

AVANÇOS NA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DO HIV/AIDS: o uso de um medicamento de dose fixa combinada contendo Tenofovir, Emtricitabina e Efavirens.

Luiz Cláudio Oliveira Alves de Souza¹

RESUMO

O presente artigo tem como objetivo mensurar e analisar as publicações mundiais sobre o uso de uma dose fixa combinada contendo EFZ + TDF + FTC de nome comercial ATRIPLA. Desde o ano de 2006 é licenciado o uso do ATRIPLA, em alguns países, mas só no ano de 2015 se iniciou a distribuição de um medicamento de dose fixa combinada genérico ao ATRIPLA no Brasil. O artigo trata de uma revisão de literatura dos últimos 10 anos sobre o tema citado, onde se foi analisado 13 artigos que se fizeram pertinentes para a realização da pesquisa. É possível perceber que o uso do ATRIPLA pelo mundo é de grande valia para as pessoas que vivem com o vírus HIV, pois é seguro e aumenta a aderência dos usuários a terapia.

PALAVRAS-CHAVE: HIV-1. Dose fixa combinada. SIDA.

ABSTRACT

The main goal of the present article is to measure and analyze worldwide publications on the use of a combined fixed dose containing EFZ + TDF + FTC under the tradename ATRIPLA. Since 2006, ATRIPLA has been licensed in some countries, but it was only in 2015 that a fixed combination drug similar to ATRIPLA was started in Brazil. The article deals with a literature review of the last 10 years on the subject cited, where we analyzed 13 articles that became pertinent to the research. It is possible to realize that the use of ATRIPLA throughout the world is of great value to people living with HIV because it is safe and increases the adherence of users to therapy.

KEY WORDS: HIV-1. Fixed dose combined. AIDS.

¹Acadêmico do curso de Farmácia da Nova Faculdade – e-mail: luigti@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é provocada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Ao entrar no organismo humano, o HIV atuará no interior das células imunitárias que auxiliam na defesa do organismo, sendo a célula mais atingida pelo vírus a CD4+ (SANTOS, *et. al.*, 2012).

O vírus do HIV pertence a família dos retrovírus, é envelopado e linfotrópico de células-T humanas, pertencente ao subgrupo dos lentivírus que são responsáveis por infecções “lentas” com longo período de incubação (LEVINSON, 2010, p. 325).

O genoma do HIV consiste em duas moléculas de RNA de fita dupla simples, polarizadas positivamente e idênticas. O RNA genômico possui seis genes regulatórios, sendo dois desses (*tat* e *env*) necessários para sua replicação e regulação e os demais genes (*nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*) são considerados como acessórios (LEVINSON, 2010, p. 325).

Para que o vírus consiga se replicar no organismo ele precisa instalar-se no interior das células, utilizando assim o material genético da célula infectada para se replicar, acoplando a sua fita de DNA criada com o auxílio da transcriptase reversa que é uma enzima capaz de transformar o RNA viral em DNA viral, assim acoplando esse DNA viral ao DNA da célula infectada, dessa forma forçando a mesma a replicar o vírus HIV no organismo (GONÇALVES, *et. al.* 2006)

Preferencialmente o vírus infecta e mata linfócitos CD4+ auxiliares, podendo atacar também macrófagos, ocasionando a perda da imunidade mediada por células, aumentando, desta forma, a predisposição do hospedeiro à doenças oportunistas como a tuberculose, candidíase, toxoplasmose, entre outras (LEVINSON, 2010, p. 325; ROITT, 2011).

A pandemia do HIV iniciou-se na década de 80 nos Estados Unidos da América (EUA) a partir do diagnóstico de vários homossexuais com “Sarcoma de kaposi”, pneumonia originada por *Pneumocystis carinii* e comprometimento imunológico tornando-se uma doença de grande impacto para saúde pública mundial (ROCHA, *et. al.*, 2011).

De acordo com relatórios do Programa das Nações Unidas Para o Combate à

AIDS (UNAIDS), em 2016 existiam um total de 36,7 milhões de pessoas vivendo com o vírus HIV, do qual 34,5 milhões eram pessoas adultas. É contabilizado um total de 18 milhões de novas infecções e em média 1 milhão de óbitos relacionados à AIDS por ano, desta maneira foram criadas metas pela Organização da Nações Unidas (ONU) a serem atingidas até o ano de 2020 para redução do número de novas infecções pelo vírus HIV, denominada 90-90-90 (UNAIDS, 2015, UNAIDS, 2016)

O perfil epidemiológico do HIV vem mudando nos tempos modernos, uma vez que nos anos 80 os maiores índices de casos eram concentrados em homossexuais do sexo masculino, receptores de sangue e hemoderivados. Atualmente apenas 12% dos casos são diagnosticados em homossexuais (UNAIDS, 2016).

O primeiro medicamento para tratar a infecção pelo vírus HIV foi o Zidovudina (ZDV), descoberto em 1987. No ano de 1996 foi implementado o uso da terapia antirretroviral de grande potência (HAART), que busca inibir a replicação do HIV, proporcionando redução do RNA viral, ampliando os níveis de CD4+, que são as células alvo do HIV, que, por sua vez, aumentarão o tempo de sobrevivência do paciente portador de HIV/AIDS (FERREIRA, *et. al.* 2012).

Para que a HAART tenha êxito é necessário a combinação de, pelo menos, três antirretrovirais, sendo necessário o uso de dois medicamentos de classes farmacológicas diferentes (PCTD, 2017).

Desde o primeiro fármaco licenciado para uso no tratamento do HIV, já estão disponíveis no Brasil 20 medicamentos antirretrovirais (ARVs), divididos em 6 classes farmacológicas: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN), Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN), Inibidores de Protease (IP), Inibidores de Fusão (IF), Inibidores da Integrase (II) e Inibidores de Entrada (IE), além de duas formulações de dose fixa combinada (PCTD, 2017).

Como medida para maior adesão ao tratamento medicamentoso do HIV/AIDS foi implementado medicamentos de dose fixa combinada (DFC) que são formulações com mais de um princípio ativo (PA) e em doses preestabelecidas, que diminuirão a quantidade de comprimido/dia utilizada pelos pacientes mas não diminuirá o mínimo de PA para se ter uma terapia que seja ativa, assim, mantendo a

origem da HAART, uma vez que é possível formular um comprimido com vários PA (ROCHA, *et. al.*, 2011).

O trabalho tem como objetivo discutir e analisar as publicações realizadas no período de 2008 a 2017 sobre medicamentos de DFC contendo os seguintes princípios ativos em sua composição: Tenofovir, Emtricitabina e Efavirens.

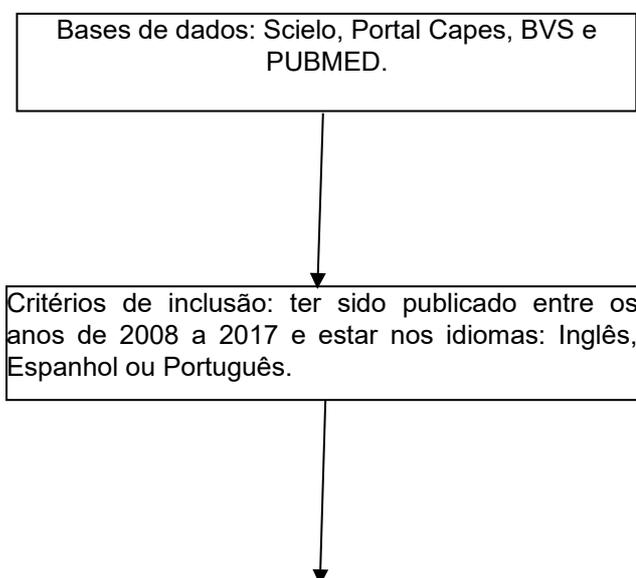
2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura cuja coleta de dados foi realizada em bases eletrônicas de dados, como o site *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), PUBMED, Portal Capes e Biblioteca virtual de Saúde (BVS). A pesquisa foi alcançada utilizando-se os seguintes descritores: “dose fixa combinada”, “HIV-1” e “SIDA”.

Os artigos foram selecionados através dos seguintes critérios de inclusão: textos completos disponíveis que estivessem nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados nos últimos dez anos (2008-2017) e em formato de artigos eletrônicos.

Foram aplicados critérios de exclusão por meio da análise dos títulos, resumos e artigos de revisão, sendo selecionados 23 artigos que continham os requisitos desejados para uma análise mais refinada, sendo utilizados para a pesquisa um total de 13 artigos. A Figura 1 mostra a representação do esquema de seleção.



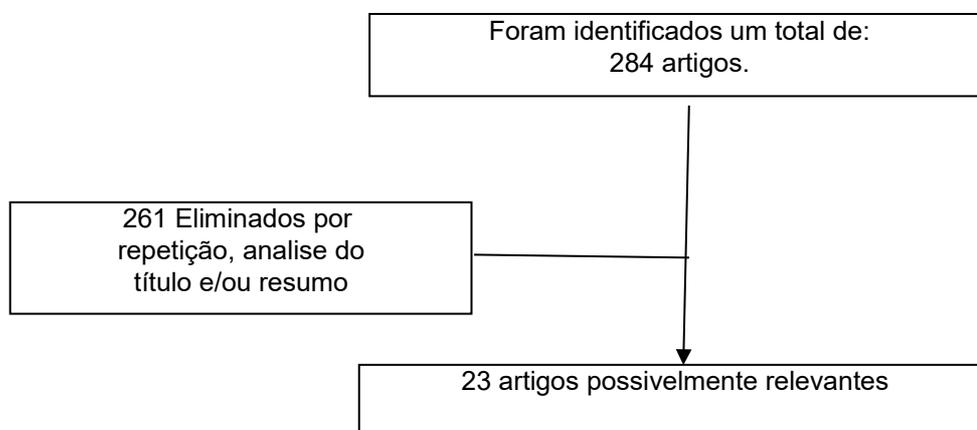


Figura 1 – Esquema de seleção de artigos

Fonte: Elaborado pelo autor

2.2 Resultados

No quadro 1 foi especificado o número de artigos encontrados nas respectivas bases de dados através dos descritores utilizados na busca.

Bases de dados	Número de artigos utilizados
Scielo	0
BVS	18
Portal Capes	131
PUBMED	135

Quadro 1 - Número de artigos encontrados nas bases de dados utilizados como referências e artigos utilizados.

Fonte: Elaborado pelo autor

Através do método utilizado para seleção dos artigos, foram analisados os 13 seguintes trabalhos, conforme listados em ordem cronológica no Quadro 2.

Autores	Título	Ano
FENG, J. Y. <i>et. al.</i>	The triple combination of tenofovir, emtricitabine and efavirenz shows synergistic anti-HIV-1 activity in vitro: a mechanism of action study	2009

Horberg, M. A.; Klein, D.B.	An update on the use of Atripla® in the treatment of HIV in the United States	2010
BECK, E. J., <i>et. al.</i>	Lower Healthcare Costs Associated with the Use of a Single-Pill ARV Regimen in the UK, 2004–2008	2012
LAMORDE, L., <i>et. al.</i>	Effect of Food on the Steady-State Pharmacokinetics of Tenofovir and Emtricitabine plus Efavirenz in Ugandan Adults	2012
SCOURFIELD, A., <i>et. al.</i>	Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals	2012
JUDAY, T., <i>et. al.</i>	Cost-effectiveness of the once-daily efavirenz/emtricitabine/tenofovir tablet compared with the once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir tablet as first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the US	2013
BEHRENS, <i>et. al.</i>	Rilpivirine Versus Efavirenz with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naïve HIV-1–Infected Patients with HIV-1 RNA $\leq 100,000$ Copies/mL: Week 96 Pooled ECHO/THRIVE Subanalysis	2014
BLANCO, J. L., <i>et. al.</i>	Lower prevalence of drug resistance mutations at first-line virological failure to first-line therapy with atripla vs. tenofovir emtricitabine/lamivudine efavirenz administered on a multiple tablet therapy.	2014
MOCROFT, A., <i>et. al.</i>	A survey of ATRIPLA use in clinical practice as first-line therapy in HIV-positive persons in Europe	2014
ROMO, F. T, <i>et. al.</i>	Renal and Metabolic Toxicities Following Initiation of HIV-1 Treatment Regimen in a Diverse, Multinational Setting: A Focused Safety Analysis of ACTG PEARLS (A5175).	2014
GALLIEN, S., <i>et. al.</i>	Safety and efficacy of coformulated	2015

	efavirenz/emtricitabine/tenofovir single-tablet regimen in treatment-naive patients infected with HIV-1: Atripla® in Naive Patients Infected With HIV	
TRUONG, W. R., <i>et al.</i>	Once-Daily, Single-Tablet Regimens For the Treatment of HIV-1 Infection	2015
SWEET, E. D., <i>et al.</i>	Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple-Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States	2016

Quadro 2 – Artigos selecionados com respectivos autores e ano de publicação.

Fonte: Elaborado pelo autor

2.3 Discussão

No ano de 2014 foram lançadas metas a serem alcançadas globalmente, conhecidas como 90-90-90, que buscam acelerar o processo na resposta ao HIV até o ano de 2020. Estas metas visam atingir, até o ano de 2020, 90% de todas as pessoas vivendo com HIV serão cientes de sua sorologia positiva para o vírus, 90% das pessoas diagnosticadas receberão terapia antirretroviral ininterrupta e 90% das pessoas em tratamento deverão apresentar supressão virológica. (UNAIDS, 2015)

O relatório mostra que, em 2016, no Brasil mais de dois terços (70%) das pessoas vivendo com HIV conhecem seu estado sorológico positivo. Das pessoas diagnosticadas HIV positivas, 77% têm acesso ao tratamento, e das pessoas com acesso ao tratamento, 82% têm carga viral indetectável, protegendo sua saúde e ajudando a prevenir a transmissão do vírus. (UNAIDS, 2015).

O Brasil tem tido grande visibilidade mundial na luta contra o HIV/AIDS, uma vez que disponibiliza de forma gratuita todos os ARVs disponíveis no país para o tratamento de pessoas que vivem com o vírus HIV, sendo disponibilizados desde esquemas básicos de tratamento até esquemas de resgate que podem onerar de forma significativa os cofres públicos (ROMEY, *et al.* 2012).

No quadro 3, iremos expor todos os ARVs disponíveis para o tratamento do HIV/AIDS e suas respectivas classes farmacológicas.

Classes Farmacológicas	Medicamentos
Inibidores de Entrada	<ul style="list-style-type: none"> ● Maraviroc (MRV).
Inibidores de Fusão	<ul style="list-style-type: none"> ● Enfuvirtida (T20).
Inibidores da Integrase	<ul style="list-style-type: none"> ● Dolutegravir (DTG); ● Raltegravir (RAL).
Inibidores de Protease	<ul style="list-style-type: none"> ● Atazanavir (ATV); ● Darunavir (DRV); ● Fosampranavir (FPV); ● Lopinavir (LPV); ● Nelfiravir (NFV); ● Ritonavir (RTV); ● Saquinavir (SQN); ● Tipranavir (TPV).
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	<ul style="list-style-type: none"> ● Abacavir (ABC); ● Didasonida (DDL); ● Lamivudina (3TC); ● Tenofovir (TDF); ● Zidovudina (AZT).
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	<ul style="list-style-type: none"> ● Efavirenz (EFZ); ● Nevirapina (NVP); ● Etravirina (ETR).

Quadro 4 – ARVs e suas respectivas classes farmacológicas

Fonte: Adaptado PCDT, 2017.

O esquema de DFC contendo Efavirenz (EFZ), Emtricitabina (FTC) e Tenofovir (TDF) pode ser encontrado, de forma comercial, através do nome ATRIPLA, apresentando em sua formulação um composto de dois grupos farmacológicos: a) inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) e b) inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) (FERREIRA, *et. al.* 2010; SCOURFIELD, *et. al.* 2012; JUDAY, *et. al.* 2013).

O primeiro grupo farmacológico é representado pelos fármacos FTC e TDF, que atua sobre a enzima da transcriptase reversa tornando defeituosa a cadeia de DNA que o vírus HIV cria dentro das células de defesa, assim, inibindo a reprodução do vírus. O segundo grupo representado pelo EFZ atua sobre a enzima transcriptase reversa bloqueando diretamente sua ação e a multiplicação do vírus (FERREIRA, *et. al.* 2010; SCOURFIELD, *et. al.* 2012; JUDAY, *et. al.* 2013).

No quadro 4 é mostrado as reações adversas mais comuns em pacientes que utilizam a DFC de EFZ+TDF+FTC.

Medicamentos	Reações adversas
TDF	<ul style="list-style-type: none"> ● Erupção cutânea; ● Dor de cabeça; ● Dor; ● Diarreia; ● Depressão; ● Fraqueza; ● Alterações renais; ● Náuseas.
FTC	<ul style="list-style-type: none"> ● Diarreia; ● dor abdominal; ● Náuseas; ● Vômitos; ● Cefaléia; ● Insônia; ● Indisposição; ● Febre.
EFZ	<ul style="list-style-type: none"> ● Erupção cutânea; ● Alteração do colesterol; ● Tontura; ● Insônia; ● Sonolência; ● Dificuldade de concentração; ● Padrão anormal de sonhos.

Quadro 4 – Reações adversas relacionadas aos medicamentos

Fonte: Adaptado CANALE, 2014; MEDEIROS, *et. al.*, 2013; COOPER, *et. al.*, 2010; TESTA, *et. al.*, 2009.

No Brasil é utilizado uma formulação diferente de DFC que é composta pelas mesmas classes farmacológicas, porém com um representante diferente, sendo acrescentado no lugar da FTC a 3TC. Esta mesma forma é tida como genérica nos EUA. (PCDT, 2017; JUDAY, *et. al.* 2013; SWEET, *et. al.* 2016).

O esquema de DFC no Brasil possui a seguinte composição: 300 mg de TDF + 300 mg de 3TC + 600 mg de EFZ (PCDT, 2017).

No quadro 5 mostramos as principais reações adversas ao uso da lamivudina, um dos princípios ativos da DFC distribuída no Brasil.

Medicamentos	Reações adversas
3TC	<ul style="list-style-type: none"> ● Indisposição; ● Fadiga; ● Dor abdominal; ● Erupção cutânea; ● Alopecia; ● Desordens musculares; ● Cefaléia; ● Náusea; ● Vômito; ● Diarréia; ● Febre.

Quadro 5– Reações adversas relacionadas ao 3TC

Fonte: Adaptado SOUZA, STORPIRTIS, 2004.

Cada comprimido de ATRIPLA é constituído por uma DFC de 200 mg de FTC, 300 mg de TDF e 600 mg de EFZ. Sua administração é de via oral sendo considerado bioequivalente aos mesmos medicamentos em esquemas separados de tratamento. O medicamento não pode ser utilizado em mulheres grávidas ou em idade fértil, uma vez que um dos compostos, o EFZ, possui potencial teratogênico (HORBERG, KLEIN, 2010; TRUONG, *et. al.* 2015).

Foram comparados pacientes em uso do ATRIPLA com aqueles que utilizaram de seus componentes separadamente, sendo percebido que a DFC apresentou maior segurança e eficácia contra mutações de resistência aos medicamentos, mas em comparação entre os esquemas de RPV + FTC/TDF e EFZ + FTC/TDF, foi percebido que o esquema contendo rilpivirina (RPV) apresentou menores índices de reações adversas (BLANCO, *et. al.* 2014; BEHRENS, *et. al.* 2014).

Em estudo *in vitro* sobre o uso do ATRIPLA, foi indicado que a DFC inibe sinergicamente a replicação do vírus HIV em cultura de células inibindo também sinergicamente a síntese de DNA que é, por sua vez, catalisado pela transcriptase reversa (RT) HIV-1 em ensaios bioquímicos (FENG, *et. al.* 2009; HORBERG, KLEIN, 2010).

A DFC de EFZ + TDF + FTC pode ser administrada junto com alimentos (Lamorde *et. al.*, 2012). Porém, uma vez que o EFZ em índices plasmáticos maiores que 4.000 ng/mL aumenta a frequência à toxicidade no sistema nervoso central (SNC), em pacientes que apresentam toxicidade no SNC é necessário o seu uso sem alimentos (LAMORDE *et. al.*, 2012; MOCROFT, *et. al.* 2014).

De acordo com Scourfield, U. *et. al.* (2012), em média, um quinto de todos os pacientes que tomam o ATRIPLA apresentam toxicidade no SNC, apresentando como reação adversa ao seu uso insônia, pesadelos ou sonhos realistas e depressão.

Alguns estudos relatam que em pacientes com idade avançada e baixa *clearance* de creatinina, foram identificadas alterações renais após o uso da DFC contendo TDF (SCOURFIELD, *et. al.* 2012; ROMO, *et. al.* 2014; TRUONG, *et. al.* 2015).

Em comparação de doses de ZDV / 3TC + EFZ e TDF + FTC + EFV é mostrado que o esquema contendo TDF apresentou segurança metabólica superior ao esquema contendo ZDV, e em comparação a RPV + FTC/TDF e EFZ + FTC/TDF o esquema com RPV apresentou menos anomalias lipídicas (BEHRENS, *et. al.* 2014; ROMO, *et. al.* 2014). Em estudo realizado por Romo *et. al.* (2014), o esquema com TDF apresenta melhor custo benefício em relação aos esquemas contendo ZDV.

Nos EUA foi utilizada uma forma genérica do ATRIPLA para redução de custos e melhor adesão ao tratamento por pessoas vivendo com HIV/AIDS. Estima-se que cerca de 95% das pessoas em uso são altamente aderentes à terapia. O esquema genérico é constituído por doses fixas e combinadas do EFZ + TDF + 3TC, sendo o mesmo esquema utilizado no Brasil como DFC (SWEET, *et. al.* 2016, PCDT, 2017). Beck, *et. al.* (2012) ressalta que os pacientes em uso de DFC economizam mais que os pacientes que tomam seus princípios ativos separadamente.

Em estudo realizado no Reino Unido foi possível perceber que o ATRIPLA reduziu a carga viral (CV) dos pacientes de forma significativa, apresentando baixo índice de falha terapêutica em tratamento dos seis aos doze meses. (BECK, *et. al.*

2012)

Gallien, *et. al.* (2015) comparou o ATRIPLA a um comprimido de TRUVADA (FTC/TDF) + EFZ, apresentando na pesquisa resultados semelhantes em biodisponibilidade, sendo a maior diferença entre os dois esquemas a maior adesão ao tratamento os pacientes que usaram o ATRIPLA.

Em pesquisa realizada em 96 clínicas distribuídas entre países europeus, na Argentina e em Israel, executada de forma transversal, via Internet, teve como intuito analisar o uso do ATRIPLA ou de seus componentes como terapia de primeira escolha. A referida pesquisa indica ainda, de acordo com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), que o ATRIPLA deveria ser utilizado em pessoas com carga viral < 50 cópias/mL há mais de 3 meses consecutivos. Foi evidenciado também que mesmo contra as diretrizes da EMA, 37,5% das clínicas participantes utilizaram o ATRIPLA ou seus compostos como primeira escolha de terapia (MOCROFT, *et. al.* 2014).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível perceber uma escassez de estudos que falam sobre o uso da DFC contendo TDF + EFZ + FTC. A maioria dos artigos publicados sobre medicamentos de DFC baseia-se em dois princípios ativos, como por exemplo o TDF / FTC mais um outro medicamento (como a EFZ), ou de outras formulações de DFC com três princípios ativos, como a contendo 3TC + EFZ + TDF.

Não foram encontrados artigos de pesquisas brasileiras que cumprissem os requisitos da pesquisa, uma vez que o esquema de DFC utilizado no país é de formulação diferente a do estudo. Um ponto a ser levantado também é o pouco tempo de implementação de uma DFC para o tratamento do HIV/AIDS no país.

A DFC em estudo demonstrou-se um esquema terapêutico benéfico aos pacientes, pois que aumentou de forma significativa a adesão a HAART, uma vez que os pacientes consumirão um único comprimido diário contendo os 3 princípios

ativos necessários para controlar sua CV e aumentar sua defesa mediada por células, assim aumentando seu tempo de vida.

A DFC também se mostrou segura e bioequivalente ao esquema de doses unitárias dos mesmos princípios ativos, sendo possível seu uso em pacientes virgens de tratamento.

Para que a meta 90-90-90 seja alcançada é necessário uma grande conscientização da população mundial sobre as implicações do HIV para sua saúde física e mental, e a quebra do preconceito gerado pelas pessoas sobre a infecção e melhor aceitação de sua sorologia e adesão ao tratamento, dessa forma a meta não terá grandes chances de ser alcançada até o ano de 2020.

REFERÊNCIAS

- BECK, E. J., MANDALIA, S., SANGHA, R., YOULE, M., BRETTE, R., GOMPELS, M., JOHNSON, M., POZNIAK, A., SCHWENK, A., TAYLOR, S., WALSH, J. WILKINS, E., WILLIAMS, I., GAZZARD, B., **Lower Healthcare Costs Associated with the Use of a Single-Pill ARV Regimen in the UK, 2004–2008**. PLoS ONE. v. 7. p. 1-10. 2012.
- BEHRENS, G., RIJNDERS, B., NELSON, M., ORKIN, C., COHEN, C., MILLS, A., ELION, R. A., VANVEGGEL, S., STEVENS, M., RIMSKY, L., THORPE, D., BOSSE, M., WHITE, L., ZHONG, L., MORIN, J. D., CHUCK, S. K., **Rilpivirine Versus Efavirenz with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients with HIV-1 RNA \leq 100,000 Copies/mL: Week 96 Pooled ECHO/THRIVE Subanalysis**. AIDS Patient Care and STDs, v.28, p. 168-175, 2014.
- BLANCO, J. L., MONTANER, J. S., MARCONI, V. C., SANTORO, M. M., CAMPOS-LOZA, A. E., SHAFER, R. W., PAREDES, R., HARRIGAN, R., NGUYEN, M. L., PERNO, C. F., GONZALEZ-HERNANDES, L. A., GATELL, J. M., **Lower prevalence of drug resistance mutations at first-line virological failure to first-line therapy with atripla vs. tenofovir+emtricitabine/lamivudine+efavirenz administered on a multiple tablet therapy**, AIDS, v. 17, p. 13-28, 2014.
- BRASIL – Ministério da Saúde, **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**, Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>, acessado em 08 de setembro de 2017.
- CANALE, Daniele. **Mecanismos de lesão renal em ratos com deficiência de vitamina D submetidos ao tratamento com Tenofovir**, Tese (Doutorado em Nefrologia), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- COOPER, R. D., WIEBE, N., SMITH, N., KEISE, P., NAICKER, S., TONELLI, M., **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.
- FENG, J. Y., LY, J. K., MYRICK, F., GOODMAN, D., WHITE, K. L., SVAROVSKAIA, E. S., BORROTO-ESODA, K., MILLER, M. D., **The triple combination of tenofovir, emtricitabine and efavirenz shows synergistic anti-HIV-1 activity in vitro: a mechanism of action study**, Retrovirology, v. 6, p. 1-16, 2009.
- FERREIRA, B. E., OLIVEIRA, I. M., PANIAGO, A. M. M., **Qualidade de vida de portadores de HIV/AIDS e sua relação com linfócitos CD4+, carga viral e tempo**

de diagnóstico, Revista Brasileira de Epidemiologia, Rio de Janeiro, v. 15, p. 75-84, 2012.

FERREIRA, R. C. S., RIFFEL, A., SANT'ANA, A. E. G, **HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas**, Química Nova, v. 33, n. 8, São Paulo, p. 1743-1755, 2010.

GALLIEN, S., FLANDRE, P., NGUYEN, N., CASTRO, N., MOLINA, J. M., DELAUGERRE, C., **Safety and efficacy of coformulated efavirenz/emtricitabine/tenofovir single-tablet regimen in treatment-naive patients infected with HIV-1**, Journal of Medical Virology, v. 87, p. 187-191, 2015.

GONÇALVES, R. S. B., FERREIRA, M. L., VENTURA, M. T., PERALTA, M. A., DE SOUZA, M. V. N., **Triterpenos como Inibidores de Fusão: Uma Nova Estratégia no Cmbate ao Vírus HIV**, Revista Fitos, v. 2, n. 3, p. 74-81, 2006.

HORBERG, M. A.; Klein, D.B. **An update on the use of Atripla® in the treatment of HIV in the United States. HIV / AIDS**. Auckland, NZ. V2. p. 135-140. 2010.

JUDAY, T.; CORRELL, T., ANENE, A., BRODER, M. S., ORTENDAHL, J., BENTLEY, T., **Cost-effectiveness of the once-daily efavirenz/emtricitabine/tenofovir tablet compared with the once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir tablet as first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the US**, Clinico Economics and Outcomes Research, Estados Unidos das Américas – USA, v. 5, p. 437-445, 2013.

LAMORDE, L., KIBWIKI-BYAKIKA, P., TAMALE, W. S., KIWEEWA, F., RYAN, M., AMARA, A., TIJA, J., BACKK, D., KHOO, S., BOFFITO, M., KITYO, C., MERRY, C., **Effect of Food on the Steady-State Pharmacokinetics of Tenofovir and Emtricitabine plus Efavirenz in Ugandan Adults**. AIDS Research and Treatment. v. 2012, p. 1-6, 2012.

LEVINSON, W, **Microbiologia médica e imunologia**, 10 edição, Port: Artmed, 2010, 663 p.

MEDEIROS, C. C. L., WYZYKOWSKI, M, A, F., FRIZZO, M, N., ZIMERMANN, C., COMPARSI, B., **Alterações Laboratoriais Decorrentes ao Tratamento Antirretroviral em Pacientes HIV Positivos**, Revista Saúde Integrada, v. 6, n. 11-12, p. 161-175, 2013.

MOCROFT, A., REISS, P., RAKHMANOVA, A., BANHEGYI, D., PHILLIPS, A. N., RISTOLA, M., LUNDGREN, J. D., GRARUP, J., KIRK, O., **A survey of ATRIPLA use in clinical practice as first-line therapy in HIV-positive persons in Europe**, Infection, Berlin, v. 42, n. 4. p. 757-762, 2014.

Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), **Estatística**, 2016, disponível em: <<http://unaid.org.br/estatisticas/>>, acessado em 08 de

setembro de 2017.

Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), **90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS**, 2015, disponível em: <http://unaids.org.br/wp-content/uploads/2015/11/2015_11_20_UNAIDS_TRATAMENTO_META_PT_v4_GB.pdf>, acessado em 24 de outubro de 2017.

ROCHA, G. M., MACHADO, C. J., ACURCIO, F. A., GUIMARÃES, M. D. C., **Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge**, Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 67-6878, 2011.

ROITT, I. M., RABSON, A, **Imunologia básica**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, 182 p.

ROMEU, G. A., TAVARES, M. M., CARMO, C. P., MAGALHÃES, K. N., NOBRE, A. C., MATOS, V. C., **Avaliação da adesão a terapia antirretroviral de pacientes portadores de HIV**. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, São Paulo, v.3, n.1, p. 37-41, 2012.

ROMO, F. T., SMEATON, L. M., CAMPBELL, T. B., RIVIERE, C., MNGQIBISA, R., NYIRENDA, M., SUPPARATPINYO, K., KUMARASAMY, N., HAKI, J. C., FLANIGAN, T. P., **Renal and Metabolic Toxicities Following Initiation of HIV-1 Treatment Regimen in a Diverse, Multinational Setting: A Focused Safety Analysis of ACTG PEARLS (A5175)**, HIV clinical trials, v. 15, p. 246-260, 2014.

SANTOS, A. T. O., ALMEIDA, T. A., BISPO, T. C. F., CARDOSO, A. C. C., **Novos Avanços Relacionados ao HIV/AIDS**, Revista Enfermagem Contemporânea, Salvador, v. 1, p. 80-112, 2012.

SCOURFIELD, A., ZHENG, J., CHINTHAPALLO, S., WATERS, L. MARTINM T., MANDALIA, S., NELSON, M., **Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals**, AIDS, v. 26, p. 1399-1401, 2012.

SOUZA, J., STORPIRTIS, S., **Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina**, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 40, n. 1, p. 2125-2132, 2004.

SWEET, E. D., ALTICE, F. L., COHEN, C. J., VANDEWALLE, B., **Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple-Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States**. PLoS ONE. v. 11. p. 10-15. 2016.

TESTA, E. C., SILVEIRA, E. C. S. A., GUARALDO, L., BRASIL, P. E. A. A., TEIXEIRA, J. L., AVELAR, K. E. S., MORAES, S. R., PINHEIRO, R. O., SILVA, G. M. S., **Análise das Reações Adversas ao Efavirenz em Pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ**, Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro v. 90, p. 81-85, 2009.

TRUONG, W. R., SCHAFER, J. J., SHORT, W. R., **Once-Daily, Single-Tablet Regimens For the Treatment HIV-1**. Infection. Farmácia e Terapêutica . v.40 (1). p. 44-55. 2015.