



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA - EFAR
TCC007 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II



MAYARA DE SOUZA DOS SANTOS

**MEDICAMENTOS CONTENDO FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA NO
TRATAMENTO DO HIV: UMA ABORDAGEM SOBRE AS ALTERAÇÕES
NEUROCOGNITIVAS RELACIONADAS AO HIV/AIDS**

OURO PRETO
2021

MAYARA DE SOUZA DOS SANTOS

**MEDICAMENTOS CONTENDO FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA NO
TRATAMENTO DO HIV: UMA ABORDAGEM SOBRE AS ALTERAÇÕES
NEUROCOGNITIVAS RELACIONADAS AO HIV/AIDS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
de Ouro Preto, pela disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso (TCC007).

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela

OURO PRETO

2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S237m Santos, Mayara de Souza dos.

Medicamentos contendo Fumarato de Tenofovir Desoproxila no tratamento do HIV [manuscrito]: uma abordagem sobre as alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV/AIDS. / Mayara de Souza dos Santos. - 2022.

48 f.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. HIV (Vírus). 2. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 3. Transtornos neurocomportamentais. I. Ruela, André Luís Morais. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.281.8

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Mayara de Souza dos Santos

Medicamentos contendo fumarato de tenofovir desoproxila no tratamento do HIV: Uma abordagem sobre as alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV/AIDS

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 05 de janeiro de 2022

Membros da banca

Doutor - André Luís Morais Ruela - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutora - Débora Priscila de Campos - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutora - Tamires Guedes Caldeira - Universidade Federal de Ouro Preto

André Luís Morais Ruela, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 10/01/2022



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 05/01/2022, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0264958** e o código CRC **F73FD839**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.000021/2022-36

SEI nº 0264958

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: 3135591649 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

São tantos os agradecimentos e gratidão a todos que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui que tenho receio de esquecer alguém, espero que isso não tenha acontecido.

Primeiramente agradeço a Deus por todas as graças alcançadas e por sempre me mostrar o caminho certo!

Agradeço a minha família, em especial minha mãe, Márcia, irmã Beatriz, avó Iracema e minha madrinha Marlene pelo amor e compreensão, por sempre me motivarem a acreditar no meu potencial e a seguir meus sonhos.

Agradeço ao meu orientador André pelo incentivo e dedicação neste projeto.

Agradeço a minha família de coração, República Koxixo, por todos os momentos e aprendizados, com vocês conheci meu melhor.

Agradeço aos amigos nessa jornada, que sempre me motivaram a ser alguém melhor e a não desistir.

Agradeço ao Gabriel por ser luz e ter feito calmaria em meio ao caos.

Agradeço a Escola de Farmácia e Universidade Federal de Ouro Preto pelo ensino gratuito e de qualidade.

Agradeço ao meu professor Reinaldo do ensino médio, o precursor desse sonho que me mostrou o melhor caminho.

Por fim, agradeço de coração a contribuição de cada um, sem vocês nada disso seria possível.

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), uma das mais graves pandemias, iniciou-se na década de 70, sendo causada pela infecção do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A AIDS é caracterizada como o estágio mais avançado, em que há manifestação da doença. As formas de contágio se dão por meio de relações sexuais sem uso de preservativo, contato com materiais perfuro cortantes não esterilizados, contato com material biológico como sangue contaminado ou a partir de transfusões. No Brasil, o primeiro caso de infecção pelo HIV foi identificado em 1980. Até 2015, foram registrados mais de 800 mil casos de AIDS no país, com média anual de aproximadamente 40 mil casos. Desde 1996, o Sistema Único de Saúde (SUS) distribui gratuitamente medicamentos antirretrovirais no país. Quando não tratado, a infecção pelo HIV pode causar alterações neurocognitivas, decorrentes de encefalopatia pela infecção viral. Desse modo, o presente trabalho apresenta uma revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos para o tratamento do HIV, contendo o princípio ativo fumarato de tenofovir desoproxila (FTD), em associação ou não com outros antirretrovirais na forma farmacêutica comprimido revestido. Devido às propriedades que o FTD possui como o seu uso na prevenção das alterações neurocognitivas, além do destaque para sua utilização na pós-exposição ao HIV, alguns estudos demonstram que se a pessoa exposta ao vírus fizer o uso do FTD até certo período de tempo existe uma chance de que ela não seja infectada pelo HIV. Apresenta as propriedades físico-químicas e biológicas do FTD, mecanismo de ação, farmacocinética e biodisponibilidade, com destaque para a biodistribuição para o SNC. Também apresenta uma abordagem considerando o uso do FTD no tratamento do HIV/AIDS, com foco na prevenção e/ou tratamento de alterações neurocognitivas relacionadas à infecção viral.

Palavras-chave: HIV. Alterações neurocognitivas. Terapia antirretroviral altamente ativa. Fumarato de tenofovir desoproxila.

ABSTRACT

The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), one of the most serious epidemics, began in the 70s, being caused by the infection of the Human Immunodeficiency Virus (HIV). AIDS is the most advanced stage when the disease manifests. The forms of contagion are through sexual relations without a condom, contact with non-sterilized sharp piercing materials, contact with biological material such as contaminated blood or from transfusions. In Brazil, the first case of HIV infection was identified in 1980. Until 2015, more than 800 thousand cases of AIDS were registered in the country, with an annual average of approximately 40 thousand cases. Since 1996, the Sistema Único de Saúde – SUS (Unified Health System) distributes antiretroviral drugs free of charge in the country. If left untreated, an HIV infection can cause neurocognitive changes due to encephalopathy from the viral infection. Thus, this paper presents a review of the drugs for the treatment of HIV, containing the active ingredient tenofovir desoproxil fumarate (TDF), in association or not with other antiretroviral drugs in the coated tablet pharmaceutical form. Because of the properties that TDF has such as its use in preventing neurocognitive changes, as well as the emphasis on its use in post HIV exposure, some studies show that if the person exposed to the virus takes TDF for a certain period of time there is a chance that he or she will not become infected with HIV. It presents the physicochemical and biological properties of TDF, mechanism of action, pharmacokinetics, and bioavailability, with emphasis on biodistribution to the CNS. It also presents an approach considering the use of TDF in the treatment of HIV/AIDS, with a focus on the prevention and/or treatment of neurocognitive alterations related to viral infection.

Keywords: HIV. Neurocognitive changes. Highly active antiretroviral therapy. Tenofovir desoproxil fumarate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fases da Infecção pelo HIV.....	18
Figura 2 – Estrutura do fumarato de tenofovir desoproxila.	30
Figura 3 - Mecanismo de ação do tenofovir como um nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa	36
Figura 4 - Prevalência dos distúrbios neurocognitivos associados à infecção do HIV antes e após o uso da terapia antirretroviral combinada	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Apresentações de medicamentos contendo antirretrovirais disponibilizados pelo SUS	21
Tabela 2 - Medicamentos registrados contendo fumarato de tenofovir desoproxila em associação ou não	28
Tabela 3 - Características do fumarato de tenofovir desoproxila.....	30
Tabela 4 - Descrição da composição dos medicamentos contendo fumarato de tenofovir desoproxila em associação ou não.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês: <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>)
ANI	Deficiência neurocognitiva assintomática (do inglês: <i>Asymptomatic neurocognitive impairment</i>)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COVID-19	Doença por coronavírus-19 (do inglês: <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CYP	Citocromo P450
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTD	Fumarato de tenofovir desoproxila
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa (do inglês: <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HAD	Demência associada ao HIV (do inglês: <i>HIV- associated dementia</i>)
HAND	Distúrbio neurocognitivo associado à infecção do HIV (do inglês: <i>HIV- associated neurocognitive disorders</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês: <i>Human immunodeficiency virus</i>)
IP	Inibidor de protease
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
MND	Distúrbio neurocognitivo menor (do inglês: <i>Mild neurocognitive disorder</i>)
LCR	Líquido cefalorraquidiano
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PSD	Polineuropatia sensitiva e simétrica distal
SIV	Vírus da imunodeficiência símia (do inglês: <i>Simian immunodeficiency virus</i>)
SNC	Sistema nervoso central
TARV	Tratamento com antirretrovirais
TARC	Terapia antirretroviral combinada
UNAIDS	Programa conjunto das nações unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivo Geral.....	13
2.2	Objetivos Específicos.....	13
3	METODOLOGIA	14
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
4.1	HIV	16
4.1.1	Multiplicação viral	16
4.1.2	Características da infecção do HIV	17
4.2	A correlação entre o HIV e a AIDS	18
4.3	O HIV no contexto atual.....	19
4.3.1	HIV e a COVID-19.....	19
4.4	Diagnóstico e tratamento do HIV no SUS	20
4.5	Estudos clínicos do tratamento do HIV.....	23
4.6	Tratamento com antirretrovirais (TARV).....	25
4.7	Abordagem sobre os medicamentos contendo FTD	27
4.7.1	Características físico-químicas e farmacológicas do FTD.....	29
4.7.2	Mecanismo de ação	35
4.7.3	Escolha do FTD com base nas características clínicas	37
4.8	Alterações neuropsicológicas em pacientes com HIV	38
4.8.1	Alterações neurocognitivas em pacientes com HIV.....	40
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
	REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

No final dos anos 70, houve o surgimento de uma nova pandemia, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), causada pela infecção do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A AIDS é caracterizada como o estágio mais avançado da doença, em que o sistema imune fica comprometido e mais suscetível a novas infecções oportunistas como infecções fúngicas, tuberculose, leishmaniose, entre outras. As formas de contágio se dão por meio de relações sexuais sem uso de preservativo, contato com materiais perfuro cortantes não esterilizados, contato com material biológico como sangue contaminado ou a partir de transfusões. Há também a transmissão vertical, quando a mãe infecta o filho, o que pode ocorrer durante a gestação, no parto ou na amamentação (BRASIL, 2017).

Além do sistema imune do indivíduo infectado estar mais fragilizado, o HIV pode comprometer outros sistemas e dar origem a diversas outras complicações. O sistema nervoso central (SNC) pode ser amplamente atingido, dando origem a manifestações neurológicas, que atingem cerca de 50% dos pacientes com HIV. As complicações mais comuns são o transtorno cognitivo e motor menor e a demência. Essas manifestações acabam resultando em alterações cognitivas, causando déficits no aprendizado, memória, capacidade de resolução de problemas, falta de rapidez no processamento de informações e alterações sensoriais e motoras. A identificação precoce dessas alterações é crucial para que o paciente tenha um tratamento adequado, não afetando a sua qualidade de vida. Estes danos causados pelas alterações neurocognitivas podem afetar as atividades diárias do paciente e estão intimamente relacionados à taxa de desemprego dos soropositivos, baixa adesão à terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) e o aumento na taxa de mortalidade (CHRISTO, 2010).

As alterações cognitivas pelo HIV são decorrentes de encefalopatia pela infecção viral. Esta, por sua vez, é caracterizada pelos quadros de encefalite e leucoencefalopatia, que são as principais lesões primárias do HIV no SNC, e que mais tardiamente pode evoluir para complexo demencial da AIDS. Os principais sintomas são a perda de memória, lentidão mental, apatia, distúrbios de

comportamento e de concentração. A gravidade da encefalopatia e evolução para quadros de demência tem relação direta com a quantidade de vírus no líquido, ou líquido cefalorraquiano (LCR). Geralmente, a encefalopatia está associada a pacientes imunodeprimidos que possuem outras doenças sistêmicas em associação. (ESIRI; KENNEDY, 1997). Atualmente, as alterações neurocognitivas causadas pelo HIV são chamadas de distúrbios neurológicos associados ao HIV (HAND) e são classificadas em três tipos, conforme a evolução do quadro, sendo: a) deficiência neurocognitiva assintomática (ANI), b) distúrbio neurocognitivo menor (MND), c) demência associada ao HIV (HAD) (CORDEIRO, 2019).

Até o ano de 2020, observou-se um aumento no número de infectados pelo HIV mundialmente. Estima-se que desde o início da pandemia até o ano de 2020, 77,5 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV ao redor do mundo. Em 2005, havia cerca de 31,8 milhões, passando para 33,3 milhões em 2010 e chegando a 37,6 milhões em 2020. Por outro lado, as taxas anuais de mortalidade global caíram de 1,8 milhões de óbitos em 2004, para 690 mil mortes em 2020 (UNAIDS, 2021). Essa diminuição na mortalidade ocorreu em virtude do tratamento com antirretrovirais. Logo, afirma-se que ocorreu uma expansão no número de pacientes com acesso aos tratamentos disponíveis e, conseqüentemente, houve melhora e aumento da expectativa de vida. No entanto, um dos maiores desafios é quanto à identificação dos soropositivos, pois cerca de 40% dos infectados não têm ciência da doença e, portanto, não realizam o tratamento adequado (UNAIDS, 2016).

Os medicamentos antirretrovirais surgiram na década de 1980 e têm como principal função impedir a replicação viral e, conseqüentemente, evitar o enfraquecimento do sistema imunológico. O tratamento para encefalopatia associada ao HIV é realizado usando uma combinação de medicamentos antirretrovirais. Estes irão ajudar o sistema imunológico a ter um melhor desempenho. Com isso, há um retardado no avanço da infecção e também nas suas complicações, tal como a demência (BRASIL, 2016).

No Brasil, o primeiro caso de infecção pelo HIV foi identificado em 1980, em um município de São Paulo (SOUSA, *et al.*, 2012). Até o final do ano de 2015, foram registrados cerca de 842.710 casos de AIDS no país, com média anual de aproximadamente 41,1 mil casos de AIDS (BRASIL, 2017). Desde 1996, o Sistema

Único de Saúde (SUS) distribui gratuitamente medicamentos antirretrovirais no Brasil. A partir de 2013, o SUS garantiu o tratamento para todas as pessoas que vivem com HIV, independente da carga viral (GALVÃO, 2000). Atualmente, existem 19 fármacos, em 34 apresentações farmacêuticas com indicação para tratamento do HIV/AIDS, todas disponibilizados pelo SUS.

Ao considerar a prevalência de pacientes soropositivos nos últimos anos, estudar estratégias terapêuticas relacionadas a AIDS/HIV apresenta grande importância (UNAIDS, 2021). Sendo assim, o estudo de estratégias terapêuticas para prevenção e tratamento de complicações do HIV/AIDS também é de grande relevância. Pode-se afirmar que além da prevenção, a AIDS carece de protocolos de tratamento mais eficazes e seguros. A adesão e o acesso dos pacientes ao tratamento são pontos cruciais ao se considerar o desenvolvimento de novos medicamentos contendo antirretrovirais.

Este trabalho apresenta uma revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos para o tratamento do HIV contendo o princípio ativo fumarato de tenofovir desoproxila (FTD), em associação ou não com outros antirretrovirais na forma farmacêutica comprimido revestido. Devido às propriedades que o FTD possui como o seu uso na prevenção das alterações neurocognitivas, além do destaque para sua utilização na pós-exposição ao HIV, alguns estudos demonstram que se a pessoa exposta ao vírus fizer o uso do FTD até certo período de tempo existe uma chance de que ela não seja infectada pelo HIV.

Para isso, serão estudadas as propriedades físico-químicas e biológicas do FTD, mecanismo de ação, farmacocinética e biodisponibilidade, com destaque para a biodistribuição para o SNC. Também será estudado a relação entre o uso do FTD na prevenção e manejo das alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV. Assim, busca-se promover maior entendimento do papel do FTD em complicações neurológicas em soropositivos, podendo subsidiar novas ideias para aprimorar os protocolos clínicos já descritos (BRASIL, 2013b), fomentando novos estudos com impacto social na área de pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica e saúde coletiva.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão narrativa sobre os medicamentos contendo FTD, avaliando seu uso no tratamento do HIV/AIDS, com uma abordagem focada na prevenção e/ou tratamento de alterações neurocognitivas relacionadas à infecção viral.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Organizar o levantamento sobre os medicamentos disponíveis no Brasil contendo o FTD;
- Analisar criticamente a relação das propriedades biofarmacêuticas do FTD com os medicamentos administrados por via oral contendo este ativo, em associação ou não;
- Realizar um levantamento bibliográfico sobre as alterações cognitivas relacionadas ao HIV;
- Discutir sobre a indicação de antirretrovirais, sobretudo o FTD, na prevenção e no tratamento da encefalopatia relacionada ao HIV/AIDS.

3 METODOLOGIA

Para elaboração deste trabalho, foi elaborada uma revisão de literatura do tipo narrativa sobre a indicação do FTD como tratamento medicamentoso para encefalopatia em pacientes com HIV/AIDS.

A fonte de dados foram estudos publicados e disponíveis nas bases de dados *Scielo*, *Science Direct* e *PubMed*. O termo “fumarato de tenofovir desoproxila” foi utilizado em combinação com outros termos nos mecanismos de busca, como “encefalopatia”, “tratamento”, “AIDS” e “HIV”. A busca também foi realizada com termos em inglês como, “encephalopathy”, “treatment” e “tenofovir disoproxil fumarate”.

Foram incluídos artigos contemplando informações sobre ensaios clínicos, farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos adversos e indicações terapêuticas. Trabalhos detalhando como a infecção do HIV leva a um quadro clínico de alterações cognitivas foram incluídos, também contemplando fundamentos sobre o papel dos antirretrovirais na prevenção e manejo destas complicações neurológicas.

Outras referências também foram utilizadas, como os Protocolos Clínicos e Diretrizes definidos pelo Ministério da Saúde a respeito do manejo do HIV/AIDS retirados da plataforma online do Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Além disso, uma busca sobre os medicamentos do tipo genérico, similares e referência, com registro ativo no país, foi realizada na base de dados da página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de modo a avaliar as soluções terapêuticas atualmente disponíveis aos soropositivos.

Critérios de inclusão

- Artigos publicados a partir de 1989 com intuito de mesclar as informações ao longo desses anos, incluindo também as inovações acerca do tratamento do HIV;
- Apenas artigos redigidos na língua portuguesa e inglesa;

- Artigos contendo informações sobre o FTD e seu uso em pacientes soropositivos foram incluídos, sobre o tratamento da AIDS e das complicações neurológicas.
- Artigos que complementam as informações pertinentes ao FTD como a farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos adversos, toxicidade e possibilidades de melhorias no tratamento com o antirretroviral.

Coleta de Dados

Após as pesquisas nos trabalhos publicados, foi realizada uma leitura para seleção dos mesmos, sendo utilizados 40 artigos para a elaboração desta revisão narrativa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão dos dados coletados para elaboração desta revisão de literatura narrativa estão descritos a seguir.

4.1 HIV

O HIV é um lentivírus que pertence à família de vírus *Retroviridae* acometendo o sistema imune. É dividido em duas famílias, HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é mais comum e mais virulento que o HIV-2, sendo responsável pela maioria das infecções por HIV. Ambos os vírus (HIV-1 e HIV-2) estão relacionados a SIV - Vírus da Imunodeficiência Símia (BRUNTON et al., 2012). O HIV-1 pode ser subdividido em quatro grupos principais e vários subgrupos distintos, em razão da genética. Esta grande variabilidade genética entre os subtipos do HIV é produto de diversos elementos, como a ausência de atividade de revisão do gene da transcriptase reversa, a alta taxa de renovação *in vivo* e a recombinação entre duas cepas de vírus diferentes que existem dentro uma única célula, esta pertencente a determinado paciente (LUFT, 2011).

4.1.1 Multiplicação viral

O mecanismo de multiplicação viral se dá principalmente a partir de alterações no DNA dos linfócitos T CD4+. Esses linfócitos são células de defesa humana e possuem uma memória que possibilita a identificação de microrganismos com que o indivíduo já teve contato, permitindo a defesa imunológica, ao eliminar patógenos (UNAIDS, 2021).

Dessa forma, o indivíduo infectado com redução de linfócitos T CD4+ fica mais suscetível a doenças e outras infecções, uma vez que está com seu sistema imune debilitado. O vírus se replica nos linfócitos durante a infecção na fase aguda, reduzindo a função de proteção destas células imunológicas (BRASIL, 2017).

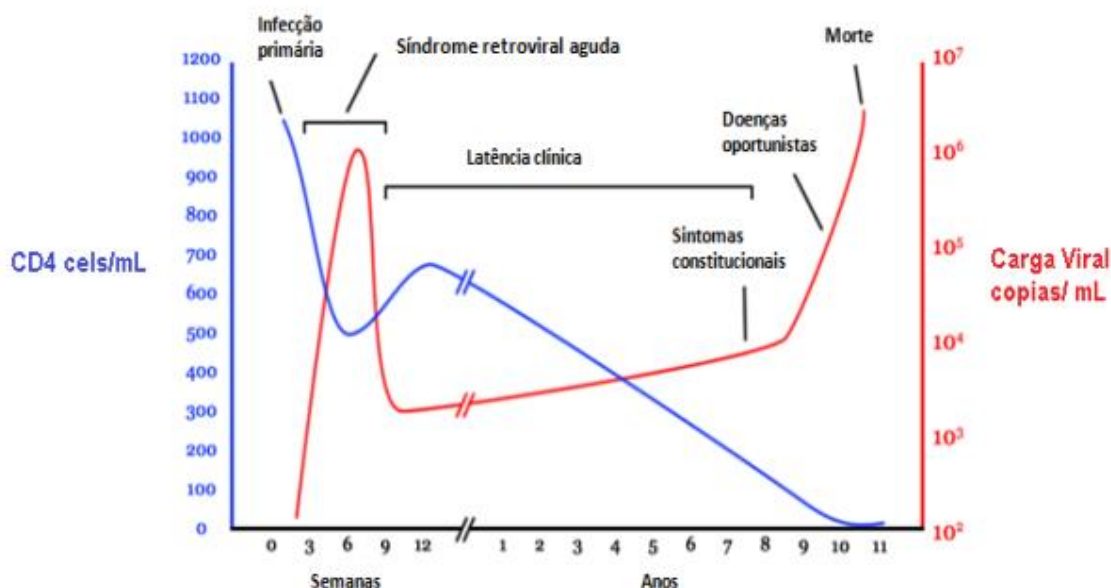
Essa replicação generalizada do vírus ocorre durante a fase denominada aguda. Posteriormente, a carga viral do indivíduo torna-se menor e acaba por alcançar um estado quase estável denominado fase crônica. Na fase crônica, um equilíbrio entre as altas taxas de produção e liberação de vírus a partir dos linfócitos é relacionado à razão da carga viral permanecer estável durante um período de tempo, geralmente com duração de semanas. Após isso, essa carga viral aumentará lentamente até o início da AIDS, com sintomas característicos, o que pode variar por um período de anos. Enquanto a carga viral aumenta, a quantidade de linfócitos T CD4+ diminui de forma constante. Por fim, a carga viral aumenta significativamente após a manifestação da AIDS. Nesta fase, a contagem de células T CD4+ cai abaixo de 200 células/mm³ de plasma ou patologias específicas ocorrem em relação à infecção pelo HIV (XIAO, 2013).

4.1.2 Características da infecção pelo HIV

O HIV possui algumas características peculiares, sendo que além da supressão do sistema imune, pode afetar o SNC, levando a alterações cognitivas e psicomotoras nos pacientes. A partir disso, podem ocorrer complicações, algumas irreversíveis como a demência e que tendem a dificultar a adesão ao tratamento (Brasil, 2017). O HIV também tem um longo tempo de incubação, o que dificulta a sua identificação nos pacientes, pois em sua grande maioria, são assintomáticos e podem demorar anos para descobrir que são portadores desta infecção viral (CANINI, 2004).

Os infectados podem ser assintomáticos ou sintomáticos. A sintomatologia varia de acordo com a fase da infecção e a carga viral. Os sintomas podem ser relacionados à gripe, como febre, dor no corpo e mal-estar na fase inicial. Após esse período, o paciente fica assintomático, pois é o tempo em que ocorre o enfraquecimento do sistema imune. Assim, diminui-se a quantidade de linfócitos T CD4+, que são as células de defesa. Com isso, a pessoa fica com baixa imunidade e vulnerável a outras infecções. Nesta fase, a pessoa já chegou ao estágio mais avançado da doença, manifestando a AIDS (Brasil, 2017). A figura 1 abaixo demonstra as fases da infecção pelo HIV:

Figura 1 – Fases da Infecção pelo HIV.



Adaptado de SANTOS (2019).

4.2 A correlação entre o HIV e a AIDS

É importante ressaltar que HIV e AIDS têm significados diferentes. Muitas vezes, os soropositivos vivem sem sintomas, sem desenvolver a AIDS, que corresponde ao estágio mais avançado de manifestação da doença, no qual o indivíduo apresenta considerável comprometimento do sistema imune, ficando vulnerável a infecções oportunistas como pneumonia, tuberculose, entre outras, que causam graves sequelas, levando à morte. Isso ocorre devido a diversos fatores, como o não conhecimento de ser soropositivo ou pela não adesão ao tratamento com antirretrovirais ou seu uso inadequado (UNAIDS, 2016).

No mais, a morbidade e a mortalidade por AIDS e, por consequência, pelo HIV, ainda afeta desproporcionalmente indivíduos relativamente jovens em todo o mundo. Nesse ponto, destaca-se que nos Estados Unidos, entre o ano de 1994 e de 1995, o HIV-1/AIDS foi a maior razão de morte de pessoas e, em 1995, causou cerca de 32.000 vítimas fatais. Por fim, a mortalidade por HIV-1/AIDS diminuiu entre 1997 e 2000 para o quinto lugar e o sexto lugar entre 2001 e 2005. Deste modo, a

queda acentuada na mortalidade relaciona-se aos medicamentos e à ampla disponibilidade de terapia antirretroviral, proporcionada a partir da aprovação de kits para determinação da carga viral e outros diagnósticos moleculares pela FDA, a *Food and Drug Administration* (BRODER, 2010).

No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi registrado na década de 80. Muitos países lançaram mão de esforços para conter a propagação do HIV e evitar que os indivíduos desenvolvam a AIDS, inclusive o governo brasileiro, que tem feito esforços vigorosos para enfrentar os efeitos da pandemia de HIV (AVERT, 2013). Entretanto, alguns aspectos negativos destas políticas serão abordados ao longo do trabalho como a dificuldade em conseguir voluntários para realização de estudos clínicos, uma vez que estes já estão vulneráveis devido ao HIV, além da alta necessidade de investimentos e tecnologia nesses estudos.

4.3 O HIV no contexto atual

Na Declaração Política da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre o Fim da AIDS, estabeleceu-se em 2016 as metas 90-90-90, que deveriam ser atingidas até 2020. As metas eram tornar a testagem e tratamentos acessíveis para mais pessoas, de modo que 90% dos portadores do vírus sejam cientes da infecção, proporcionando um início do tratamento do HIV ininterruptamente. A partir do tratamento, espera-se 90% de supressão viral, ou seja, uma diminuição da carga viral para um nível indetectável. Essas metas são essenciais para que a pandemia de HIV seja controlada, tanto no aspecto de auxiliar as pessoas que já possuem o HIV, melhorando a sua qualidade de vida, bem como evitando possíveis mortes e prevenindo a disseminação da infecção (UNAIDS, 2021).

4.3.1 HIV e a COVID-19

A pandemia de COVID-19 dificultou para que estas metas fossem atingidas, uma vez que os soropositivos tiveram suas rotinas alteradas bruscamente. Com isso, o acesso aos medicamentos antirretrovirais e a testagem para o HIV foi reduzida. O *lockdown* influenciou negativamente o planejamento e a distribuição dos

medicamentos. Em alguns países, esse fornecimento foi reduzido em 20% e muitos pacientes não tiveram acesso a medicamentos antirretrovirais por período superior a 60 dias (UNAIDS, 2021).

Levantamento feito pelo UNAIDS em 2021 mostra que as metas propostas não foram atingidas, visto que os dados indicam que de todas as pessoas que conviviam com o HIV, cerca de 84% tinham ciência do seu status sorológico. Destas, 73% tinham acesso ao tratamento e apenas 66% tinham alcançado a supressão viral (UNAIDS, 2021).

4.4 Diagnóstico e tratamento do HIV no SUS

O Brasil tem uma vantagem em relação aos outros países, pois possui o SUS, que foi criado nos anos 90 e tem como objetivo principal promover o acesso à saúde e garantir que essa assistência seja para todos e de forma gratuita. A população brasileira acessa o SUS, mesmo que de forma indireta, a partir do acesso ao sistema vacinal, pelo benefício das regulamentações realizadas pela ANVISA, assegurando o controle de qualidade em diversos setores como os de alimentos, cosméticos, saneantes, medicamentos e correlatos, entre outros (BERTI; SANTOS, 2016).

A porta de entrada responsável por fazer a triagem da infecção pelo HIV, para posterior diagnóstico e tratamento é a atenção primária, por meio de consultas com profissionais da saúde. É na atenção primária que são realizados os testes rápidos para diagnóstico do HIV. A ampliação do acesso à atenção primária auxiliou no diagnóstico dos pacientes com HIV, que anteriormente só eram identificados em fases avançadas. Dessa forma, houve um impacto direto na redução das taxas de mortalidade, juntamente com desenvolvimento dos tratamentos antirretrovirais. Além das consultas, o paciente tem à sua disposição a realização de exames. Em caso de resultado positivo, há o fornecimento dos medicamentos e um acompanhamento por uma equipe multiprofissional em saúde (COLAÇO et al., 2019).

Essa abordagem deve ser realizada de forma ética e humanizada, independente de cor, sexo, profissão ou idade do paciente. O paciente deve se sentir acolhido e seguro, sendo atendido por profissionais da saúde devidamente

treinados e capacitados. É de extrema importância que a equipe responsável pelo acompanhamento destes pacientes, tanto os que estão aguardando resultado dos exames e testes, quanto os que já testaram positivo para o HIV, assegure o sigilo das informações. Ainda hoje, a infecção pelo HIV é uma doença estigmatizada e o indivíduo pode sofrer com preconceito. Muitas vezes, em decorrência disso, os pacientes têm receio e/ou vergonha de buscar auxílio ou de relatar que foram expostos à uma situação de risco, não realizando o teste rápido. Tal situação é preocupante, pois quanto mais tempo demora-se para o diagnóstico, mais complicadas podem ser as consequências e os impactos da infecção viral sobre a saúde do paciente (SOUZA, 2012).

Além da rede de auxílio no diagnóstico e acolhimento do paciente, o desenvolvimento dos medicamentos contendo antirretrovirais é de suma importância. O HIV deixou de ser uma infecção viral altamente letal para tornar-se uma condição crônica controlável. Ao realizar o tratamento de forma correta, o paciente consegue ter sua carga viral controlada e reduzida, impedindo a infecção de novas pessoas, além de proporcionar benefícios próprios, com melhor qualidade de vida, incluindo aumento da disposição e apetite. A partir do momento em que o sistema imune do paciente não fica muito debilitado, doenças oportunistas como a tuberculose são evitadas (PALÁCIO, 2012).

O SUS atua ativamente na distribuição de medicamentos antirretrovirais. Esta distribuição começou em 1996 e desde o ano de 2013 promove acesso a todos pacientes soropositivos, independente da carga viral. Atualmente o SUS fornece de forma gratuita 19 fármacos para o tratamento do HIV, incluídos em 34 apresentações farmacêuticas diferentes (Brasil, 2013).

Tabela 1. Apresentações de medicamentos contendo antirretrovirais disponibilizados pelo SUS.

Item	Medicamento antirretroviral	Apresentação
1	Abacavir	Comprimido revestido 300 mg
2		Frasco, solução oral 20 mg/mL
3	Atazanavir	Cápsula gelatinosa dura 300 mg
4 a 7	Darunavir	Comprimido revestido 75 mg, 150 mg, 600 mg e 800 mg
8	Dolutegravir	Comprimido revestido 50 mg
9	Efavirenz	Cápsula gelatinosa dura 200 mg
10		Comprimido revestido 600 mg
11		Frasco, solução oral 30 mg/mL
12	Enfuvirtida	Conjunto, Frasco-Ampola, pó liofilizado injetável 90 mg/mL
13 e 14	Etravirina	Comprimido revestido 100 mg
		Comprimido revestido 200 mg
15	Lamivudina	Comprimido revestido 150 mg
16		Frasco solução oral 10 mg/mL
17	Lopinavir + Ritonavir	Comprimido revestido 100 mg + 25 mg
18		Frasco 80 mg/ml + 20 mg/mL
19	Maraviroque	Comprimido revestido 150 mg
20	Nevirapina	Comprimido simples 200 mg
21		Frasco, suspensão oral 50mg/5mL – Frasco com 100 mL
22	Raltegravir	Comprimido mastigável 100 mg
23		Sachê, granulado 100 mg
24		Comprimido revestido 400 mg
25	Ritonavir	Comprimido revestido 100 mg
26		Conjunto 100 mg pó suspensão oral
27	Tenofovir	Comprimido revestido 300 mg
28	Tenofovir + Entricitabina	Comprimido revestido 300 mg + 200 mg

Tabela 1. Apresentações de medicamentos contendo antirretrovirais disponibilizados pelo SUS (continuação).

29	Tenofovir + Lamivudina	Comprimido revestido 300 mg + 300 mg
30	Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz	Comprimido revestido 300 mg + 300 mg + 600 mg
31		Cápsula gelatinosa dura 100 mg
32	Zidovudina	Frasco-ampola, solução injetável 10 mg/mL
33		Frasco, solução oral 10 mg/ml – Frasco com 100mL
34	Zidovudina + Lamivudina	Comprimido revestido 300 mg + 150 mg

Fonte: Brasil (2013).

A **tabela 1** apresenta todos os medicamentos antirretrovirais em associação ou não que são disponibilizados de forma gratuita no SUS, sendo que essa variedade se faz necessária, visto que o HIV tem alto poder de mutação. Logo, este vírus consegue desenvolver mecanismos de resistência aos medicamentos. Outra questão é o tratamento do HIV ser realizado de forma vitalícia pelo paciente, havendo uma considerável demanda para contornar os mecanismos de resistência, de modo que a carga viral permaneça controlada e diminuída ao longo de toda a vida do paciente. Existem outras preocupações genéricas, tais como sensibilidade de alguns pacientes a certos componentes das fórmulas ou não indicação de uso devido a possíveis interações medicamentosas no caso da pré-existência de tratamentos medicamentosos que ocorram de forma concomitante (Brasil, 2013).

4.5 Estudos clínicos do tratamento do HIV

No decorrer da linha do tempo desde o conhecimento do HIV e das suas complicações, podemos estabelecer uma correlação entre a necessidade inegável de pesquisas, melhorias nos tratamentos, na testagem com a dificuldade para que essa situação seja levada com uma seriedade maior por todos os países de forma igualitária (CONNOR, 1989).

A pandemia da AIDS mostrou que não existem fronteiras ou classes sociais que pré-determinam os infectados. Não se deve negar que os países subdesenvolvidos têm maiores dificuldades em “controlar” a propagação do vírus devido a inúmeras questões, muitas delas inclusive sociais como a falta de conhecimento sobre modo de infecção, a necessidade de testagem em caso de exposição a situação de risco, o cuidado com grupos mais vulneráveis compostos por crianças, grávidas, idosos, usuários de drogas injetáveis e presidiários. Além dos fatores econômicos como a falta do incentivo a pesquisas, do difícil acesso e fornecimento dos medicamentos (GRECO, 2008).

A discussão sobre estas questões é importante, visto que a pesquisa por novas soluções terapêuticas para HIV/AIDS envolverá direta ou indiretamente estudos clínicos. Isto também deve ser considerado pensando em novas tecnológicas na prevenção e tratamento de complicações do HIV/AIDS, como alterações cognitivas.

Essas dificuldades previamente descritas permeiam os estudos clínicos que são tão importantes para garantir o desenvolvimento e principalmente melhorias nos fármacos e medicamentos já existentes, o que influencia diretamente na qualidade de vida destes pacientes (GRECO, 2008).

Durante esses anos de pandemia do HIV, foram discutidos diversas vezes acordos mundiais com diferentes perspectivas sobre estudos clínicos para tratamento do HIV/AIDS. Isto resultou em crescentes preocupações quanto aos aspectos sobre a defesa aos direitos humanos, como amplo acesso ao tratamento e a proibição do uso de placebo em caso de existência de alternativas de tratamentos comprovadas. É importante mencionar que é de amplo conhecimento falhas éticas e humanas relacionadas a ensaios clínicos relacionados a medicamentos contendo antirretrovirais. Alguns países junto aos patrocinadores desses grandes estudos estabeleceram como propósito maior o desenvolvimento de novos fármacos ou aprimoramentos dos existentes, sem pensar no impacto causado neste voluntário durante e depois da pesquisa. Um dos maiores exemplos disso ocorreu em estudos clínicos nos Estados Unidos, envolvendo diretamente a sua agência regulamentadora, o FDA, em que uma série de questões éticas não foram respeitadas

como a utilização de placebos em estudos clínicos mesmo existindo uma possível alternativa de terapia eficaz (LURIE; GRECO, 2006).

Geralmente, estes estudos com novos medicamentos e fármacos antirretrovirais tendem a acontecer em países subdesenvolvidos que não possuem boas condições de fornecer tratamento adequado a sua população. Tal contexto deixa os voluntários muitas vezes sem amparo. Outro fator a se considerar, são as legislações menos rigorosas; logo em sua maioria, os participantes pertencem a grupos de maior vulnerabilidade e que ao assinar a documentação, não se atentam ou até mesmo não têm conhecimento dos seus termos (GRECO, 2008).

Estas questões relacionadas à pesquisa clínica devem ser abordadas, pois causam impacto na vida do voluntário, já que no decorrer do estudo ele foi do grupo A e recebeu o tratamento antirretroviral, porém, ao final do estudo, não terá mais acesso a mesma terapia. Esta interrupção no tratamento pode levar à resistência viral, o que é extremamente maléfico, uma vez que ele já não tem acesso ao tratamento em seu país de origem e também não terá continuidade de tratamento após a sua participação no estudo (GRECO, 2008).

4.6 Tratamento com antirretrovirais (TARV)

A partir de 1996, a inserção do TARV revolucionou o tratamento da infecção pelo HIV. Além dos efeitos clínicos positivos, o início precoce do TARV tem se mostrado um instrumento relevante na diminuição da transmissão. No entanto, a importância da adesão e o risco de efeitos colaterais de longo prazo do tratamento devem ser considerados. Ou seja, a disponibilidade de TARV aumentou, de forma significativa, a expectativa de vida de indivíduos vivendo com HIV. No mais, a cobertura global da terapia cresceu de 7% em 2003 para 42% em 2008. No ano de 2009, o investimento total da Secretaria de Saúde no Brasil para aquisição de antirretrovirais foi de aproximadamente R\$ 650 milhões para tratar cerca de 200 mil pacientes (HALLAL, 2010).

No Brasil, a incidência de AIDS entre os pacientes idosos dobrou em pessoas, conforme indicam dados de pacientes com 50 anos ou mais entre 1996 e 2006. Isto reforça a necessidade de disponibilização do TARV pelo SUS no país. Por exemplo, um paciente com infecções típicas de HIV-1 nos Estados Unidos viverá por volta de 14 anos a mais em razão das intervenções do TARV, ou seja, quando esse benefício é manifestado considerando os anos de vida, o desenvolvimento de medicamentos para o TARV impactou na expectativa de milhares de pacientes. No entanto, esse cenário enfrenta alguns obstáculos, incluindo o fato de que o diagnóstico habitualmente é tardio em idosos, confundindo alguns sintomas com outras patologias vistas nesses indivíduos. Além disso, idosos que já foram diagnosticados com HIV ainda apresentam o problema de morbidade relacionada à idade e são mais suscetíveis a efeitos tóxicos e interações medicamentosas (HALLAL, 2010).

O TARV habitualmente consiste em uma combinação de pelo menos três medicamentos antirretrovirais de diferentes classes para potencializar a eficácia e reduzir o risco de resistência. Esse esquema terapêutico baseia-se na ação combinada de distintos fármacos em diferentes estágios do ciclo de replicação viral, apresentando diversos eventos relacionados exclusivamente a componentes virais usados como alvos de intervenção quimioterápica. Assim, o TARV embora não seja uma cura para a infecção pelo HIV, promove a supressão quase completa da replicação viral. Esses antirretrovirais são classificados como em conformidade com as enzimas do ciclo celular viral que inibem: inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (ITRNs), inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNNs) e inibidores de protease (IPs) (MELO, 2007).

Diante do exposto, ao começar o TARV, recomenda-se o uso de regimes eficazes, facilitados, menos tóxicos e de menor custo, combinando três medicamentos antirretrovirais, sendo dois ITRNs e um ITRNN ou IP. A decisão dessa escolha deve levar em consideração vários fatores: eficácia, toxicidade imediata e de longo prazo; presença de coinfeções e comorbidades; uso simultâneo de outros medicamentos; potencial de adesão; adaptação à rotina do paciente; interação com alimentos; custos dos medicamentos (BRASIL, 2013). Os medicamentos devem ser iniciados a partir do momento em que se tem

conhecimento da infecção viral, e tem como principal objetivo controlar e diminuir a replicação viral no infectado, impactando diretamente na melhora da qualidade de vida (BRUNTON et al., 2012).

Outra consideração importante nessa terapia é a necessidade de estabelecer estratégias quanto à resistência aos fármacos, devido à alta taxa de mutação e replicação viral do HIV. A adesão correta da terapia pelo paciente é fator primordial para sucesso, pois uma vez que o tratamento é iniciado ele não deve ser interrompido, devido aos riscos de se criar uma resistência e ao descontrole da carga viral. A terapia deve considerar também a necessidade de cada indivíduo, o seu histórico de tratamento, priorizando as adequações e até mesmo mudança dos fármacos, se necessário, de acordo com a carga viral do paciente (COFFIN, 1995).

Com o aumento na expectativa de vida dos infectados por HIV, surgiu um novo desafio em como lidar com a incidência das complicações neurológicas nesses pacientes. Uma vez que o SNC é o segundo local mais afetado por manifestações clínicas da AIDS, faz-se necessário a melhoria dos protocolos de tratamento já existentes, bem como o desenvolvimento de novas terapias antirretrovirais. Deste modo, tratamentos mais eficazes e seguros poderiam implicar em uma melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

4.7 Abordagem sobre os medicamentos contendo FTD

Neste trabalho, elaborou-se uma revisão sobre os medicamentos utilizados no tratamento do HIV contendo FTD em associação ou não. Ao realizar consulta no site oficial da ANVISA, há 11 medicamentos com registro ativo, ou seja, passíveis de serem comercializados no Brasil atualmente, contendo o princípio ativo FTD em associação ou não (**Tabela 2**).

Tabela 2. Medicamentos registrados contendo fumarato de tenofovir desoproxila em associação ou não.

Nome do medicamento registrado na Anvisa	Princípio ativo	Nome da empresa detentora do registro e CNPJ	Vencimento do registro na Anvisa
Binav	Entricitabina + FTD	Blanver farmoquímica e farmacêutica S.A. 53.359.824/0004-61	09/2028
Dupliver	Lamivudina + FTD	Blanver farmoquímica e farmacêutica S.A. 53.359.824/0004-61	12/2028
Dupla		Cristália produtos químicos farmacêuticos Ltda. 44.734.671/0001-51	01/2030
Fumarato de tenofovir desoproxila	FTD	Cristália produtos químicos farmacêuticos Ltda. 44.734.671/0001-51	08/2026
		Fundação Ezequiel Dias – Funed 17.503.475/0001-01	02/2026
		Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A – Lafepe 10.877.926/0001-13	08/2026
		Blanver farmoquímica e farmacêutica S.A. 53.359.824/0001-19	02/2026
Fumarato de tenofovir desoproxila + Lamivudina	Lamivudina + FTD	Fundação Oswaldo Cruz 33.781.055/0001-35	03/2029
Truvada	Entricitabina + FTD	Gilead Sciences farmacêutica do Brasil Ltda 15.670.288/0001-89	05/2027
Entricitabina + Fumarato de tenofovir desoproxila		Blanver farmoquímica e farmacêutica S.A 53.359.824/0004-61	04/2028
		Fundação Oswaldo Cruz 33.781.055/0001-35	10/2028

Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CNPJ, Cadastro nacional da pessoa jurídica; FTD, Fumarato de tenofovir desoproxila.

Fonte: ANVISA, 2021.

O objetivo do TARV é dificultar o mecanismo de multiplicação viral que ocorre a partir da transcriptase reversa, que converte o RNA viral em DNA proviral, o qual será incorporado posteriormente em um cromossomo da célula hospedeira. Com relação à classe dos ITRNs, os representantes desse grupo são zidovudina, abacavir, didanosina, FTD, tenofovir alafenamida, estavudina, zalcitabina, entricitabina e lamivudina (BRUNTON et al., 2012). Estes fármacos inibem o HIV-1 e o HIV-2, sendo análogos aos nucleosídeos e nucleotídeos. Atuam por impedir que a infecção atinja novas células, mas não tem poder sobre células que já possuem DNA proviral integrado. (BRUNTON et al., 2012).

A baixa toxicidade dos ITRNs está associada à sua afinidade pela DNA-polimerase, ou seja, pela capacidade em inibir a transcriptase reversa do HIV sem inibir a DNA-polimerase do hospedeiro. Os efeitos tóxicos descritos são pancreatite, miopatia, neuropatia periférica, entre outros. Os ITRNs lamivudina, a entricitabina e o FTD apresentam baixa afinidade pela DNA-polimerase γ (humana) e, com isso, uma toxicidade menor (BRUNTON et al., 2012).

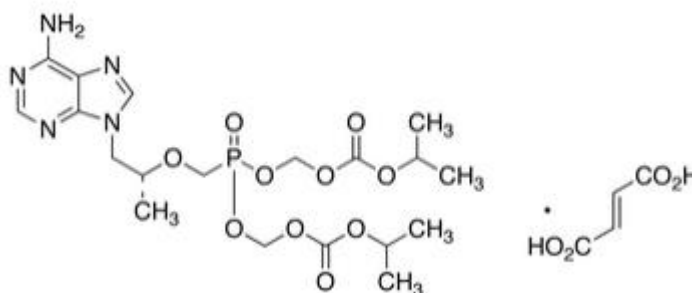
4.7.1 Características físico-químicas e farmacológicas do FTD

O tenofovir é um análogo de nucleosídeo utilizado para tratamento do HIV, e tem sua eficácia comprovada por meio de estudos clínicos. Para melhorar a absorção oral, o tenofovir encontra-se na forma de pró-fármacos, como o FTD e fumarato de tenofovir alafenamida, que são convertidos *in vivo* a tenofovir. O FTD, além de ser utilizado no tratamento para o HIV, também é indicado em associação com a eritricitabina na profilaxia após exposição ao HIV, além de ser indicado no tratamento da hepatite B crônica (BRUNTON et al., 2012).

A partir das pesquisas, denota-se que o FTD (**Figura 2**) é facilmente solúvel em metanol e diclorometano e pouco solúvel em água, bem como em acetona (MCCONVILLE, 2013). Dados de solubilidade do tenofovir base livre e FTD a temperatura ambiente foram reportados a seguir (AN et al., 2017). A solubilidade da base livre em água destilada, pH 1.2, pH 4.0 e pH 6.8 foi de, respectivamente, 5,88 mg/mL, 34,88 mg/mL, 5,12 mg/mL e 6,91 mg/mL. Enquanto que para o FTD, a

solubilidade em água destilada, pH 1.2, pH 4.0 e pH 6.8 foi de, respectivamente, 6,2 mg/mL, 35,0 mg/mL, 5,12 mg/mL e 6,91 mg/mL. Tais resultados denotam pouca diferença de solubilidade entre o sal do pró-fármaco FTD e a base livre.

Figura 2. Estrutura do fumarato de tenofovir desoproxila.



Fonte: Siqueira (2012).

Pode-se observar pelos dados compilados na **Tabela 3** que o FTD é uma molécula hidrofílica, característica muito comum entre fármacos antivirais, no geral. Ao analisar os dados de coeficiente de partição (próximo a 1) e área superficial polar (valor alto, maior que 90 Å²), contata-se características desfavoráveis ao transporte através de membranas, que pode prejudicar sua absorção oral por difusão passiva. Para que esse transporte fosse facilitado o coeficiente de partição deveria ser maior que 3 e área superficial polar menor que 90 Å². Na literatura, o FTD é classificado segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica como classe III (alta solubilidade, baixa permeabilidade) (PATIL; KADAM; POKHARKAR, 2017; FDA, 2021). Estudos *in vitro* com linhagens de células Caco-2 indicam que a absorção do FTD se dá por via paracelular, sendo a taxa de absorção aumentada a partir de formulações lipídicas do tipo lipossomas (ZIDAN et al., 2013).

Tabela 3. Características do fumarato de tenofovir desoproxila.

Característica	Descrição
Nome químico ¹	Fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[(isopropoxycarbonyl)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propi]adenina (1:1).

Fórmula molecular ¹	C ₁₉ H ₃₀ N ₅ O ₁₀ P • C ₄ H ₄ O ₄
Peso molecular ¹	635,52 g/mol
Aspecto físico ¹	Pó cristalino branco a esbranquiçado
Solubilidade ²	6,2 mg/mL em água destilada a 25°C
Coefficiente de partição (log P) ³	1,25 a 25°C em tampão octanol/fosfato (pH 6,5)
Constante de dissociação ácida (pKa) ⁴	pKa ₁ = 3.8 e pKa ₂ = 6.7
Área superficial polar ⁴	136.38 Å ²

Fonte: ¹ FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA (2019); ² AN et al., (2017); ³ BAZZO (2019); ⁴ ZHANG; STURGIS; YOUAN (2011); FDA (2021)

A biodisponibilidade oral do FTD é baixa, aproximadamente 25%, o que se correlaciona com as características hidrofílicas deste fármaco. A farmacocinética do FTD é linear na faixa de doses entre 75 e 600 mg. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em torno de 1 h. A ingestão do comprimido com alimentos gordurosos pode promover aumento da biodisponibilidade, com aumento da área sobre a curva até o infinito e da concentração plasmática máxima, respectivamente, até 40 e 14%. A ligação a proteínas plasmáticas é menor que 8%. O tenofovir base livre e o FTD não parecem ser substratos para as enzimas do sistema CYP. . (KEARNEY; FLAHERTY; SHAH, 2004; FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA, 2019).

A meia-vida plasmática do tenofovir é longa, de aproximadamente 17 h e maior que de outros ITRNs. A meia-vida intracelular do fármaco é maior ou igual a 60 horas. Após administração endovenosa, cerca de 70% a 80% do tenofovir inalterado é recuperado na urina, sendo que a eliminação renal ocorre por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após administração endovenosa do tenofovir nas doses de 1,0 mg/kg e 3,0 mg/kg, o volume de distribuição foi de 1,3 ± 0,6 L/kg e 1,2 ± 0,4 L/kg, respectivamente, indicando que o fármaco tende a ser pouco distribuído para os tecidos periféricos, permanecendo na circulação por tempo prolongado. (KEARNEY; FLAHERTY; SHAH, 2004; FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA, 2019).

Na literatura são descritos sistemas contendo FTD baseados em nanopartículas para a prevenção do HIV, lipossomas e géis microbicidas anti-HIV (MCCONVILLE, 2013). O FTD está disponível comercialmente em comprimidos revestidos de uso oral, que serão descritos nas próximas seções.

O tenofovir (base livre) é um óleo, e a produção farmacêutica de formulações sólidas (como comprimidos) considera o uso do sal do pró-fármaco FTD, na forma de cristais. A solubilidade do tenofovir base livre e FTD (forma cristalina I ou polimorfo I) em solventes aquosos é alta a temperatura ambiente, porém problemas formulativos e biofarmacêuticos (principalmente na liberação e absorção) devem ser cautelosamente considerados nas etapas de pesquisa e desenvolvimento devido às suas características hidrofílicas.

A seguir, na **tabela 4**, tem-se o detalhamento das formulações e a importância dos excipientes utilizados. Todas as formulações apresentadas contêm na sua fórmula qualitativa os excipientes croscarmelose sódica (superdesintegrante), lactose monohidratada (diluyente solúvel em água), estearato de magnésio (lubrificante) e celulose monocristalina (diluyente insolúvel em água). Todas as formulações contêm amido, sendo que Truvada apresenta indicação "amido livre de glúten" e Dupliver, Fumarato de Tenofovir Desoproxila (Fabricante Cristália), Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina (Fabricante Fundação Oswaldo Cruz), Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila (Fabricante Fundação Oswaldo Cruz) apresentam indicação de amido pré-gelatinizado. O amido tem função farmacotécnica de diluyente, desintegrante e aglutinante, sendo esta última a função predominante neste tipo de formulação, pois favorece a compressão direta da mistura de pós, ao aumentar as interações interparticulares, promovendo sua adesão.

Em relação aos superdesintegrantes nos medicamentos contendo FTD (**Tabela 4**), a croscarmelose sódica está incluída como único excipiente deste tipo nas formulações, ou está associada com outro excipiente da mesma classe, o amido glicolato de sódio, respectivamente nas formulações de Dupliver, Dupla, Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina (Fabricante Fundação Oswaldo Cruz). Algumas formulações contêm agente molhante (lauril sulfato de sódio). O uso de superdesintegrantes e agente molhante indica algum efeito para promover uma liberação rápida do fármaco. Sendo assim, a inclusão destes excipientes é uma estratégia para aumentar a solubilidade do(s) fármaco(s) e/ou promover um aumento na sua taxa de dissolução.

Conforme apresentado por Oh, Kim e Park (2018), a liberação do FTD a partir de comprimidos revestidos (Viread® 300 mg) é muito rápida, com dissolução maior

que 80% em 5 minutos dos meios pH 1.2, 4.0, água e pH 6.8. Em todos estes ensaios de perfil de dissolução, foram utilizados 900 mL de meio a 37 °C, aparato 2 (pá) a 50 rpm. Pode-se pressupor que a liberação rápida do FTD pode permitir que a concentração do fármaco disponível para absorção seja maior, na tentativa de facilitar este processo.

Tabela 4. Descrição da composição dos medicamentos contendo fumarato de tenofovir desoproxila em associação ou não.

Medicamento	Fabricante	Formulação do núcleo (comprimido) ^{1,2}	Revestimento do comprimido ³
Binav	Blanver	-	Opadry II Y-30-10701 azul, o qual contém laca de alumínio índigo carmim/FDC azul Nº 2, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio e triacetina
Dupliver	Blanver	Amidoglicolato de sódio, dióxido de silício	Opadry clear YS-1-7006 (hipromelose + macrogol) e dióxido de titânio
Dupla	Cristália	Amidoglicolato de sódio	Amarelo de quinolina laca de alumínio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e amarelo crepúsculo laca de alumínio
Fumarato de Tenofovir Desoproxila	Cristália		Dióxido de silício, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80 e corante alumínio azul FDC Nº 2)
Fumarato de Tenofovir Desoproxila	Fundação Ezequiel Dias Laboratório	Laurilsulfato de sódio	Hipromelose; macrogol; dióxido de titânio; azul de indigotina, laca de alumínio)
Fumarato de Tenofovir Desoproxila	Farmacêutico do estado de Pernambuco		Dióxido de silício, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80 e corante alumínio azul FDC Nº 2)
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	Fundação Oswaldo Cruz	Amidoglicolato de sódio	Dióxido de silício, opadry clear YS-1-7006 (hipromelose + macrogol) e dióxido de titânio
Truvada	Gilead		Opadry II Y-30-10701 azul, o qual contém laca de alumínio índigo, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio e triacetina
Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila	Blanver		Os comprimidos são revestidos com Opadry II Y-30-10701 azul, o qual contém laca de alumínio índigo carmim/FDC azul Nº 2, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio e triacetina
Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila	Fundação Oswaldo Cruz		Os comprimidos são revestidos com Opadry II Y-30-10701 azul, o qual contém Corante FDC Azul nº 2 laca de alumínio, Corante índigo carmim alumínio laca E132, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio e triacetina
Fumarato de tenofovir desoproxila	Blanver	Lauril sulfato de sódio, água purificada	Os comprimidos são revestidos por película contendo azul de indigotina laca de alumínio, hidroxipropilmetilcelulose E6, Polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 6000, Álcool etílico 96°, água purificada e dióxido de titânio

Fonte: ANVISA, 2021.

¹ Todas contêm croscarmelose sódica, lactose monohidratada, estearato de magnésio e celulose monocristalina;

² Todas contêm amido, sendo que Truvada apresenta indicação "amido livre de glúten" e Dupliver, Fumarato de tenofovir desoproxila (Fabricante Cristália e Y), Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina (Fabricante Fundação Oswaldo Cruz), Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila (Fabricante Fundação Oswaldo Cruz) apresentam indicação de amido pré-gelatinizado;

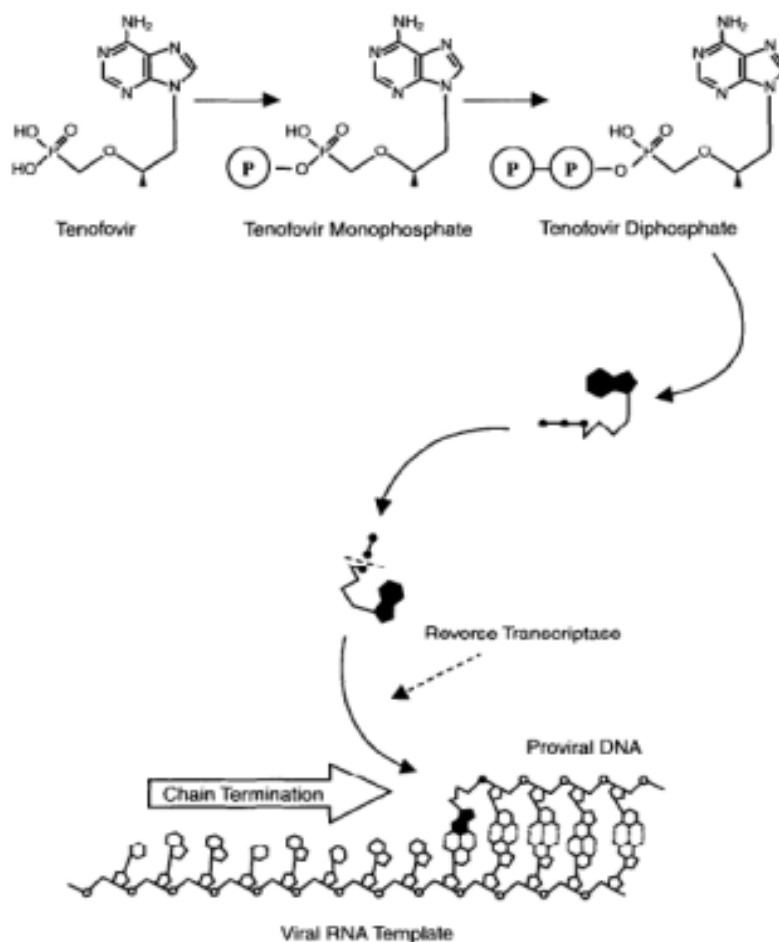
³ A finalidade principal é indicativa de mascarar o sabor amargo do fumarato de tenofovir desoproxila.

4.7.2 Mecanismo de ação

Tenofovir quimicamente é, portanto, um análogo do 5'-monofosfato de adenosina, capaz de ser metabolizado por células em repouso. Deste modo, o acúmulo do fármaco nas células em repouso induz que o tenofovir tem a propriedade de inibir o HIV em células dormentes, uma característica ausente nos ITRNs previamente desenvolvidos, como a zidovudina ou a estavudina (KEARNEY; FLAHERTY; SHAH, 2004).

Após a administração por via oral, o FTD sofre hidrólise mediada por esterases, que retiram os dois grupos éster, produzindo o tenofovir. Nesse sentido, o tenofovir entra nas células e é fosforilado pela adenilato quinase, criando um monofosfato intermediário que é, de forma célere, convertido pelo difosfato da nucleosídeo quinase em sua forma ativa de bifosfato (**Figura 3**). A partir disso, o tenofovir atua como um inibidor competitivo da transcriptase reversa do HIV-1, competindo com o substrato natural deoxiadenosina 5'-trifosfato pelo sítio de ligação ativo na transcriptase reversa viral. Com isso, atua como um ITRN.

Figura 3. Mecanismo de ação do tenofovir como um nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa.



Fonte: Fung (2002).

A incorporação de difosfato de tenofovir no DNA viral resulta em uma terminação de cadeia, visto que o difosfato de tenofovir não possui o grupo hidroxila na posição 3', que seria o ponto de ligação do próximo trifosfato de desoxirribonucleosídeo. Dessa forma, a transcrição reversa, uma etapa essencial na proliferação viral, é inibida (AZANZA, 2008).

4.7.3 Escolha do FTD com base nas características clínicas

Entre as terapias antirretrovirais, uma das primeiras decisões é associar FTD à lamivudina, que tem um perfil de toxicidade favorável para lipoatrofia e toxicidade hematológica em comparação com a zidovudina, além de permitir uma dose única diária. A principal desvantagem do uso de FTD é a nefrotoxicidade, principalmente em diabéticos, hipertensos, idosos e na utilização de outras drogas nefrotóxicas ao mesmo tempo. Pacientes com doença renal preexistente devem preferencialmente usar uma combinação diferente de ITRNs. Além disso, estudos demonstram que a redução da densidade óssea também foi associada ao uso de FTD. Sob esse aspecto, examinaram a relação entre a exposição a FTD e a função renal medindo a creatinina sérica e, na maioria dos casos, calculando a creatinina de depuração ou taxa de filtração glomerular estimada. Uma recente revisão sistemática e meta-análise, incluindo dados de 17 estudos, concluiu que pacientes tratados com FTD tiveram uma perda pequena, mas relevante da função renal durante o curso do tratamento, em comparação com os grupos de controle (COOPER, 2010).

Em continuidade, os ensaios clínicos controlados de FTD tendem a não evidenciar nefrotoxicidade significativa, enquanto estudos observacionais relataram uma diminuição na taxa de filtração glomerular. Essa discrepância se deve em parte ao maior uso do FTD em ensaios clínicos controlados em que pacientes são previamente selecionados, excluindo indivíduos com insuficiência renal pré-existente ou aqueles que tomam outros medicamentos que podem interagir na presença de FTD. Em uma pesquisa de coorte de mais de 10.000 pacientes tratados com FTD, um aumento nos níveis de creatinina sérica foi observado entre 0,5 e 2 mg/dL, respectivamente, em 2,2% dos pacientes (NELSON, 2007).

O FTD também é um inibidor potente e seletivo do vírus da hepatite B resistente à lamivudina, tanto em pacientes monoinfetados pelo vírus da hepatite B (HBV), quanto em pacientes com coinfecção por HIV-1 e HBV (NELSON, 2007).

Sob essa perspectiva, a atividade antiviral foi examinada contra várias cepas de HIV-1 em linhas de células linfoblastóides, em monócitos/macrófagos primários e em linfócitos de sangue periférico. No mais, a concentração de eficiência (EC_{50}) do tenofovir variou de 0,0 μ M a 8,5 μ M. Cabe ressaltar ainda, que os estudos referentes à associação de tenofovir com ITRNs, ITRNNs e IPs indicaram efeitos aditivos e

sinérgicos. FTD mostrou atividade antiviral contra HIV-1 subtipos A, B, C, D, E, F, G e O e atividade específica contra cepas de HIV- 2 em culturas de células. A concentração do tenofovir no plexo coroide e no líquido cefalorraquidiano indicam que o fármaco pode ter ação no SNC (NELSON, 2007).

Segundo Brasil (2013b), para avaliar a efetividade de penetração no SNC, considera-se um escore baseado nas propriedades químicas dos fármacos, que influenciam sua penetração pela barreira hematoencefálica (por ex., baixa ligação proteica, baixo peso molecular, maior solubilidade lipídica), dados farmacocinéticos (principalmente concentrações no LCR comparadas com concentrações inibitórias para o HIV do tipo selvagem), e, quando disponíveis, dados farmacodinâmicos (impacto na carga viral líquórica e performance neurocognitiva, resultante de estudos clínicos). Ao considerar o escore da efetividade de penetração no SNC, o tenofovir está entre os ITRN com a pior penetração, ou seja, classificado com escore 1. Entre os ITRNs, outros fármacos têm escore maior, como a zidovudina (escore 4), abacavir (escore 3) e didanosina e lamivudina (escore 2). Entre os ITRNNs, outros fármacos também têm escore maior, como a nevirapina (escore 4), efavirenz (escore 3) e etravirina (escore 2).

Ainda mais, segundo Brasil (2013b), a estratégia central do tratamento do distúrbio neurocognitivo associado à infecção pelo HIV (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorder*), embora ainda seja controverso o seu real benefício clínico, é fundamentada neste conceito do escore da efetividade de penetração dos antirretrovirais no SNC (CPE, *CNS penetration effectiveness*), o que foi previamente descrito e tem como objetivo estimar a efetividade combinada dos antirretrovirais no SNC.

4.8 Alterações neuropsicológicas em pacientes com HIV

Conforme Brasil (2013b):

As manifestações são caracterizadas por uma evolução progressiva, variáveis de poucos meses a anos, das esferas cognitiva,

comportamental e motora, características das demências subcorticais. Nas fases iniciais, os sintomas são leves, incluindo déficit de memória, lentidão no processamento mental, perda da capacidade de concentração, apatia e perda de interesse no trabalho e nos hobbies. Nos quadros leves e moderados, os sintomas são mais discretos, e podem permanecer estáveis ou lentamente progressivos durante anos. Com a evolução da doença, os déficits tornam-se mais graves e há maior comprometimento da realização das tarefas da vida diária (BRASIL, 2013b, p. 28).

Distúrbios da marcha, tremor e perda da habilidade motora fina são comuns, geralmente acompanhando os sintomas psiquiátricos. Em estágio avançado da doença, o paciente é incapaz de realizar atividades simples de forma independente e apresenta intensa dificuldade motora, frequentemente acompanhada de mielopatia e neuropatia periférica (BRASIL, 2013b, p. 28).

De início, ressalta-se que as alterações neurológicas são demasiadamente diferentes e qualquer localidade do neuroeixo pode ser afetada pela infecção do HIV. Nesse sentido, o determinante mais relevante de suscetibilidade das alterações neuropsicológicas é o nível de imunossupressão. O diagnóstico diferencial é bastante amplo e inclui etiologias infecciosas, neoplásicas, cerebrovasculares, metabólicas tóxicas, relacionadas com dieta, autoimunes e inerentes ao vírus, como neuropatias, mielopatias e mudanças cognitivas. Além disso, associações de etiologias podem ocorrer no mesmo paciente o que é uma peculiaridade dos imunossuprimidos (WOODS, et al., 2009).

Sendo assim, pacientes com infecção por HIV, e especialmente aqueles com algum grau de comprometimento cognitivo, podem ser hipersensíveis a muitos medicamentos, como neurolépticos, que podem causar parkinsonismo secundário ou síndrome neuroléptica maligna. As deficiências nutricionais podem incluir tiamina, vitamina B12, ácido fólico e glutatona, que por sua vez estão relacionadas às complicações neurocognitivas (SACKTOR et al., 2005).

As intervenções não farmacológicas para tratamento das alterações neurocognitivas incluem condutas ativas e eficazes sobre as comorbidades associadas (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, hepatite C, ansiedade e depressão) e sobre os fatores associados ao estilo de vida (dieta, atividades física, tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas). Essas intervenções também podem minimizar ou evitar a aparição de HAND. Para os casos sintomáticos, se

disponível, a reabilitação cognitiva apresenta benefícios promissórios (BRASIL, 2013b).

4.8.1 Alterações neurocognitivas em pacientes com HIV

O HIV consegue atravessar a barreira hematoencefálica e infectar o SNC. Caso não seja iniciado o tratamento, o vírus segue se multiplicando e pode levar a uma série de complicações neurológicas, entre elas o HAND (HEIKINHEIMO et al., 2015).

O HAND possui três classificações de acordo com o grau de comprometimento do SNC e sua funcionalidade, deficiência neurocognitiva assintomática (ANI), distúrbio neurocognitivo menor (MND) e a demência associada ao HIV (HAD). Inicialmente os efeitos no SNC são imperceptíveis, os pacientes são assintomáticos e levam uma vida normal, apesar do vírus já ter atravessado a barreira hematoencefálica. Ao passar do tempo e com a progressão da doença, alguns sinais já são perceptíveis, incluindo alterações cognitivas do paciente, tais como mudança de comportamento, dificuldade de concentração e atenção (CORDEIRO, 2019).

Segundo Christo (2010):

Os termos Complexo Demência-AIDS, Demência-HIV, encefalopatia pelo HIV e complexo demência associado-HIV ou AIDS são sinônimos. Graus menores de dano cognitivo, motor e funcional, na qual não são suficientes para o diagnóstico de demência é chamado transtorno cognitivo-motor menor associado-HIV e nem sempre pacientes com estes transtornos evoluem para franca demência (CHRISTO, 2010, p. 244).

O termo Complexo Demência associado ao HIV refere-se à constelação de sintomas e sinais cognitivos, motores e comportamentais e é classificado como uma demência “subcortical” conforme estudos de neuroimagem e anátomo-patológicos, portanto tem alguma similaridade

com a demência das doenças de Huntington e Parkinson (CHRISTO, 2010, p. 244).

A característica essencial do Complexo Demência associado ao HIV-1 é o seu comprometimento cognitivo que pode ser acompanhado de disfunção motora, comportamental ou ambas. No entanto, alguns pacientes com alterações cognitivas podem não ter alterações comportamentais e outros podem não ter alterações motoras (CHRISTO, 2010, p. 244).

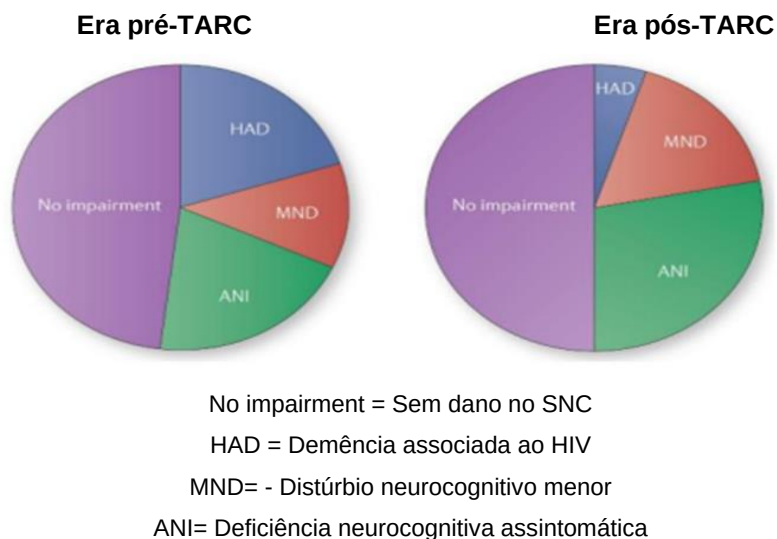
A evolução do quadro para demência associada ao HIV geralmente ocorre na fase tardia da doença. Esta também é conhecida como encefalopatia ou complexo demencial, em que o paciente já tem agravamento dos sintomas. O quadro de demência no HIV provoca alterações na memória devido às alterações anatômicas do encéfalo e tende a ocorrer em pacientes jovens, diferente do que ocorre em outras formas de demência (KOPSTEIN; MOHLMAN, 2020).

Na HAD, o paciente tem dificuldades em nível motor, cognitivo e social. Podem ocorrer alterações na fala, escrita, compreensão, capacidade de tomar decisões e coordenação motora, o que afeta tanto as suas atividades diárias, bem como a sua vida e interação social (TAN; MCARTHUR, 2012).

Com o emprego da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), a partir da amplificação do DNA ou RNA virais encontrados no LCR é possível estabelecer um diagnóstico mais facilmente. Além disso, há possibilidade do auxílio do emprego de exames de neuroimagem e eletroencefalograma que auxiliam a visualização das lesões neurológicas (FILHO; MOREIRA, 2019).

A terapia antirretroviral combinada (TARC) permite com que o índice de progressão das complicações seja menor, como mostrado no gráfico abaixo:

Figura 4. Prevalência dos distúrbios neurocognitivos associados à infecção do HIV antes e após o uso da terapia antirretroviral combinada.



Fonte: Adaptado de (CORDEIRO, 2019).

Antes da era TARC, a forma com maior prevalência era a HAD, ou seja, a complicação mais grave no SNC. Após a inserção da TARC, a incidência de alterações neurológicas não diminuiu, porém a forma mais prevalente não é a mais grave. Essa incidência não diminuiu por uma série de fatores como, o paciente inicia a TARC tardiamente e com isso já tem seu SNC infectado e com complicações, há um alto índice de multiplicação viral e também a neurotoxicidade que os antirretrovirais apresentam (CORDEIRO, 2019).

Em outras palavras, houve uma diminuição nos relatórios sobre a incidência de demência com HAART e subsequente reconstituição imunológica em países desenvolvidos. Porém, deve-se ter cuidado ao interpretar essas informações, pois podem subestimar o impacto atual desta patologia. Existem relatos simultâneos de uma prevalência mais alta e maior incidência de MND em comparação com HAD. Além disso, houve um aumento na proporção de indivíduos com diagnóstico de imunidade melhorada e, de igual modo, um acréscimo na incidência de demência como uma doença definidora de AIDS (WOODS et al., 2009).

A encefalopatia por HIV ainda está presente em aproximadamente 25% dos pacientes com autopsia. Tal taxa não parece ter mudado em razão da HAART. Cabe mencionar que a HAART prolonga a vida e reestrutura a resposta imune a outros patógenos além do HIV, porém não previne a patologia diretamente relacionada ao HIV no cérebro. O que se percebe é uma diminuição na incidência de doenças neurológicas secundárias e primárias. Mesmo assim, a HAD continua a ser a causa mais usual de demência em jovens com menos de 40 anos. Embora sua incidência venha diminuindo, sua prevalência aumentou devido à maior sobrevida de pacientes infectados pelo HIV (WOODS et al., 2009).

Um estudo realizado com pacientes portadores do HIV que possuíam comprometimento neurocognitivo, também relacionado ao HIV, mostrou que além da necessidade da implantação da TARV, se faz necessário o monitoramento para que ocorra utilização de forma correta dos antirretrovirais. Deve-se considerar que muitos pacientes possuem déficits neuropsicológicos que implicam muitas vezes na não adesão ao tratamento farmacológico e até mesmo na sua utilização de forma incorreta, o que é um risco, visto que se trata de um vírus com alto poder de mutação e resistência aos antirretrovirais. Outro fator importante é a adequação dessa terapia farmacológica para cada indivíduo baseado no seu histórico de saúde. Deve-se avaliar se o paciente já iniciou o tratamento farmacológico anteriormente e depois o interrompeu, determinar a sua carga viral, avaliar se possui doenças prévias ou sensibilidade a algum componente da formulação contendo antirretroviral. Desta forma, pode-se inferir em um manejo adequado do paciente, tendo em vista sua melhora na qualidade de vida, com menores complicações futuras, já que muitas delas são irreversíveis (TOZZI et al., 2007).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda existe necessidade de mais estudos sobre os TARVs, na tentativa de minimizar os efeitos da alta taxa de mutação do HIV, assim como prolongar e melhorar a qualidade de vida do paciente. Entretanto, um grande desafio no desenvolvimento de novas terapias para tratar complicações do HIV/AIDS é o delineamento experimental dos protocolos dos estudos clínicos, uma vez que os pacientes encontram-se debilitados e em estado de vulnerabilidade, gerando diversas questões éticas relacionadas à sua participação. Um das questões éticas encontradas é o fornecimento da medicação limitado apenas durante o período de estudo clínico; logo, o voluntário não possui benefício de tratamento completo após a conclusão do estudo. Mesmo assim, ao longo de anos, houve o desenvolvimento de novas terapias e melhoria nas estratégias de tratamento. A utilização do TARC é uma delas, pois combina-se diferentes tipos de TARV, reduzindo a taxa de multiplicação viral e prevenindo as complicações do HIV.

A utilização do FTD no HIV foi discutida nesta revisão, considerando que o fármaco possui características biofarmacêuticas de alta solubilidade e baixa permeabilidade. Esta última característica influencia negativamente na absorção e biodistribuição do fármaco, visto que o FTD permeia pouco a barreira hematoencefálica. Dessa forma, o FTD não deve ser a primeira escolha para tratamento de alterações neurocognitivas. As formulações convencionais, como comprimidos de uso oral, contendo tenofovir podem ter um papel mais importante no TARC, atuando na prevenção destas complicações. Nota-se que quando o tratamento do HIV não é iniciado precocemente, a probabilidade de desencadear complicações neurocognitivas é maior, o que pode levar o paciente ao quadro mais grave, o de demência associada ao HIV.

Sendo assim, conclui-se que há possibilidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas para contornar a baixa permeabilidade do FTD através de membranas biológicas, por exemplo, a partir da incorporação do fármaco em nanocarreadores que promovam seu transporte (*targeting*) para o SNC.

REFERÊNCIAS

- AN, J. et al. Crystal structure analysis of the first discovered stability-enhanced solid state of tenofovir disoproxil free base using single crystal X-ray diffraction. **Molecules**, v. 22, n. 7, p. 1182, 2017.
- ANVISA, Bula dos medicamentos contendo fumarato de tenofovir desoproxila em associação ou não, 2021. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=19858&situacaoRegistro=V>>. Acesso em: 14 out. 2021.
- AVERT. **Un political declaration on HIV/AIDS**. 2013. Disponível em: <http://www.avert.org/unpolitical-declaration-hivAIDS.htm> Acesso em: 08 de novembro de 2021.
- AZANZA, J. R. et al. Tenofovir: Farmacología e interacciones. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v.26, n. 8, p.2-6, 2008.
- BAZZO, G. C. et al. How tenofovir disoproxil fumarate can impact on solubility and dissolution rate of efavirenz? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 570, p. 118597, 2019.
- BERTI, R. C.; SANTOS, D. C. **Importância do controle de qualidade na indústria alimentícia: prováveis medidas para evitar contaminação por resíduos de limpeza em bebida UHT**. Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753), v. 4, n. 1, p. 23-38, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. **Manual técnico para diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde. 2013a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e hepatites virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: Ministério da Saúde. 2013b.
- BRASIL, Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, **Boletim epidemiológico HIV AIDS**, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de DST-A**. Brasília: Ministério da Saúde. 2017a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa Complementar nº 007/2017 - DDAHV/SVS/MS**. 019 ed. Brasília, 2017b. 6 p.
- BRODER, S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 1-18, 2010.
- BRUNTON, L. et al. Goodman & Gilman - **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12 ed. São Paulo: McGraw Hill, 2012, 1821p

CANINI, S. Qualidade de vida de indivíduos com HIV/AIDS: uma revisão de literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 12, n. 6, p. 940-945, 2004.

CHRISTO, P. P. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 242-247, 2010.

COLAÇO, A. D. et al. O cuidado à pessoa que vive com HIV/AIDS na Atenção Primária à Saúde. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 28, 2019.

CONNOR, S. S. **AIDS: social, legal and ethical issues of the third epidemic. In: AIDS: Profile of an epidemic.** Washington: PAHO, 1989. p.141-58.

COOPER, R. D. et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 5, p. 496-505, 2010.

CORDEIRO, M. S. M. Distúrbios neurocognitivos associados à infecção por HIV- Patogénese e perspectivas de tratamento. 2019. Tese de Doutorado.

COFFIN, J. M. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. **Science**, v. 267, n. 5197, p. 483-489, 1995.

ESIRI, M. M.; KENNEDY, P. G. E. Viral disease. In: GRAHAM, D. I. & LANTOS, P. L. **Greenfield's Neuropathology. New York: Arnold**, 1997. V. 2 Cap. 1, p. 1-50.

FILHO, A. M. R. C.; MOREIRA, A. S. S. Meningites e encefalites de etiologia viral. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 3, n. 1, 2019.

FUNG, H.B. et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor for the Treatment of HIV Infection. **Clinical therapeutics**, v.24, n. 10, 2002.

FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA: comprimido revestido. Responsável técnico José Carlos Módolo. Itapira: Laboratório Cristália, 2019. Disponível em: https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/192/Fum_Tenofovir_Desop_Bula_Profissional.pdf. Acesso em: 10 set. 2021.

GALVÃO, J., 2000. AIDS no Brasil: A Agenda de Construção de uma Epidemia. Rio de Janeiro: **Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS/São Paulo: Editora** 34.

GRECO, D. B. A epidemia da AIDS: Impacto social, científico, econômico e perspectivas. **Estudos avançados**, v. 22, p. 73-94, 2008.

HALLAL, R. et al. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. **Revista Tempo Actas em Saúde Coletiva**, Brasília, NESP, v.2, n.2, 2010.

HEIKINHEIMO T., POUTIAINEN E., SALONEN O., ELOVAARA I., RISTOLA M. Three-decade neurological and neurocognitive follow-up of HIV-1-infected patients on best-available antiretroviral therapy in Finland. **BMJ Open**. 2015; 5: 1-7.

KEARNEY, B.P. et al. Tenofovir disoproxil fumarate clinical pharmacology and pharmacokinetics. **Clinical Pharmacokinetics**, 43, 595-612, 2004.

KOPSTEIN, M.; MOHLMAN, D. J. HIV-1 encephalopathy and AIDS dementia complex. **StatPearls [Internet]**, 2020.

LUFT, L. M.; GILL, M. J; CHURCH, D. L. HIV-1 viral diversity and its implications for viral load testing: review of current platforms. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 10, p. e661-e670, 2011.

LURIE, P.; GRECO, D. B. US exceptionalism comes to research ethics. **The Lancet**, v. 26, p.1117-1119, 2006.

MCCONVILLE, C. et al. Preformulation and development of a once-daily sustained-release tenofovir vaginal tablet containing a single excipient. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 6, 2013.

MELO, Ladjane Santos Wolmer. **Características dos pacientes que evoluíram para óbito, em oito anos de terapia anti-retroviral potente, no Recife – Brasil**. 2007. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

NELSON, M. R. et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. **AIDS**. v.21, p.1273- 1281, 2007.

OH, G.; KIM, J.; PARK, Y. Development of stabilized tenofovir disoproxil tablet: degradation profile, stabilization, and bioequivalence in beagle dogs. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v.44, n. 5, p.757- 766, 2018.

PALÁCIO, M. B.; DE CASTRO F.DE SOUZA, L. B. O cuidado em HIV/AIDS e a atenção primária em saúde: possibilidades de integração da assistência. **Psico**, v. 43, n. 3, 2012.

PATIL, S.; KADAM, C.; POKHARKAR, V. QbD based approach for optimization of Tenofovir disoproxil fumarate loaded liquid crystal precursor with improved permeability. **Journal of Advanced Research**, v. 8, n. 6, p. 607-616, 2017.

SACKTOR, N.C. et al. The international hiv dementia scale: A new rapid screening test for HIV dementia. **AIDS**, v. 19, p. 1367-1374, 2005.

SANTOS, G. Monitoramento imunológico na história da infecção pelo HIV-1. 2019.

SOUZA, M. C. M. R; FREITAS, M. I. F. Aconselhamento em HIV/AIDS: representações dos profissionais que atuam na atenção primária à saúde. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 16, n. 1, p. 18-24, 2012.

TOZZI, V. et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 45, n. 2, p. 174-182, 2007.

TAN, I. L.; MCARTHUR, J.C. HIV-Associated neurological disorders. **CNS Drugs**, v. 26, n. 2, p. 123-134, 2012.

UNAIDS.: AIDS by the numbers. **Report on the global AIDS epidemic 2016**. Geneva. 2016

UNAIDS. Enfrentando desigualdades – Aprendizado dos 40 anos de AIDS para respostas à pandemia. **Relatório Global UNAIDS 2021**. 2021

UNAIDS. **Folha de dados**. 2021

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION et al. **Clinical pharmacology and biopharmaceutics review**. Application number: 022577orig1s000. 2021

WOODS, S. *et.al*. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. **Neuropsychology Review**, 19(2), 152-168, 2009.

XIAO, Y. *et al*. Predicting the HIV/AIDS epidemic and measuring the effect of mobility in mainland China. **Journal of Theoretical Biology**, v. 317, p. 271-285, 2013.

ZHANG, T.; STURGIS, T.F.; YOUAN, B.B.C. pH-responsive nanoparticles releasing tenofovir intended for the prevention of HIV transmission. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, n. 3, p. 526-536, 2011.

ZIDAN, A. S. et al. Formulation and transport properties of tenofovir loaded liposomes through Caco-2 cell model. **Journal of Liposome Research**, v. 23, n. 4, p. 318-326, 2013.