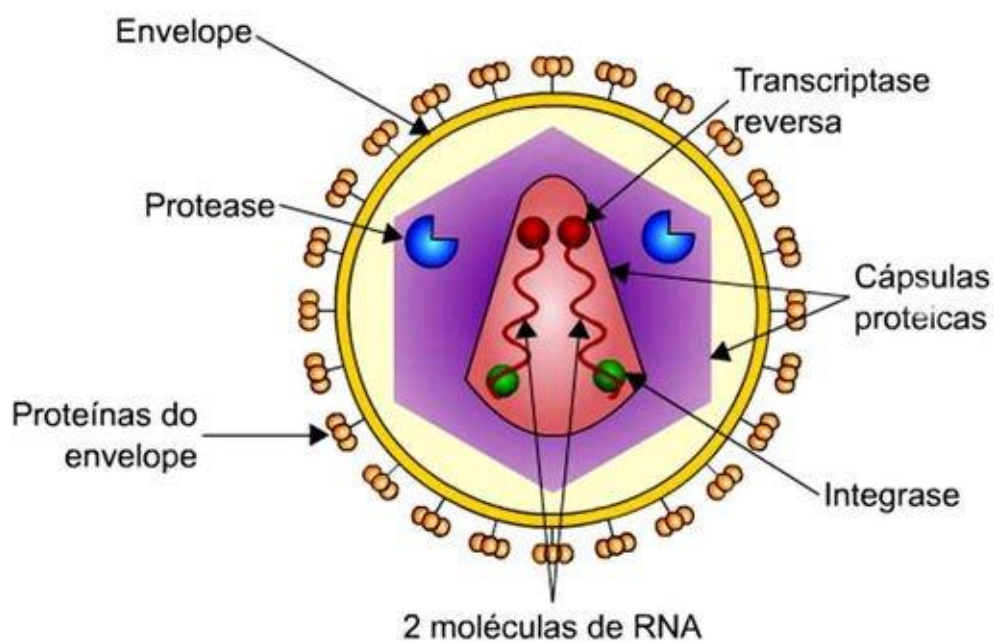
1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Morfologia e Epidemiologia do vírus HIV	13
1.2	Fases clínicas da infecção e ciclo de replicação	15
1.3	Terapia Antirretroviral	18
1.4	Profilaxia Pré-Exposição.....	25
2	DESENVOLVIMENTO.....	27
2.1	Objetivos.....	27
2.1.1	Geral	27
2.1.2	Específicos.....	27
2.2	METODOLOGIA.....	28
2.2.1	LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	28
2.3	Resultados e discussão	29
2.3.1	Resultado da Revisão Bibliográfica	29
2.3.2	Emtricitabina	29
2.3.3	Fumarato de Tenofovir Disoproxila	33
2.3.4	Cabotegravir	37
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
4	REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

1.1 Morfologia e Epidemiologia do vírus HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pertencente à família Retroviridae, do gênero *Lentivirus*, é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA) ou em inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) que é um problema de saúde mundial. O HIV pode ser dividido em dois subtipos 1 e 2, sendo o HIV-1 mais virulento e mutagênico, com maior poder de disseminação e é encontrado em todas as partes do mundo (BRASIL, 2013). Enquanto que, o HIV-2, está mais concentrado na região da África Ocidental, apresentando uma patogenicidade e transmissibilidade inferior quando comparado ao subtipo citado anteriormente, além de ter uma maior sobrevida (NYAMWEYA, S. *et al.*, 2013). Onze genes são responsáveis pela síntese de proteínas estruturais e reguladoras, proteínas essas que são importantes para replicação do vírus e continuação do seu ciclo de vida (FIGURA 1).

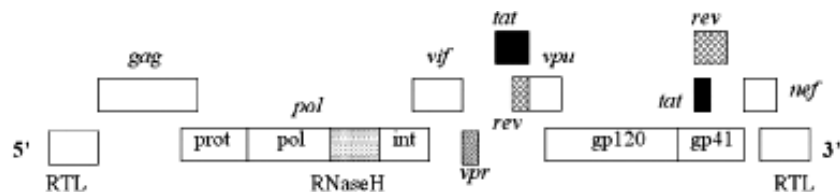
Figura 1 - Estrutura do HIV



FONTE:MAGALHÃES, L.

Sobre a organização genômica do vírus observado na figura 2, o gene *env* possui a função de realizar a síntese de proteínas do envelope viral que é a gp160 que posteriormente originará a gp120 e gp41. O gene *gag* codifica a síntese das proteínas da região central a p55 que depois origina p24 e p17. O gene *pol* está relacionado com enzimas que atuam na replicação viral, sendo elas p11 a protease, p32 a integrase e p51 a transcriptase reversa. O gene *tat* possui a função de transativação de sinais captados pela célula que está infectada e são passados para o genoma viral. O gene *rev* é responsável pela regulação da síntese de proteínas reguladoras em relação às estruturas. O gene *nef* atua inibindo a síntese de proteínas virais. O gene *vif* é o fator de virulência, ele pode estar associado a maior infectividade viral. O gene *vpr* dá origem a proteínas com o mesmo nome e está relacionado a degradação de novos receptores CD4 e diminuição da formação de proteínas de superfície celular da classe MHC I, essas têm participação fundamental no reconhecimento das células infectadas por meio dos linfócitos T citotóxicos. O segmento de repetição terminal longa (RTL) possui uma variedade de proteínas reguladoras do ciclo de replicação. Além disso, possui genes *vpr* e *vpx* que ainda não tem funções bem estabelecidas (MELO, E. B.; BRUNI. A. T.; FERREIRA, M.M.C., 2006) (FIGURA 2).

Figura 2 - Organização genômica do HIV



FONTE: Adaptado MELO, E. B.; BRUNI. A. T.; FERREIRA, M.M.C., 2006

Conforme os dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre AIDS (UNAIDS) em 2021, ocorreram aproximadamente 1,5 milhões de novas infecções, tendo um total de 37,7 milhões de indivíduos vivendo com o HIV no mundo. Embora os números sejam altos, as taxas de novas infecções foram diminuídas em 52%, desde o pico em 1997 (UNAIDS, 2021). Atualmente, aproximadamente 920 mil pessoas vivem com AIDS no Brasil. Dessas, 89% são diagnosticadas, 77% fazem o tratamento com antirretroviral e 94% dos indivíduos em tratamento não fazem a

transmissão do HIV por via sexual. Isso ocorre devido à diminuição da carga viral até níveis indetectáveis (LIMA, E., 2021). Até 2020, os países que possuíam maiores números de casos de HIV/AIDS eram África do Sul, Índia e Moçambique (CIA. GOV, 2020).

O indivíduo que vive com HIV nem sempre possui a doença AIDS, isso ocorre porque a pessoa soropositiva pode viver anos sem apresentar sintomas e assim não desenvolvendo a doença. Entretanto, quando a carga viral é acima de 40 cópias por ml de sangue, considerada detectável, pode transmitir o vírus a outras pessoas por meio das relações sexuais sem proteção, transmissão vertical, ou seja, de mãe para filho durante a gravidez, parto ou amamentação além do uso compartilhado de agulhas contaminadas (UNAIDS, 2017). Em uma pesquisa, foi visto que o risco de transmissão por 10.000 exposições é de aproximadamente 63 para compartilhamento de agulhas, 138 para sexo anal receptivo e 8 para relação peniano-vaginal receptiva. (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

1.2 Fases clínicas da infecção e ciclo de replicação

O sistema imunológico é responsável por proteger o organismo contra corpos estranhos, e o HIV atua sobre o sistema imune, principalmente as células dos linfócitos T CD4 +, onde após invadir a célula, ele altera o DNA para que possa se multiplicar e formar novos vírus. Após a replicação, ocorre o rompimento dos linfócitos, liberando novos vírus capazes de infectar outras células e assim gerando a imunossupressão severa observada nos casos de AIDS (BRASIL, 2013).

A infecção pode ser dividida em quatro fases clínicas:

- Fase aguda: também chamada de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária, ela ocorre em cerca de 50% a 90% dos pacientes. Possui baixo índice de suspeição portanto têm baixo diagnóstico. O tempo entre a exposição e os sintomas que aparecem durante o pico da viremia e atividade imunológica, é de 5 a 30 dias. Pico da viremia: tem redução rápida dos linfócitos T CD4+ e depois um aumento, porém não retornam aos níveis iniciais antes da infecção. As manifestações clínicas variam de quadro gripal até outras síndromes, incluindo sintomas que se manifestam

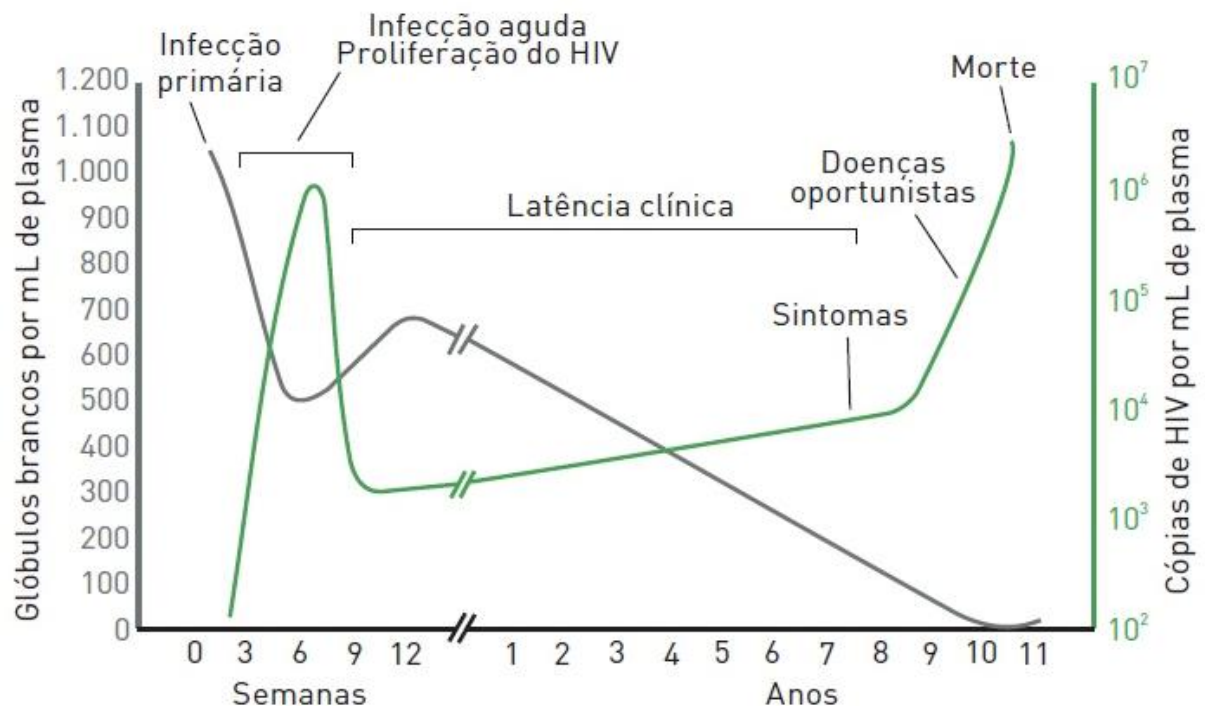
em infecções virais. Após a fase aguda, ocorre uma estabilização da viremia em níveis variáveis definidos pela velocidade da replicação e clareamento viral.

- Fase assintomática também chamada de infecção precoce, onde o estado clínico é mínimo ou inexistente. Ocorre uma forte interação entre as células de defesa e as constantes e rápidas mutações do vírus. Neste momento, não há o enfraquecimento do organismo suficiente para entrada de novas doenças, os vírus amadurecem e morrem de forma equilibrada.

- Fase sintomática inicial: por conta do ataque frequente, as células de defesa se tornam menos eficientes até a destruição deixando organismo mais fraco e se torna vulnerável a infecções. Nessa fase, tem alta redução dos linfócitos T CD4 +, os sintomas são febres, suores noturnos, diarreia e emagrecimento.

- Fase final: chamada de AIDS é o estado mais avançado, o organismo fica suscetível a outras patologias, já que tem uma alteração imunitária do indivíduo. As doenças oportunistas na maioria dos casos são de origem infecciosas ou neoplásicas, tais como hepatites virais, pneumonia, toxoplasmose, tuberculose e alguns tipos de câncer (BRASIL, 1999) (FIGURA 3).

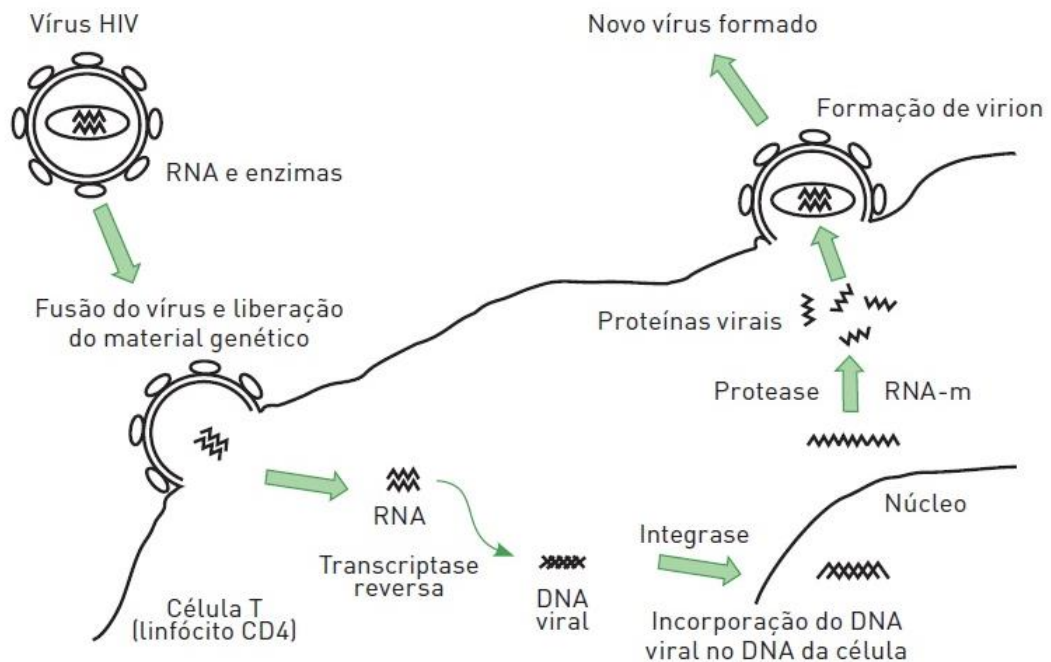
Figura 3 - Fases da infecção viral pelo HIV



FONTE: CAVALHEIRO, A., P., P., SPRINZ, E., LARENTIS, D., Z., 2014.

O ciclo de replicação do HIV é separado em fase inicial e tardia. A primeira fase está relacionada com a ligação do vírus na superfície da célula até a chegada da integração do DNA viral no genoma. A fase final está relacionada com a expressão gênica até a liberação e maturação dos novos vírions. (FREED, E. O., 2015). O ciclo se inicia com as interações de alta afinidade da glicoproteína gp120 que se encontra no vírus com a superfície dos receptores da célula do hospedeiro, sendo principalmente o CD4 +, encontrados em linfócitos T e macrófagos. No momento da interação, ocorrem mudanças conformacionais na proteína que promove a participação de correceptores tais como CCR5 ou CXCR4 realizando a interação do vírus a superfície da célula hospedeira. A glicoproteína trimérica gp41 ao ser ativada media a fusão da membrana celular do hospedeiro com a membrana viral do vírus. A fusão leva a injeção do capsídeo e posterior liberação do seu material genético e de enzimas necessárias para que ocorra a replicação. Em seguida, ocorre a transcrição reversa do RNA genômico viral mediada pela enzima transcriptase reversa dando origem ao DNA viral dupla hélice. O DNA é transportado para o interior do núcleo celular, onde irão ocorrer clivagens específicas e com auxílio da enzima integrase, o DNA do vírus será integrado ao DNA do hospedeiro. Posteriormente, ao ativar a célula hospedeira vai ocorrer a transcrição do DNA em RNA mensageiro com posterior tradução em proteínas virais. Ocorre então a clivagem da poli proteína viral precursora em proteínas maduras e individuais pela ação da enzima protease. Por fim, ocorre o agrupamento das proteínas virais e do RNA na superfície celular onde ocorre a formação de novos vírions que ao serem liberados podem infectar novas células (CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008) (FIGURA 4).

Figura 4 - Ciclo de replicação do HIV



FONTE: CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008.

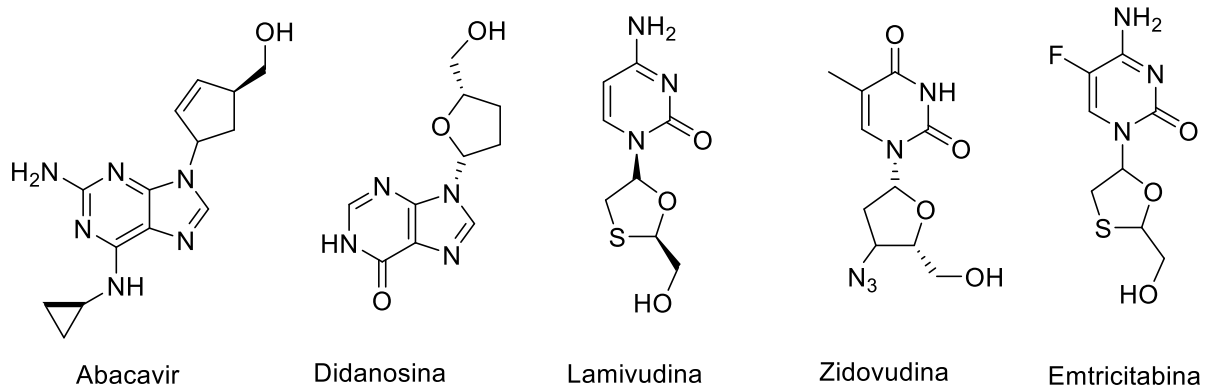
1.3 Terapia Antirretroviral

O uso e adesão de medicamentos antirretrovirais é a forma para diminuir a carga viral até níveis indetectáveis, diminuir a transmissibilidade e aumentar a qualidade de vida do paciente (BRASIL, 2013). Existem algumas classes de fármacos antirretrovirais, que são divididas por meio do mecanismo de inibição do ciclo de replicação do HIV. Eles podem ser divididos em inibidores de transcriptase reversa (ITR) que são subdivididos em inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRNTs) e inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNNs). Ademais, existem os inibidores de protease (IP), inibidores de fusão (IF), inibidores de integrase (II), inibidor de entrada (IE) que inclui os inibidores de fusão (IF), CCR5, da ligação gp120-CD4 e de translocação (ERRANTE, P. R.; NASCIMENTO, F. V. B.; REIS, G. S., 2018).

Os inibidores de transcriptase reversa agem impedindo a recodificação do material genético do HIV, ou seja, a conversão de RNA para DNA. Nesta classe existem os ITRNs como por exemplo: Abacavir (ABC), Didanosina (ddl), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT) e Emtricitabina (FTC), que são pró-fármacos já que precisam

ser transformados em seus metabólitos para que possam cumprir sua função. A biotransformação ocorre por meio de enzimas que realizam a tri fosforilação dos análogos (FIGURA 5).

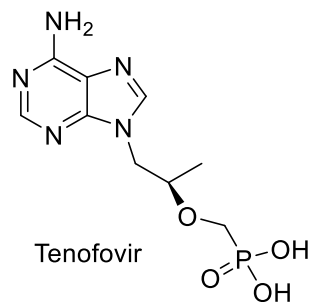
Figura 5 - Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos



Fonte: CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008.

Além disso, existem os análogos de nucleotídeo como Tenofovir (TFV) que já possuem o grupo fosfato em sua molécula, necessitando de apenas duas fosforilações para impedir que a enzima transcriptase reversa realize sua função de transcrição e ocorra a replicação viral (CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008). (FIGURA 6).

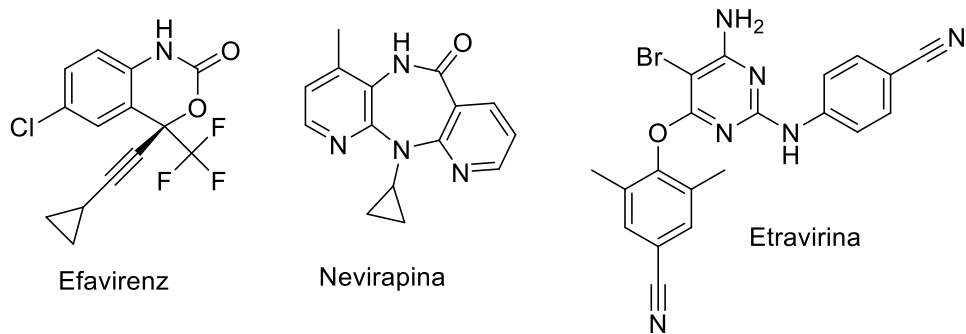
Figura 6 - Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos



Fonte: CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008.

Os fármacos não nucleosídeos: Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP) e Etravirina (ETR), são considerados inibidores não competitivos, ou seja, ocorre a ligação em um sítio alostérico da enzima. Ao se ligar ao sítio, que é responsável pela formação da dupla hélice de DNA, terá sua função dificultada em relação à mobilidade e flexibilidade, fazendo com que tenha uma redução na eficiência da enzima TR. (FIGURA 7).

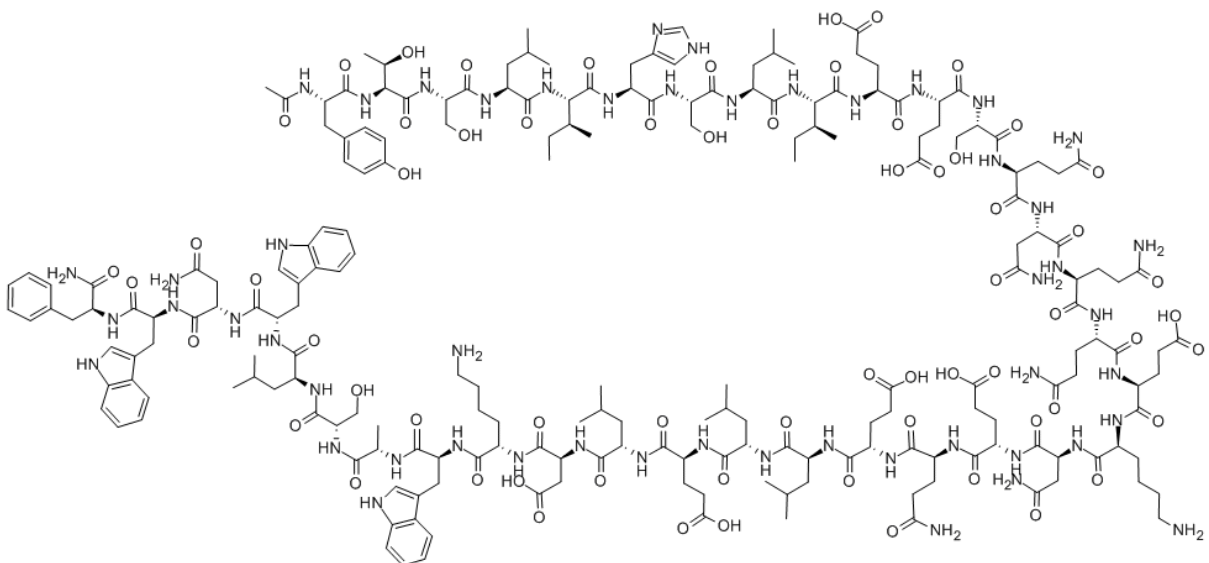
Figura 7 - Inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos



Fonte: CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008.

O inibidor de fusão como o Enfuvirtida (T20) (Figura 8) age interagindo com a proteína gp41 impedindo que tenha sua ativação e fusão do vírus com a membrana da célula hospedeira. (CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008) (FIGURA 8).

Figura 8 - Inibidor de fusão

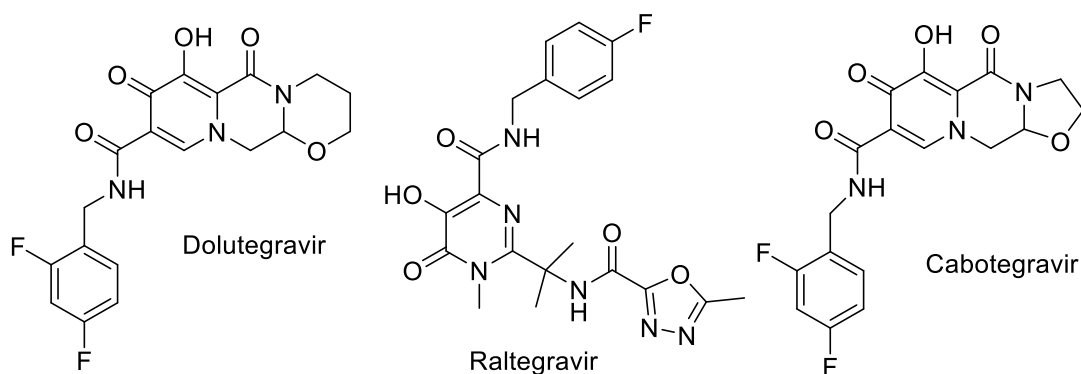


Fonte: CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008.

Os inibidores da integrase como Dolutegravir (DTG) e Raltegravir (RAL) agem bloqueando a inserção do DNA pró viral no cromossomo do hospedeiro. Eles possuem a vantagem de não possuírem homólogos celulares, o que possibilita o desenvolvimento de medicamentos com menor probabilidade de efeitos colaterais

(SANTOS, M. L. A.; ALBUQUERQUE, M. G.; BRITO, M. A., 2014), como é o caso do está classe inclui o fármaco Cabotegravir (CAB) que já vem sendo utilizado em ensaios clínicos (JOHNS, B. A. et al., 2013) (FIGURA 9).

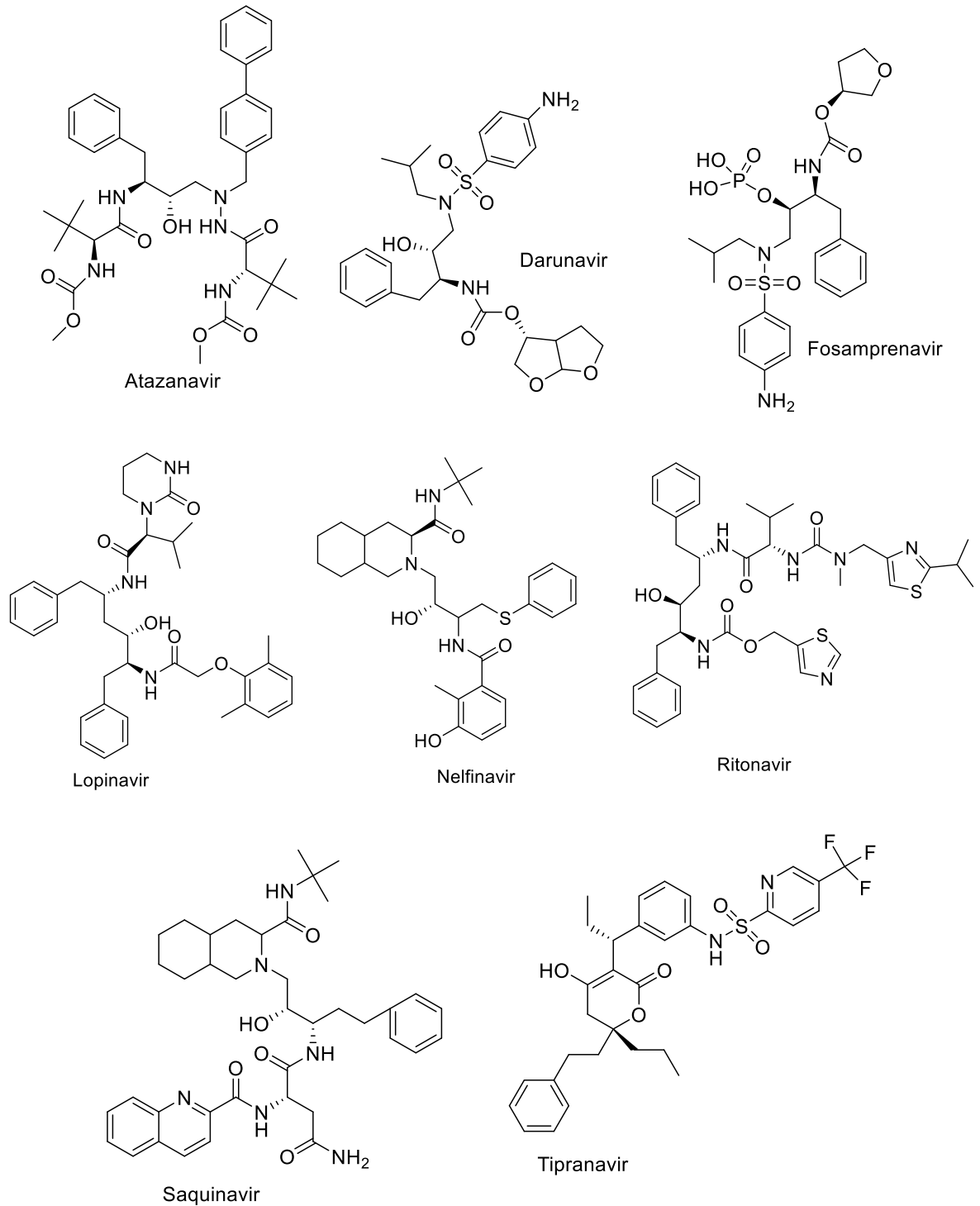
Figura 9 - Inibidores da integrase



FONTE: SANTOS, M. L. A.; ALBUQUERQUE, M. G.; BRITO, M. A., 2014.; JOHNS, B. A. et al., 2013.

Os inibidores de protease como Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV) e Tipranavir (TPV) atuam na fase final da replicação viral, ou seja, evitam a formação de um novo vírus por impedir a clivagem da poliproteína em proteínas individuais funcionais. (FIGURA 10).

Figura 10 - Inibidores de protease

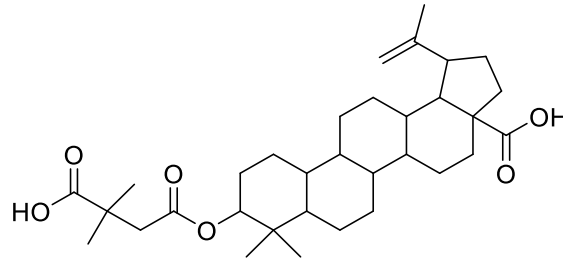


Fonte: CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008.

O inibidor de maturação como Bevirimat não atua diretamente em receptor ou em enzima, mas no estágio final de processamento do *gap*, ou seja, vai interromper a conversão do capsídeo viral imaturo (p25) no capsídeo final e maturado (p24),

fazendo com que tenha um defeito nas partículas virais tornando-o não infeccioso (CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008) (FIGURA 11).

Figura 11 - Inibidor de maturação

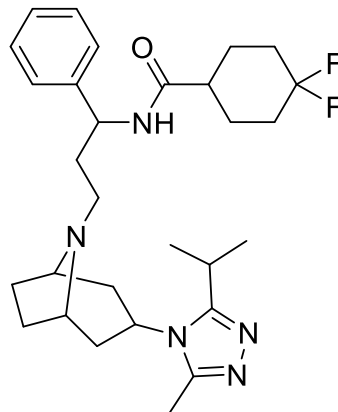


Bevirimat

Fonte: CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., 2008.

O inibidor de entrada como o Maraviroc (MRV) atua bloqueando os receptores CCR5, impedindo, assim, a entrada do HIV na célula do hospedeiro (BRASIL, 2013) (FIGURA 12).

Figura 12 - Inibidor de CCR5

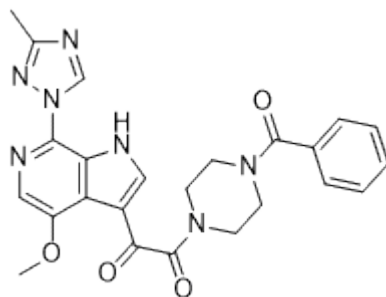


Maraviroc

FONTE: PUBCHEM.

Dentre os IE, possui o inibidor da ligação gp120-CD4, como o temsavir sua função é impedir a entrada do HIV na célula T CD4 por ser ligar ao envelope viral gp120 (RIBEIRO, N., F., V., *et al.*, 2022) (FIGURA 13).

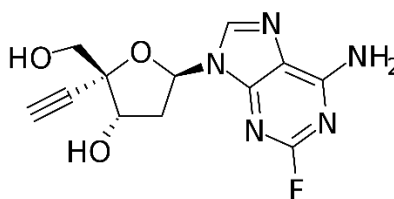
Figura 13 - Inibidor da ligação gp120-CD4



FONTE: MEDKOO BIOSCIENCES.

O inibidor da translocação islatravir, também faz parte da classe dos inibidores de entrada. (RIBEIRO, N., F., V., *et al.*, 2022) (FIGURA 14).

Figura 14 - Inibidor da translocação



FONTE: MEDKOO BIOSCIENCES.

Para auxiliar no combate do HIV se faz necessário o uso de pelo menos três antirretrovirais combinados. O uso combinado de diferentes classes na terapia tem objetivo de proporcionar uma maior eficácia do tratamento. Alguns exemplos são: 3TC + AZT e 3TC + TDF + EFZ. O tratamento de primeira linha é feito com TDF + FTC + DTG (BRASIL, 2013).

Atualmente existem algumas estratégias de saúde pública que procuram a prevenção da infecção pelo HIV. Dentre elas, existem as campanhas educacionais para que haja a promoção de relações sexuais seguras, ampliação dos testes de HIV e prescrição e recomendação de medicamentos antirretrovirais para pessoas infectadas pelo HIV a fim de reduzir a carga viral, diminuindo o risco de transmissão. Com essas estratégias houve redução, porém não de forma uniforme, necessitando de outras estratégias de prevenção. (BRASIL, 2017).

1.4 Profilaxia Pré-Exposição

A profilaxia pré-exposição (PrEP) se justifica para indivíduos que possuem maior vulnerabilidade ou exposição ao vírus, dentre eles estão usuários de drogas, profissionais do sexo, profissionais da saúde e casais soro discordantes. A fim de comprovar o uso e eficácia da PrEP foram realizados estudos em animais e estudo de caso-controle em humanos. Os resultados de um estudo de revisão sistemática e meta-análise demonstram que a PrEP oral contendo TDF é eficaz na redução do risco de infecção pelo HIV entre várias populações (FONNER, V. A., 2016).

Em meados de 2012, a PrEP foi aprovada pelo US Food and Drug Administration (FDA) para uso em pacientes com alto risco de exposição ao HIV, ou seja, pessoas que possuem múltiplos parceiros ou parceiras e não fazem uso correto de preservativo e usuários de drogas injetáveis (BRASIL, 2021). Os medicamentos utilizados na PrEP são a combinação são TDF (300 mg) e FTC (200 mg), em um comprimido de dose fixa combinada (DFC), sendo utilizado uma vez ao dia a posologia frequentemente indicada (OLIVEIRA, D. B. et al., 2020). É importante antes de iniciar a terapia com PrEP, confirmar se não há nenhuma infecção pré-existente, já que se a terapia for iniciada no momento da infecção pode ocorrer o desenvolvimento rápido de resistência à emtricitabina, dificultando a resposta terapêutica. Além disso, o uso dessa associação é contraindicado em pacientes que possuem um *clearance* de creatinina menor que 60 ml/min. Isso ocorre pois tem possibilidade de efeitos adversos na função renal por serem excretados preferencialmente por essa via. A eficácia da associação está diretamente ligada à adesão do paciente. Em um estudo de coorte foi visto que em indivíduos que aderiram a PrEP diariamente, a transmissão do HIV foi reduzida em 86% em mulheres e, em homens heterossexuais foi de 75%. O monitoramento dos pacientes que fazem uso da PrEP deve ocorrer ao menos uma vez a cada 3 meses para medir a função renal, infecções pelo HIV e infecções sexualmente transmissíveis (IST). Em relação a gravidez, não foi relatado nenhum aumento de defeitos congênitos com a associação, porém deve ser considerado em cada caso os riscos (RIDELL, J.; AMICO, K. R.; MAYER, K. H., 2018).

Em pessoas que possuem maior risco de serem infectadas, com a PrEP já circulando na corrente sanguínea, no momento que ocorrer o contato com o vírus, ele não será capaz de se instalar no organismo. Desde 2017, no Brasil, é distribuído por

meio do Sistema Único de Saúde (SUS) a combinação de 300 mg de Tenofovir em associação com 200 mg de Emtricitabina como PrEP para indivíduos com comportamento de risco (BRASIL, 2017). Além disso, o Brasil participou de um ensaio (HPTN 083), no qual investigou o uso de Cabotegravir injetável de ação prolongada (CAB – LA) sendo utilizada a posologia: primeira injeção e, após quatro semanas, recebe uma segunda dose e depois para prevenção é realizada uma injeção a cada oito semanas. Por ser uma terapia mais espaçada, não necessitando a tomada diária é possível que sua adesão seja melhorada. Apresentou bons resultados, já sendo aprovado nos Estados Unidos como profilaxia pré-exposição (UNAIDS, 2021). Para receber a PrEP, além de ter um grupo prioritário de risco, existem critérios tais como: relação sexual anal (receptiva ou insertiva) ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos seis meses e/ou episódios recorrentes de infecções sexualmente transmissíveis e/ou uso repetido de profilaxia pós exposição (PEP) (BRASIL, 2018). A PEP é considerada uma medida de prevenção de urgência, ou seja, após o contato. Essa profilaxia é feita com medicamentos para reduzir o risco de adquirir a infecção, sendo preferencialmente feita nas primeiras duas horas após a exposição e no máximo em até 72 horas. Deve ser realizada por 28 dias e o indivíduo deve realizar exames e ser acompanhado pela equipe de saúde (BRASIL, 2016).

Outra estratégia também utilizada é a PrEP sob demanda (PrEP intermitente) onde o indivíduo toma uma dose dupla, ou seja, duas pílulas do TDF + FTC entre 2 e 24 horas antes do sexo ser previsto e, em caso de sexo uma pílula 24 horas após a dupla dose e outra 24 horas mais tarde (MOLINA, J., M. *et al.*, 2019).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Objetivos

2.1.1 Geral

Realizar uma revisão bibliográfica com objetivo de entender e demonstrar a primeira síntese e características utilizados na profilaxia pré-exposição frente ao HIV-1 no Brasil.

2.1.2 Específicos

- Descrever os medicamentos mais utilizados para profilaxia pré-exposição no Brasil;
- Descrever a síntese inicial, características e mecanismos relacionados aos medicamentos utilizados para profilaxia pré-exposição no Brasil;

2.2 Metodologia

2.2.1 Levantamento bibliográfico

Esse trabalho é uma revisão bibliográfica, que teve como instrumentos de consultas: livros, periódicos e artigos científicos das seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, SciELO e Google Acadêmico. Além da utilização de parâmetros abordados no SwissADME que descrevem propriedades físico-químicas dos fármacos. A coleta de dados transcorreu no período de novembro de 2021 a julho de 2022 e o período de busca foi restringido entre os anos 2012 e 2022. As palavras-chave que foram utilizadas na pesquisa: profilaxia pré-exposição, PrEP, HIV, tenofovir e emtricitabina, cabotegravir e planejamento de fármaco. Tiveram como idiomas o português, o espanhol e o inglês. Para ampliação do campo de pesquisa, as palavras-chaves foram utilizadas de forma isolada e em diferentes associações, fazendo a utilização de operadores booleanos. Ademais, elas foram padronizadas de acordo com o MeSH/Decs, visando a melhor busca dos artigos.

Inicialmente foi realizada a pesquisa com enfoque nos artigos publicados nas áreas de HIV e química medicinal e, por meio da leitura dos trabalhos, houve a restrição de alguns trabalhos salvos. A exclusão foi feita por meio da análise do título, resumo e artigo completo, sendo excluído os artigos com informações repetidas ou que não eram direcionados para PrEP. Após esses critérios, os artigos de maior relevância para o tema escolhido foram utilizados na construção deste trabalho de revisão, ou seja, fármacos utilizados para PrEP que possuem maior divulgação no Brasil.

2.3 Resultados e discussão

2.3.1 Resultado da Revisão Bibliográfica

Utilizando as palavras-chave “profilaxia pré-exposição”, “PrEP”, “HIV”, “tenofovir”, “emtricitabina”, “cabotegravir” e “planejamento de fármaco” isoladas e com diferentes associações, nos idiomas português, espanhol e inglês, no período de busca entre 2012 e 2022, foram separados artigos que tinham relação direta com HIV e PrEP e foram excluídos artigos por serem repetidos ou não estarem de acordo com o assunto de interesse, permanecendo artigos que compuseram os resultados da presente revisão. As sínteses de cada fármaco foram procuradas de acordo com as suas respectivas patentes. Como resultado foi encontrado artigos que descrevem as características dos fármacos utilizados para PrEP, tais como farmacodinâmica e farmacocinética.

2.3.2 Emtricitabina

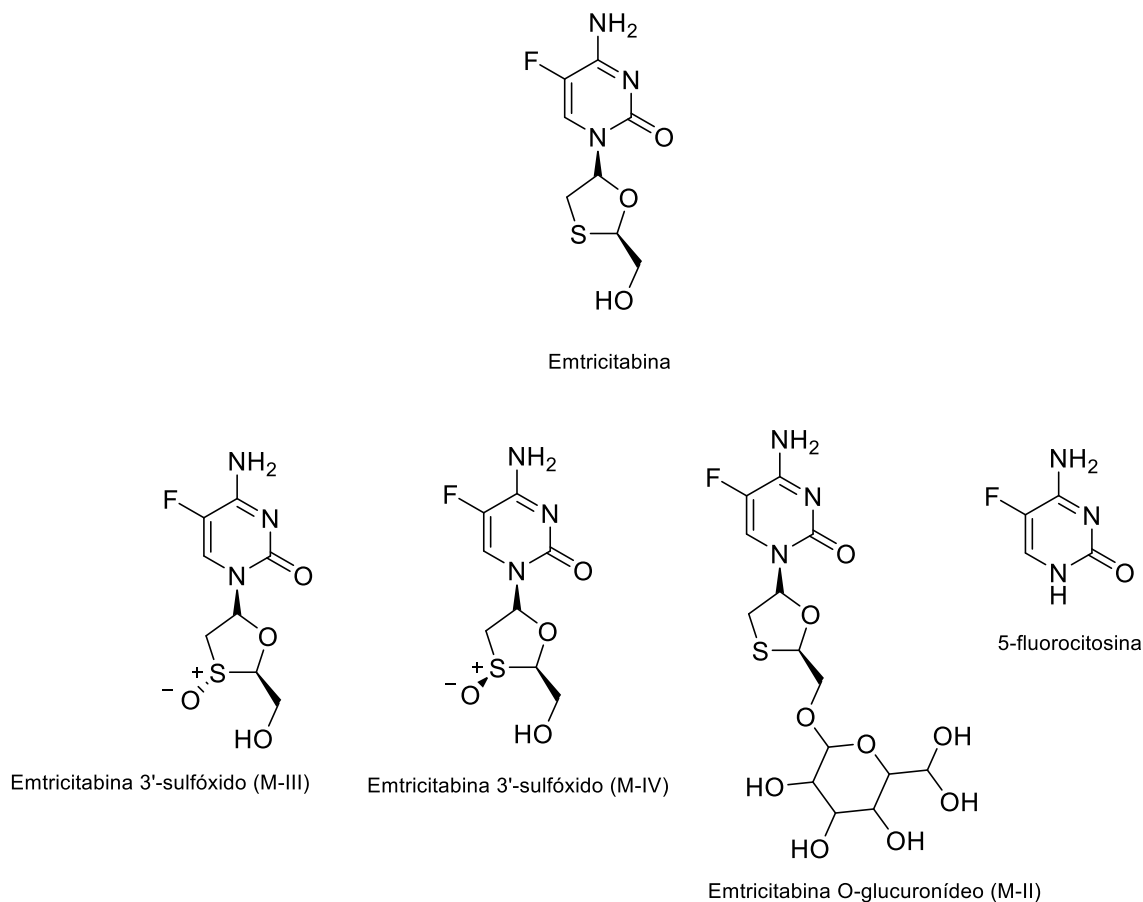
2.3.2.1 Características

A emtricitabina (FTC), com nome comercial de Emtriva®, é um medicamento da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo. O nome químico é 5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il] citosina e é um (-) enantiômero de um análogo -tio da citidina, seu diferencial em relação a citidina é um flúor na posição 5. Sua fórmula estrutural é $C_8H_{10}FN_3O_3S$ e o peso molecular é 247,25g/mol. Ela é apresentada na forma de um pó cristalino branco ou esbranquiçado (BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACÊUTICA S. A, 2021).

A emtricitabina é fosforilada em emtricitabina 5-trifosfato. É um análogo da citidina, que agirá por meio da inibição da TR quando ocorre a competição do trifosfato com o substrato endógeno 2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, ocorrendo a incorporação dela na cadeia de DNA, causando terminação da mesma. Como consequência, encerra o processo de replicação viral e diminuição da carga viral (BANG, L., M.; SCOTT, L., J., 2003). Aproximadamente 86% da emtricitabina não é metabolizada, sendo que possui três metabólitos, a maior parte na forma de diastereoisômeros 3'-

sulfóxido, outra parte em 2'-O-glicuronídeo e a menor parte em 5-fluorocitosina. Possui tempo de meia vida de aproximadamente de 10 horas, se liga pouco a proteínas plasmáticas. Sua maior parte é liberada na urina e menor quantidade nas fezes (FIGURA 15) (ORKIN, C. *et al.*, 2018).

Figura 15 - Metabólitos Emtricitabina



FONTE: ORKIN, C. *et al.*, 2018.

Na química medicinal, “relação estrutura-atividade ” inclui o estudo de um determinado efeito a partir da estrutura química de uma molécula durante a ligação com sítio ativo, ou seja, o receptor biológico (ARROIO, A.; HONÓRIO, K., M.; DA SILVA, A., B., F., 2010). Não foram encontrados na literatura estudos de relação estrutura-atividade com a FTC, mas sabe-se que dentro do grupo de análogos nucleosídeos de pirimidinas, por ser análoga de citidina, vai se ligar ao sítio da transcriptase reversa inibindo a ligação de nucleotídeos, já que não possui grupo hidroxil presente na citidina. Porém, pode atuar de duas formas, ou como inibidor competitivo do substrato normal após a sua fosforilação, inibindo a incorporação do

substrato normal durante a replicação. Ou como substrato alternativo, fazendo com que a forma ativa seja incorporada na cadeia do DNA (BARBOSA, S., I., C., 2015).

Parâmetros abordados no SwissADME, tais como regra de Lipinski, solubilidade em água, inibidores do Citocromo P450 (CYPs), substratos para glicoproteína P, absorção, permeação e viabilidade sintética, disponibilizam uma previsão da molécula e previsão da biodisponibilidade oral, sendo importantes para o planejamento do fármaco (DIANA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V., 2017). A regra de Lipinski tem a função de auxiliar o desenvolvimento relacionado às modificações químicas, reduzindo o número de moléculas com propriedades físico-químicas desfavoráveis. Para uma molécula ser considerada um é necessário, segundo Lipinski que tenha log P calculado (relacionado a lipofilicidade da molécula, quanto maior o log P mais hidrofóbica, quanto menor mais hidrofílico) menor ou igual a 5. Peso molecular menor do que 500 g/mol, aceptores de ligação de Hidrogênio (N ou O) menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio (NH ou OH) menor ou igual a 5. A molécula pode violar apenas um dos cinco parâmetros para ser considerado um bom candidato a fármaco, demonstrando uma boa biodisponibilidade oral com boa absorção ou boa permeação (ZIN, L., C. *et al.*, 2022). A FTC exibe boa biodisponibilidade oral, já que não viola nenhum dos parâmetros. O log P de 1,25 sendo ele menor ou igual a 5, massa molecular de 247,25g/mol, sendo ela menor que 500g/mol. Além disso, aceptores de ligação de Hidrogênio de 5, sendo menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio de 2, sendo menor ou igual a 5, além disso é considerada muito solúvel em água o que também influencia no seu planejamento (DIANA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V., 2017).

Este medicamento é empregado no tratamento de infecções causadas pelo vírus da imunodeficiência humana, hepatite B (HBV) e linfotrófico T humano (HTLV) (MANDALA, D.; WATTS, P., 2017). Pode ser usado em associação com tenofovir disoproxil fumarato (TDF) para a PrEP com nome comercial de Truvada® na forma de comprimidos revestidos (BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACÊUTICA S. A, 2021). Alguns efeitos adversos podem ser observados como reação alérgica insônia, cefaleias, tonturas, náuseas, diarreia, vomito, dor abdominal, erupção cutânea. Além de elevação de algumas enzimas como amilase pancreática, lipase sérica, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e creatina cinase. Além disso, descoloração cutânea, ocorrendo uma hiperpigmentação nas palmas das mãos e/ou

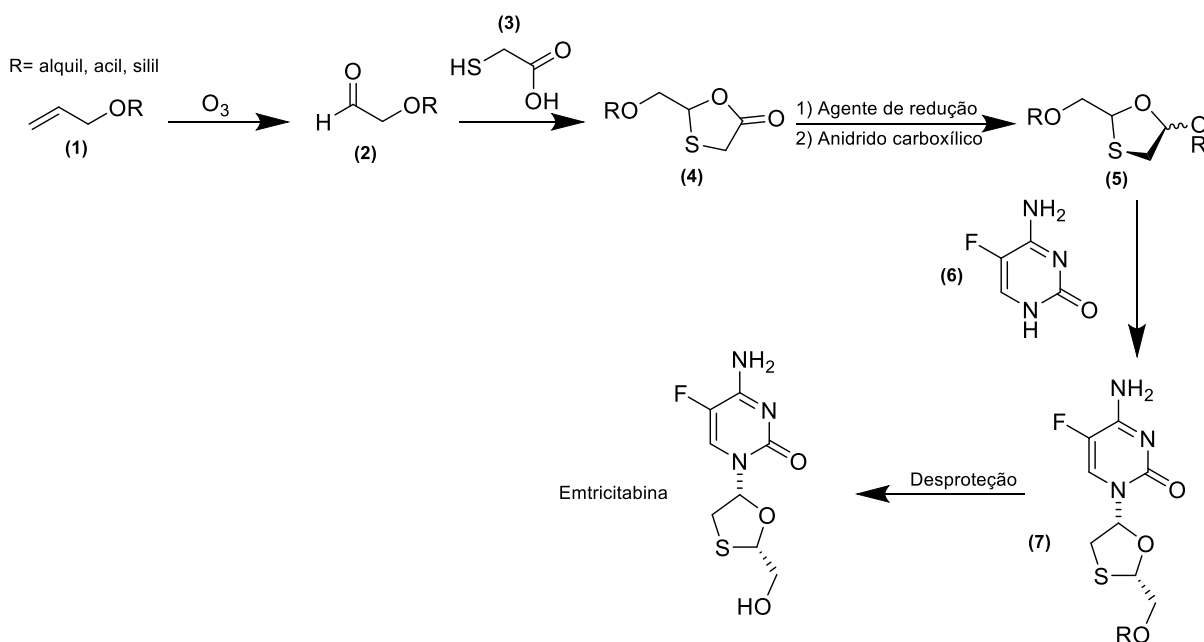
planta dos pés. Os parâmetros metabólicos em relação ao peso, níveis de glicose e lípidos podem ter um leve aumento. Síndrome de reativação imunológica, podendo ocorrer reações inflamatórias a infecções oportunistas passadas/residuais ou assintomáticas, ocorrência de algumas doenças imunes como Doença de Graves e hepatite autoimune e osteonecrose. (BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACÊUTICA S. A, 2021)

A FTC é excretada principalmente por secreção tubular ativa e filtração glomerular, por isso alguns fármacos (exceto TDF e famciclovir) usados em conjunto que são excretados também por via renal ou que afetem a função renal pode gerar um aumento das concentrações séricas ou da FTC ou do outro medicamento usado em conjunto, já que se encontram em competição pela via de eliminação (BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACÊUTICA S. A, 2021).

2.3.2.2 Síntese

Dentre os três fármacos, tenofovir e cabotegravir, a FTC foi o primeiro a ser desenvolvido e sintetizado. A primeira metodologia de síntese descrita foi por Dennis Liotta e colaboradores (1993) envolveram cinco etapas reacionais. Porém, essa metodologia faz o uso de metais pesados o que pode ser um problema da produção a nível industrial. A rota que foi proposta permite a síntese estereosseletiva do isômero β biologicamente ativo. A síntese é feita utilizando uma reação de acoplamento de base estereosseletiva onde ocorre a complexação "*in situ*" de um precursor cíclico adequado e de um ácido de Lewis. O passo mais importante para a estereosseletividade é o acoplamento de um 2-(R-oxi)-metil-5-carboxi-1,3-oxatolano com uma base de pirimidina sililada em temperatura ambiente utilizando o SnCl₄ como ácido de Lewis, ao desproteger o grupo silil resulta no nucleosídeo livre β -FTC. Um éter ou éster alílico (1) é ozonizado para formar um aldeído (2), esse reage com ácido tioglicólico (3) para dar uma lactona (4) que vai ser tratada com agente redutor e após um anidrido carboxílico, produzindo carboxilato (5). Esse será acoplado a uma base de pirimidina sililada 5-fluoro substituída (6) na presença de ácido de Lewis Tetracloreto de estanho (SnCl₄) que vai ter a função de catalisar o acoplamento estereosseletivo produzindo o isômero β (7), em seguida sendo desprotegido formando o FTC (LIOTTA, D.; SCHINAZI, R., F.; CHOI, W., B., 1993) (ESQUEMA 2).

Esquema 1 - Rota sintética da Emtricitabina



FONTE: LIOTTA, D., SCHINAZI, R., F., CHOI, W., B., 1993.

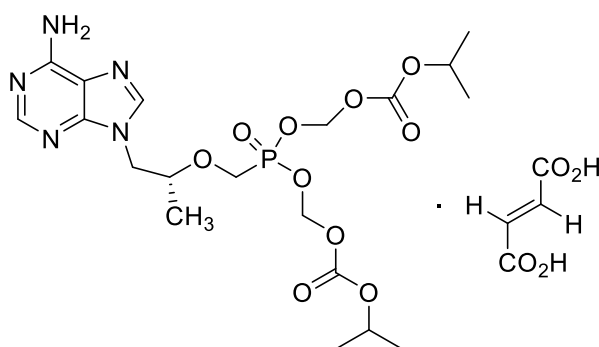
2.3.3 Fumarato de Tenofovir Disoproxila

2.3.3.1 Características

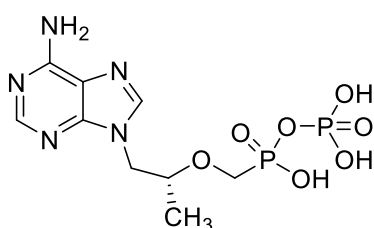
O fumarato de tenofovir desoproxila (TDF), com nome comercial de Viread®, é um pró-fármaco misto em forma de sal com ação antiviral, sendo utilizado no tratamento de doenças como HIV e hepatite B. O nome químico é 9-[(R)-2-[[bis[[[(isopropoxi-carbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina. Sua fórmula molecular é $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ e o peso molecular é 635,52 g/mol. Ele se encontra na forma de pó cristalino branco ou esbranquiçado. Ele pertence aos ITRNTs e é utilizado na terapia antirretroviral altamente ativa de primeira linha (HAART). Ele é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato, logo precisa de uma hidrólise inicial do diéster para que haja sua conversão em tenofovir e fosforilações seguintes. (BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACÊUTICA S. A, 2021). A ligação fosfonato no TEN é importante para evitar a etapa de fosforilação inicial que é necessário para os análogos de nucleosídeos, além de ter ligação quimicamente e metabolicamente estável com ácido fosfônico e não estar sujeito a desaminação ou desglicosilação (LEITE, D. I. *et al.*, 2015).

A sua forma de administração é por via oral, quando ingerido passa pelo metabolismo de primeira passagem no fígado gerando o TFV que é a forma circulante predominante, ele é um análogo do monofosfato de desoxiadenosina endógeno (dAMP). Quando em contato com células-alvo do HIV, ao ser captado, se transforma em difosfato de tenofovir, onde é fosforilado de forma sequencial, formando um análogo do trifosfato de desoxiadenosina endógeno (dATP). O TFV-DP compete com o dATP para atuar na incorporação no DNA viral durante ação da transcriptase reversa, impedindo a polimerização adicional do DNA, após sua incorporação atua impedindo a produção do DNA pró-viral e a replicação viral (FIGURA 16). O tempo de meia vida é de aproximadamente 17 horas, ele é eliminado parte pela secreção tubular ativa e filtração glomerular, podendo ocorrer uma competição (FIGUEROA, D. B. et al., 2018).

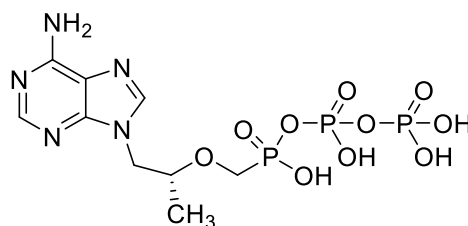
Figura 16 - Metabólitos do Fumarato de Tenofovir Desopoxila



Fumarato de Tenofovir Desopoxila



Monofosfato de Tenofovir



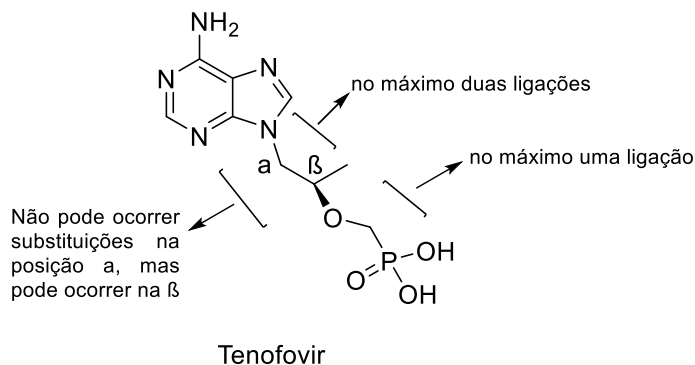
Difosfato de Tenofovir

FONTE: FIGUEROA, D. B. et al., 2018.

Em relação a estrutura-atividade foi descrito que as substituições na cadeia acíclica na posição alfa (α) em relação à base nitrogenada resultam em inatividade, já na beta (β) mantém a atividade, demonstrando que a posição alfa possui a função de ligação no sítio. Somente pode existir uma ligação de distância entre o átomo de oxigênio da ligação éter e o fósforo e por fim, pode existir no máximo duas ligações

entre o átomo de nitrogênio da posição 9 no heterociclo e o oxigênio do éter, conforme mostrado na figura 17 (LEITE, D. I. *et al.*, 2015).

Figura 17 - Relação estrutura-atividade Tenofovir



Fonte: LEITE, D. I. *et al.*, 2015

Segundo a regra de Lipinski o TFV exibe um perfil moderado a ruim de biodisponibilidade oral, já que viola dois dos cinco parâmetros. O log P de 4,17 sendo ele menor ou igual a 5, massa molecular de 573,49g/mol, teria que ser menor que 500g/mol. Além disso, aceptores de ligação de Hidrogênio de 14, teria que ser menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio de 1, sendo menor ou igual a 5. O TFV é considerado moderadamente solúvel em água, além de ser pouco absorvido pelo trato gastrointestinal, o que também influencia no seu planejamento como por exemplo a transformação em pró-fármaco o TDF (DIANA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V., 2017). Em pH fisiológico, o TFV se torna muito polar, já que recebe dois elétrons pelo seu caráter ácido, fazendo com que tenha uma baixa biodisponibilidade, a presença do fosfato torna-o altamente ionizável tendo absorção prejudicada. Para aumentar a lipofilicidade, retirando as regiões carregadas eletronicamente utiliza-se o TDF na forma de tenofovir desoproxila. O uso do fumarato se dá pelo aumento da solubilidade do pró-fármaco, fazendo com que o medicamento mais utilizado seja o fumarato de tenofovir desoproxila (GUIMARÃES, C., S., F., 2019). Os sais de ácido possuem maior solubilidade em água do que as suas formas livres, sendo muito utilizado para aumentar a solubilidade do medicamento (GLANZNER, A., L.; DA SILVA, D., M., 2010).

O TDF é utilizado na terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), e também é empregado na profilaxia pré-exposição a fim de prevenir a infecção pelo HIV. A eficácia na PrEP está relacionada ao modo de transmissão, sendo ele por

material perfurante contaminado ou por relação sexual. O TFV-DP possui grande variabilidade entre os pacientes, tendo uma proteção heterogênea em pacientes que aderem ao uso da mesma forma. (DUWAL S.; SCHÜTTE, C.; VON KLEIST, M., 2012.)

O TDF possui alguns efeitos adversos tais como: exacerbações graves e agudas da hepatite B, incidência ou agravamento da insuficiência renal, acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose e síndrome da reconstituição imune. Quando ocorre a síndrome, a resposta do sistema imune desenvolve resposta inflamatório às infecções oportunistas passadas. Além disso, posso ocorrer efeitos ósseos onde é relatado redução na densidade mineral óssea (DMO) e elevação nos marcadores bioquímicos de metabolismo ósseo, indicando *turnover* ósseo elevado. Os níveis dos hormônios paratireoide e níveis de vitamina B também foram relativamente mais altos (BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACÊUTICA S. A, 2021).

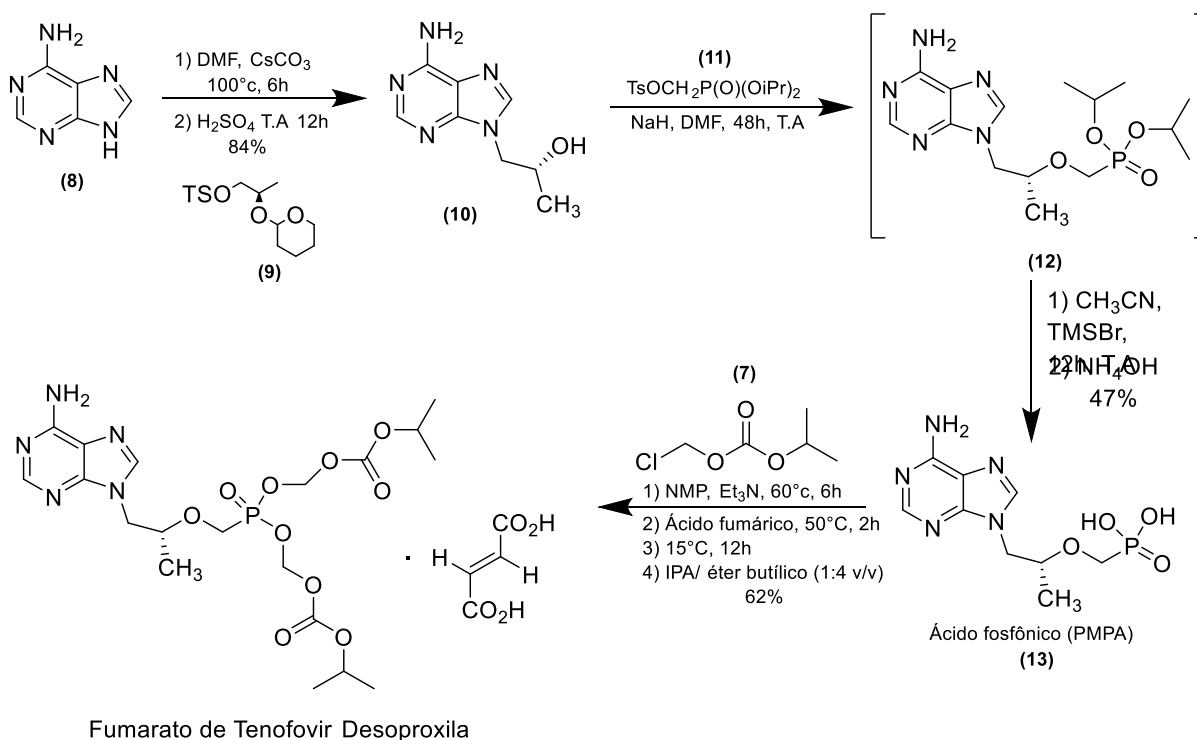
O TDF é um substrato de glicoproteína-P, quando são administrado em conjunto com inibidores desses transportadores, pode ocorrer aumento na absorção. Alguns agentes antivirais da hepatite C aumentam a exposição do TDF, os medicamentos que afetam a função renal também interagem com TDF já que ele é eliminado pelos rins. Em fármacos que competem pela secreção tubular ou reduzem a função renal, pode ocorrer aumento da concentração do TDF ou aumentar a concentração de outros fármacos que também são eliminados pelos rins (BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACÊUTICA S. A, 2021).

2.3.3.2 Síntese

A primeira rota sintética disponível para a síntese do TDF foi realizada e descrita por Holy e colaboradores em 1994. A rota era composta por quatro etapas reacionais. A primeira etapa é uma N-alkilação da adenina (**8**), por meio da reação com um reagente quiral **9** que foi obtido por meio de uma rota com cinco etapas, obtendo intermediário **10**, nessa reação foi utilizado na primeira etapa DMF (dimetilformamida), CsCO₃ (carbonato de céσιο) a 100°C por 6 horas e na segunda etapa H₂SO₄ em temperatura ambiente por 12 horas. A segunda parte da rota onde é realizada a eterificação do intermediário hidroxí por meio do disopropil *p*-toluenosulfoniloximetila (**11**), com NaH, DMF em temperatura ambiente por 48

horas, resultando no intermediário **12**. Depois uma reação com brometo de trimetilsilano (TMSBr), CH₃CN (acetonitrila) em temperatura ambiente por 12 horas que resulta no ácido fosfônico PMPA (**13**). Por fim, foi realizado uma reação de esterificação utilizando cloreto de metilisopropilcarbonato (CMIC) (**14**) com metilpirrolidona (NMP), trietilamina (Et₃N) a 60°C por 6 horas que gerou o tenofovir disoproxil. Para obtenção do TDF foi adicionado o ácido fumárico a 50°C por duas horas (HOLY, A. *et.al.*, 1994) (Esquema 2).

Esquema 2 - Rota sintética do Tenofovir



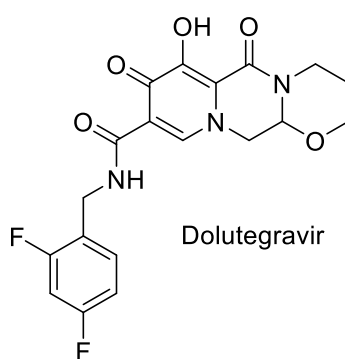
FONTE: HOLY, A. *et.al.*, 1994.

2.3.4 Cabotegravir

2.3.4.1 Características

O cabotegravir (GSK1265744), também conhecido como Vocabria® (oral) e Apretude® (injetável), é um inibidor da integrase da classe de compostos carbamoil piridona, ele é um análogo do dolutegravir (FIGURA 18).

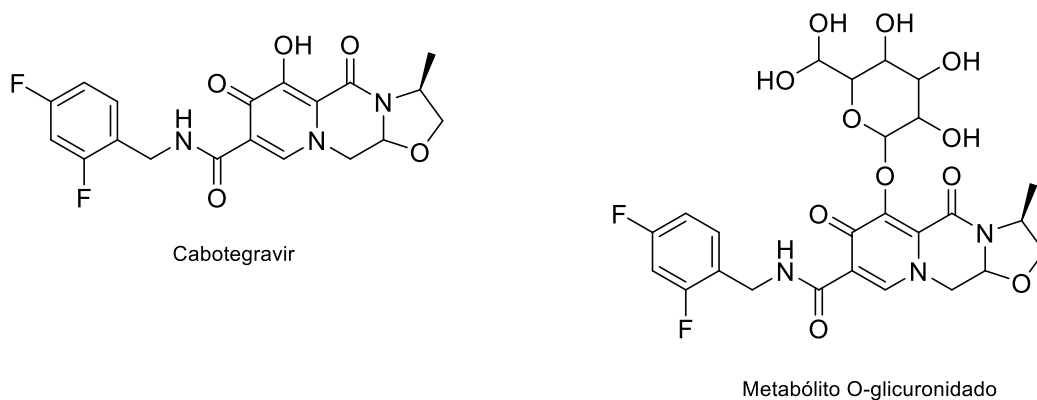
Figura 18 - Dolutegravir



FONTE: SANTOS, M. L. A.; ALBUQUERQUE, M. G.; BRITO, M. A., 2014.; JOHNS, B. A. et al., 2013.

Ao se ligar no sítio ativo da integrase do HIV, impede a transferência da fita do genoma viral para o genoma do hospedeiro, impedindo a replicação do vírus. Está disponível na formulação oral de ação curta com meia vida de 40 horas e como formulação parenteral de longa duração, já que possui baixa solubilidade aquosa e metabolismo lento, tendo uma meia vida de 21 a 50 dias. A sua metabolização é principalmente por glicuronidação, baixa possibilidade de interações medicamentosas e apresenta alta ligação a proteínas plasmáticas (FIGURA 19) (RIAL, C., D., PINTO, M., A., PULIDO, F., 2020). A nomenclatura química é (3*R*, 6*S*) -*N* -[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-6-metil-8,11-dioxo-4-oxa-1,7-diazatriciclo[7.4.0.0 3, 7]trideca-9,12-dieno-12-carboxamida e fórmula molecular $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ (PATEL, M. et al., 2019).

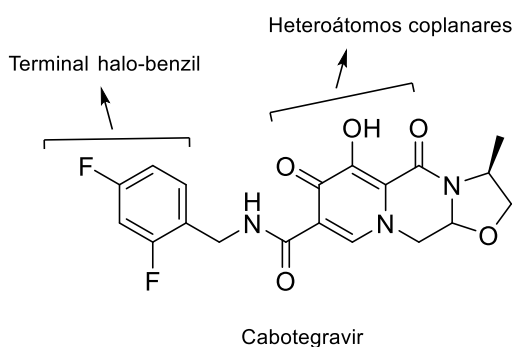
Figura 19 - Metabólito Cabotegravir



FONTE: PATEL, M. et al., 2019.

Em relação à estrutura-atividade do CAB, existem duas características comuns entre os inibidores de integrase, que são os heteroátomos coplanares, no caso do CAB, o oxigênio. Além de um grupo terminal halo-benzil como demonstrado na figura 20. Os heteroátomos possuem a função de prender nos íons metálicos bivalentes do sítio ativo e o grupo halo-benzil atinge os anéis nitrogenados do resíduo terminal do DNA viral, com o deslocamento do resíduo, desloca o nucleófilo de DNA viral que possui a função de transferir a fita, levando a desativação do complexo sináptico. Esses grupos possuem funções importantes no momento da ligação e consequente inibição da atividade transferência de fita (ENGELMAN, K. D.; ENGELMAN A. N., 2021).

Figura 20 - Relação estrutura-atividade do Cabotegravir



Fonte: ENGELMAN, K. D.; ENGELMAN A. N., 2021

Segundo a regra dos cinco de Lipinski, o CAB exibe uma boa biodisponibilidade oral, já que não viola nenhum dos parâmetros. O log P de 3,14 sendo ele menor ou igual a 5, massa molecular de 405, 35 g/mol, sendo ela menor que 500 g/mol. Além disso, aceptores de ligação de hidrogênio de 7, sendo menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio de 2, sendo menor ou igual a 5 (DIANA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V., 2017).

A formulação parenteral de longa duração já foi aprovada nos Estados Unidos por meio de estudos que envolvem dois ensaios clínicos de fase III (HPTN 083), onde o Brasil foi incluído. Outro estudo foi HPTN 084 que foi realizado em países da África subsaariana, sendo demonstrado a eficácia na prevenção do HIV. Em 29 de março de 2022, na entrevista feita pela Juana Portugal (INI/Fiocruz), foi descrito que a médica infectologista Beatriz Grinsztejn, chefe do laboratório de Pesquisa Clínica em DST e HIV do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), que participou da coordenação do estudo HPTN 083, irá coordenar no Brasil o estudo de

implementação da profilaxia pré-exposição injetável com o uso do cabotegravir de ação prolongada. A pesquisa será realizada com seis centros de pesquisa que são parte da rede de serviço de PrEP no SUS por meio do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Nele será avaliado a viabilidade do uso de PrEP injetável no Sistema Único de Saúde. O paciente irá receber uma primeira injeção, após quatro semanas a segunda dose e a cada oito semanas mais uma injeção como forma de prevenção (PORTUGAL, J., 2022).

Os principais efeitos adversos observados são: depressão, ansiedade, insônia, cefaleia, tonturas, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea e peso aumentado. Algumas enzimas apresentaram alteração durante a administração, pequeno aumento da bilirrubina total, transaminases e lipases quando administrado concomitantemente com rilvaporina. Além disso, reações no local de aplicação da injeção tais como dor, eritema, inchaço, prurido e desconforto (GLAXO WELLCOME, S.A., 2020).

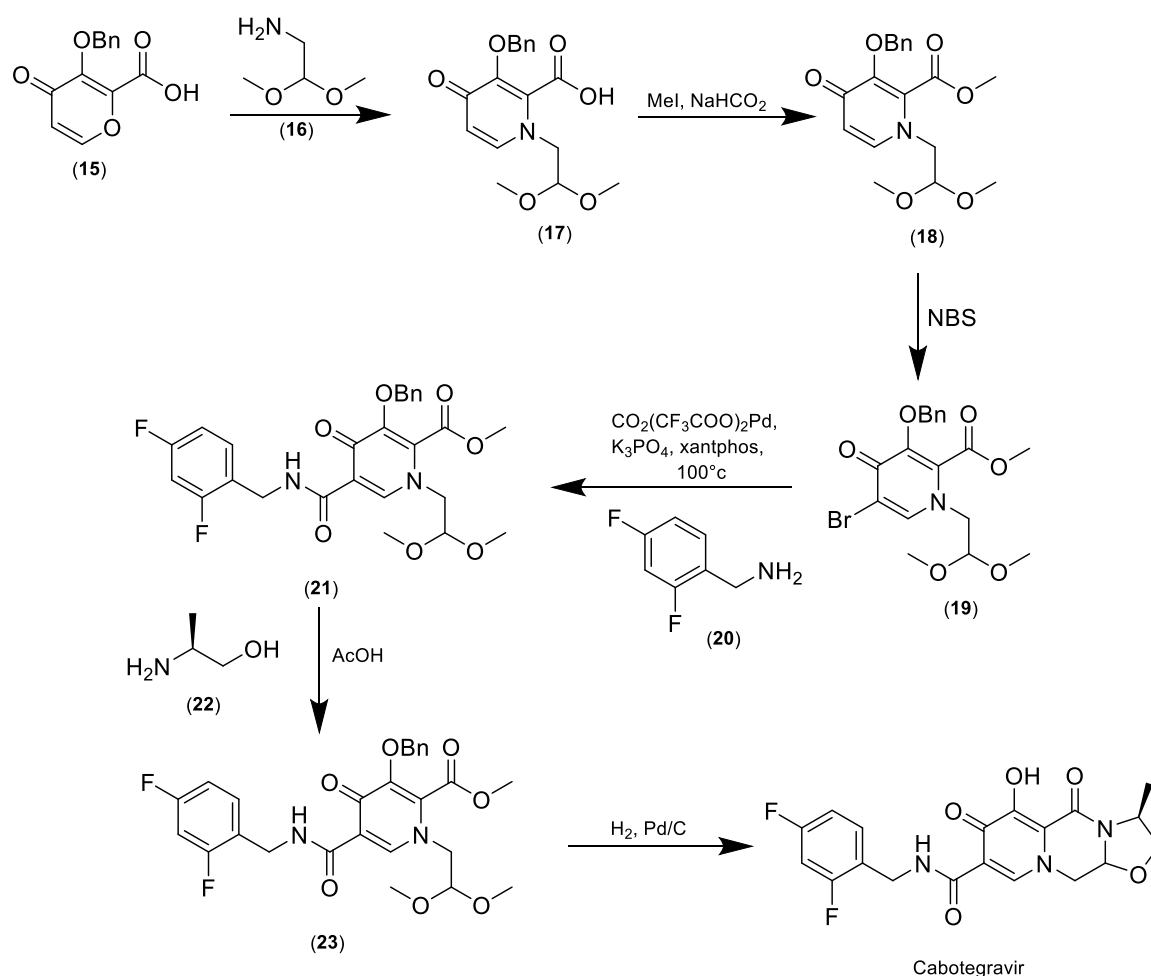
O cabotegravir é metabolizado por glucorinidação como dito anteriormente, ou seja, pela enzima uridina difosfato glucoronosiltransferase (UGT) 1A1 e em menor quantidade pela UGT1A9. Quando em contato com fármacos indutores enzimáticos (atanazavir, erlotinib e sorafenib) resultam na redução das concentrações plasmáticas, diminuindo sua eficácia. Não são feitos e nem recomendados ajustes posológicos na presença de inibidores da UGT1A1, já que não são observadas diferenças clinicamente relevantes. Além disso, o cabotegravir é substrato da glicoproteína-P, porém por ser altamente permeável não é esperado mudança na absorção do mesmo quando em combinação com inibidores dessas proteínas (GLAXO WELLCOME, S.A., 2020).

2.3.4.2 Síntese

O Cabotegravir é o mais recente inibidor da integrase e está sob patente, por isso há poucas rotas sintéticas disponíveis. Existe uma dificuldade na produção do cabotegravir por conta da estereoquímica do carbono C-11a e do núcleo piridinona com vários centros reativos. Uma metodologia descrita por Johns e colaboradores consiste na rota sintética a partir do derivado 4-piranona (**15**) e possui sete etapas reacionais. A reação inicia com a condensação da 4-piranona com 2,2-dimetoxi

etanamina (**16**) em etanol a 80°C, resultando na piridona (**17**). Após, ocorre a conversão no éster metílico (**18**) utilizando iodometano (CH₃I) e bicarbonato de sódio (NaHCO₃) em DMF. A produção do derivado bromopiridona (**19**) é feita a partir da bromação do intermediário **18** com N-Bromossuccinimida (NBS) em diclorometano (CH₂Cl₂), depois sofre aminocarbonilação com CO e 2,4-difluorobenzilamina (**20**) com trifluoroacetato de paládio (II) (CF₃COO)₂Pd, fosfato de tripotássico (K₃PO₄) e xantphos, que é um composto organofosforado derivado do heterociclo xanteno, em tolueno a 100°C, produzindo a amida (**21**). Utilizando ácido fórmico é possível produzir o aldeído correspondente (**22**), já que realiza a hidrólise do acetal **21**. O aldeído correspondente na presença de ácido acético (AcOH) em dicloroetano sofre ciclização com L-alaninol (**22**) e após desbenzilação do composto tricíclico resultante (**23**) usando hidrogênio (H₂) e paládio sobre carbono (Pd/C) como catalisador em metanol (MeOH) fornecendo o cabotegravir (JOHNS, B. A. *et al.*, 2013) (Esquema 3).

Esquema 3 - Rota sintética do Cabotegravir



FONTE: JOHNS, B. A *et al.*, 2013.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho possibilitou o entendimento sobre o assunto acerca dos medicamentos utilizados no Brasil da profilaxia pré-exposição ao HIV. É importante entender como os fármacos agem no organismo para poder prever seus efeitos futuros. O estudo da síntese, da relação estrutura-atividade, além da descrição de suas principais características em relação a farmacocinética e farmacodinâmica destes fármacos são importantes para realização do planejamento e desenvolvimento. A terapia feita por meio da combinação de TDF + FTC e futuramente o CAB-LA são necessárias para pessoas que se encontram em situação de risco, favorecendo a qualidade de vida dos mesmos. Desta forma, o estudo de características químicas e físicas desses fármacos proporcionou diversas melhorias de síntese e nas suas propriedades. Logo, este fato demonstra a importância do conhecimento de fármacos presentes na terapia para o desenvolvimento de futuras opções terapêuticas.

4 REFERÊNCIAS

ARROIO, A.; HONÓRIO, K., M.; DA SILVA, A., B., F. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p: 694-699, abr., 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/5qNtpYBJSWSKqtVChJdCngx/?lang=pt#>. Acesso em: 13 jul. 2022.

BANG, L. M., SCOTT, L. J. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. **Drugs**, v. 63, n. 22, p:2413-2424, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609348/> Acesso em: 4 jun. 2022.

BARBOSA, S., I., C. **Compostos que interferem no metabolismo dos purina- e pirimidinanucleótidos: Utilização como agentes terapêuticos**. 2015. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5160/1/PPG_19698.pdf. Acesso em: 13 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento**. Unidade de Assistência. 1999. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf. Acesso em: 28 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para organização da Rede de Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV - PEP**. Brasília, 2016. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_organizacao_rede_profilaxia_antirretroviral_risco_infeccao_hiv.pdf. Acesso em: 4 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília, 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_infeccao_hiv.pdf. Acesso em 2 fev. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Prevenção combinada do HIV: Bases conceituais para profissionais, trabalhadores e gestores de saúde**. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos**. Brasília, 2013. Disponível em: http://giv.org.br/Arquivo/protocolo_13_3_2014_pdf_28003.pdf. Acesso em: 17 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pré-exposição (PREP) de risco à infecção pelo**. Brasília, 2018. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_profilaxia_pre_exposicao_risco_infeccao_hiv.pdf. Acesso em: 4 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 21, de 25 de maio de 2017. **Torna pública a decisão de incorporar o tenofovir associado a emtricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (PrEP) para populações sob maior risco de adquirir o vírus da imunodeficiência humana (HIV), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS**. Diário Oficial da União. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/portaria-no-21-de-25-maio-de-2017>. Acesso em: 18 dez. 2021.

BRASIL. Nações Unidas. **UNAIDS celebra a aprovação de novo medicamento para a prevenção ao HIV por agência americana**, 2021. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/166446-unaid-celebra-aprovacao-de-novo-medicamento-para-prevencao-ao-hiv-por-agencia-americana>. Acesso em: 22 de dez. 2021.

CIA.gov. HIV/AIDS – people living with HIV/AIDS. **The World Factbook**, 2020. Disponível em: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/field/hiv-aids-people-living-with-hiv-aids/country-comparison> Acesso em: 14 dez. 2021.

CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO, W. J., Recentes avanços na pesquisa de fármacos. **Química Nova [online]**. v. 31, n. 8, p: 2111-2117. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/nhLGRbxPct3tpn3y9vPh9dq/?lang=pt#ModalArticles>. Acesso em: 17 abr. 2022.

DIANA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 42717, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep42717>. Acesso em 13 jul. 2022.

DUWAL S, SCHÜTTE C, VON KLEIST M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the reverse transcriptase inhibitor tenofovir and prophylactic efficacy against HIV-1 infection. **PLoS One**. v. 7, n. 7, e40382, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22808148/>. Acesso em: 4 jun. 2020.

ENTRICITABINA +FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA: comprimidos revestidos. Responsável: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos. São Paulo: Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S. A., 2021. Disponível em: http://biotoscana.mz-sites.com/wp-content/uploads/sites/96/2018/12/GBT_Viread-Profissional_ESP.pdf. Acesso em: 4 jun. 2022.

ERRANTE, P. R.; NASCIMENTO, F. V. B.; REIS, G. S. Antiretrovirais utilizados no controle da infecção pelo hiv. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. v. 15, n. 39, p: 114-130, abr-jun., 2018. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/997/u2018v15n39e997>. Acesso em: 2 fev. 2022.

FIGUEROA, D. B. *et al.* Discovery of genetic variants of the kinases that activate tenofovir among individuals in the United States, Thailand, and South Africa: HPTN067. **PLoS One**. v. 13, n. 4 p: e0195764, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641561/>. Acesso em 4 jun. 2022.

FONNER, V. A. *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. **AIDS**. v. 30, n. 12, p: 1973-1983, abr., 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949005/pdf/aids-30-1973.pdf>. Acesso em: 14 dez. 2021.

FREED, E.O. HIV-1 assembly, release and maturation. **Nat Rev Microbiol**. v. 13, n. 8, p: 484-496, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936268/>. Acesso em 17 abr. 2022.

GLANZNER, A., L.; DA SILVA, D., M. A Formação de Sais no Desenvolvimento de Fármacos. **Átomo**. v. 8, 2010. Disponível em:

http://sinqfar.org.br/admin/files/artigos/artigos_pdf/57a7a66c4e73164a56498cc5fddbac9d.pdf. Acesso em: 4 jun. 2022.

GUIMARÃES, C., S., F. **Concentração plasmática de tenofovir e função renal em pessoas vivendo com hiv**. 2019. 120 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2019. Disponível em:

http://www.toxicologia.unb.br/img_banners_publicidade/316.pdf. Acesso em: 13 jul. 2022.

HIV Risk Behaviors. **Centers for Disease Control and Prevention**, 2019.

Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/risk/estimates/riskbehaviors.html>. Acesso em 2 fev. 2022.

HOLY, A. *et al.* **Preparation of antiretroviral enantiomeric nucleotide analog. USA Patent. Appl.** WO09403467. 1994. Disponível em:

<https://patents.google.com/patent/US6057305A/en>. Acesso: 28 mai. 2022.

JOHNS, B. A. *et al.* Carbamoyl Pyridone HIV-1 Integrase Inhibitors 3. A Diastereomeric Approach to Chiral Nonracemic Tricyclic Ring Systems and the Discovery of Dolutegravir (S/GSK1349572) and (S/GSK1265744). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p: 5901-5916, 2013. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23845180/>. Acesso em: 28 mai. 2022.

LEITE, D. I. *et al.* Tenofovir: Relação Estrutura-Atividade e Métodos de Síntese.

Rev. Virtual Quim., v. 7, n.6, p: 2347-2376, 2015. Disponível em: <https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/1142/666>. Acesso em: 13 jul. 2022.

LIMA, E. Dezembro Vermelho: o que você precisa saber. **Portal Fiocruz**, 2021.

Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/dezembro-vermelho-o-que-voce-precisa-saber>. Acesso em: 2 fev. 2022.

LIOTTA, D.C.; SCHINAZI, R.F.; CHOI, W.B. **Method for the synthesis, compositions and use of 2'-deoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine and related compounds**. US Paten, US5210085A, 1993. Disponível em:

<https://patents.google.com/patent/US5210085A/en>. Acesso em: 28 mai. 2022.

MANDALA, D., WATTS, P., An Improved Synthesis of Lamivudine and Emtricitabine. **ChemistrySelect**. v. 2, n. 3, p: 1102-1105, 2017. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/slct.201700052>. Acesso em: 28 mai. 2022.

MELO, E. B.; BRUNI. A. T.; FERREIRA, M.M.C., 2006. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. **Química Nova [online]**. v. 29, n. 3, p: 555-562, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000300026>. Acesso em: 28 mai. 2022.

MOLINA, J., M. *et al.* Incidence of HIV-infection with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC in Paris area. Update from the ANRS Prévenir Study. 10th International AIDS Society Conference on HIV Science, Mexico City, abstract TUAC0202, 2019. Disponível em: <http://giv.org.br/boletimvacinas/33/oms-endossa-prep-sob-demanda-para-homens-gay.php>. Acesso em: 4 jun. 2022.

NYAMWEYA, S. *et al.* Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. **Medical Virology**. v. 23, n. 4, p: 221–240, fev., 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.1739>. Acesso em: 14 dez. 2021.

O que significa estar com a carga viral indetectável ?. **UNAIDS**, 2017. Disponível em: <https://unaid.org.br/2017/07/indetectavel-saude-publica-e-supressao-viral-do-hiv/>. Acesso em: 2 fev. 2022.

O UNAIDS celebra a aprovação do cabotegravir injetável de ação prolongada como profilaxia pré-exposição para a prevenção ao HIV. **UNAIDS**, 2021. Disponível em: <https://unaid.org.br/2021/12/o-unaid-celebra-a-aprovacao-do-cabotegravir-injetavel-de-acao-prolongada-como-profilaxia-pre-exposicao-para-a-prevencao-ao-hiv/>. Acesso em: 3 jan. 2022.

OLIVEIRA, D. B. *et al.* Evidências sobre a profilaxia pré-exposição de risco à infecção pelo vírus hiv. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. v. 32 ,n.3, p: 116-122, set-nov., 2020. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20201106_103208.pdf. Acesso em: 2 fev. 2022.

ORKIN, C. *et al.* Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-reducing strategies in HIV treatment: assessing the evidence. **HIV Med.** v. 19, n. 1, p:18-32, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737291/>. Acesso em: 4 jun. 2022.

PATEL, M. *et al.* Mechanistic Basis of Cabotegravir-Glucuronide Disposition in Humans. **J Pharmacol Exp Ther.** n. 370, v. 2, p: 269-277, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31175220/>. Acesso em 4 jun. 2022.

PORTUGAL, J. Lancet HIV destaca os resultados do PrEP Brasil. **Portal Fiocruz**, 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/lancet-hiv-destaca-os-resultados-do-prep-brasil>. Acesso em: 2 fev. 2022.

RIAL, C., D., PINTO, M., A., PULIDO, F. Cabotegravir and rilpivirine for the treatment of HIV. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 18, n. 5, p: 393–404, mai., 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164474/>. Acesso em 28 mai. 2022.

RIBEIRO, N., F., V., *et al.* Resistência Medicamentosa no Tratamento do HIV: Uma Revisão Sistemática. **Id on Line Rev**, v.16, n. 60, p: 1074-1093, 2022. Disponível: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/viewFile/3475/5444>. Acesso em: 4 jun. 2022.

RIDELL, J.; AMICO, K. R.; MAYER, K. H. HIV Preexposure Prophylaxis. **JAMA**, v. 319, n. 12, p: 1261-2018, mar., 2018. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2676116>. Acesso em 22 dez. 2021.

SANTOS, M. L. A.; ALBUQUERQUE, M. G.; BRITO, M. A. Integrase: Um Alvo Terapêutico Importante no Combate à Infecção HIV/AIDS. **Rev. Virtual Quim**, v. 6, n. 4, p: 937-954, mar., 2014. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v6n4a09.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2022.

VOCABRIA- CABOTEGRAVIR: suspensão injetável de libertação prolongada. Responsável: ViiV Healthcare BV. Espanha: Glaxo Wellcome, S.A., 2020. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em 4 jun. 2022.

ZIN, L., C. *et al.* Separação enantiosseletiva da oxibutinina: uma investigação teórica e experimental. **Quim. Nova**, v. 45, n. 3, p: 263-267, mai., 2022. Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/quimicanova.sbq.org.br/pdf/v45n3a01.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2022.