

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 08/08/2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CÂMPUS DE ARARAQUARA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Farmacocinética do efavirenz em coelhos: estudo comparativo do insumo farmacêutico ativo e dispersão sólida polimérica

Jonata Augusto de Oliveira

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosângela Gonçalves Peccinini

Araraquara-SP
2018



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CÂMPUS DE ARARAQUARA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Jonata Augusto de Oliveira

**Farmacocinética do efavirenz em coelhos: estudo comparativo do
insumo farmacêutico ativo e dispersão sólida polimérica**

Prof^a. Dr^a. Rosângela Gonçalves Peccinini

Araraquara-SP

2018



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Jonata Augusto de Oliveira

**Farmacocinética do efavirenz em coelhos: estudo comparativo do
insumo farmacêutico ativo e dispersão sólida polimérica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Prof^a. Dr^a. Rosângela Gonçalves Peccinini

Araraquara-SP

2018

Ficha Catalográfica

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

- O149f** Oliveira, Jonata Augusto de
Farmacocinética do efavirenz em coelhos: estudo comparativo do insumo farmacêutico ativo e dispersão sólida polimérica / Jonata Augusto de Oliveira. – Araraquara, 2018.
119 f. : il.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.
- Orientadora: Rosângela Gonçalves Peccinini.
1. Efavirenz. 2. Dispersão sólida. 3. Farmacocinética. 4. SIDA. I. Peccinini, Rosângela Gonçalves, orient. II. Título.

Ficha Catalográfica elaborada por Maria Irani Coito CRB-8/4.440.

CAPES: 40500005

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: FARMACOCINÉTICA DO EFAVIRENZ EM COELHOS: ESTUDO COMPARATIVO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E DE DISPERSÃO SÓLIDA POLIMÉRICA

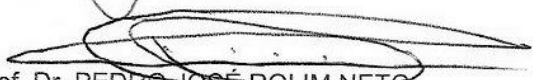
AUTOR: JONATA AUGUSTO DE OLIVEIRA

ORIENTADORA: ROSANGELA GONCALVES PECCININI

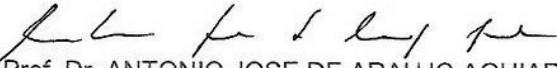
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de conhecimento: SEM ÁREA DE CONHECIMENTO pela Comissão Examinadora:


Prof.ª Dra. ROSANGELA GONCALVES PECCININI

Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP


Prof. Dr. PEDRO JOSÉ ROLIM NETO

Departamento de Ciências Farmacêuticas / Universidade Federal de Pernambuco


Prof. Dr. ANTONIO JOSE DE ARAUJO AGUIAR

Departamento Cirurgia e Anestesia Veterinária / Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia do Câmpus de Botucatu da UNESP

Araraquara, 08 de fevereiro de 2018

Dedico este trabalho aos meus pais, Israel e Ilcelena, por toda oportunidade que me deram de estudar.

AGRADECIMENTOS

Deus você é O CARA!

Se você estiver lendo esta página significa que eu consegui. E garanto que não foi fácil chegar até aqui, mas pela sorte e ajuda do Todo Poderoso, o caminho foi mais leve graças a pessoas maravilhosas que estiveram ao meu lado em toda essa jornada e é à elas que quero expressar meus mais sinceros sentimentos:

Minha imensa gratidão, meu amor, meu respeito aos meus pais – Israel e Ilcelena -, por sempre proporcionarem uma base na qual eu pude me sustentar para seguir meu caminho e buscar os meus sonhos. Se hoje posso realizar mais uma conquista na minha vida, devo isso a vocês.

À minha irmã, cunhado, sobrinho, avós, tios, tias, primos, primas e pessoas intimas, pelo carinho.

Especialmente a minha companheira, meu pedacinho, pelo seu entusiasmo, paciência, amor e carinho em todos os momentos. Você é a primeira a me apoiar e acreditar nos meus sonhos, amo você Lilian.

À Profa. Dra. Rosângela Gonçalves Peccinini, minha orientadora, amiga e exemplo, pela enorme colaboração e seus conhecimentos repassados durante todo o desenvolvimento do trabalho e também de forma esporádica entre uma conversa e outra. Meus agradecimentos sinceros pelo seu tempo, sua capacidade e sua atenção. Quando “crescer”, eu quero ser como você, cheio de “Charme, elegância e sofisticação”.

Ao Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto e sua aluna Salvana Priscylla Manso Costa, pela colaboração neste trabalho, em especial para Salvana, me salvando nos momentos mais cruciais da elaboração da escrita.

Também agradecer ao generoso auxílio de incontáveis pessoas que compartilharam comigo seus conhecimentos em suas áreas específicas. A todos vocês, manifesto meu profundo apreço.

Aos meus amigos de infância que levo com grande carinho, muito obrigado por me divertirem com as coisas mais simples da vida.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de mestrado, muito obrigado.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Campus de Araraquara por fornecer toda a infra estrutura para a realização deste trabalho, obrigado.

Aos colaboradores do Laboratório de Toxicologia e Laboratório de Bioequivalência da FCFar: Maria, Valéria, Marcos, muito obrigado!

Aos professores por compartilhar seus conhecimentos na pós-graduação.

A você meu caro leitor que esse trabalho seja um grande caminho para o seu conhecimento.

E por último, mas com toda certeza não menos importante, aos meus amigos de laboratório que estiveram junto comigo fortalecendo os laços da amizade em cada dia-a-dia entre brigas, risadas e principalmente na ajuda da execução deste trabalho, vou levar cada um de vocês dentro da minha memória:

Taísa – Você me ajudou das inúmeras formas possíveis, com entusiasmo e grande energia (não a noite). Você é a irmã mais nova que não tenho! Minha eterna gratidão;

Evelin – Parceira de trabalho, só nós dois sabemos os caminhos percorridos para chegar nesse resultado;

Carol – Seu conhecimento e sua vontade de ensinar te irradia de forma maravilhosa, obrigado por sempre ajudar nas horas do desespero e pela sua persistência em ir ao centro;

Bruna – Com você a risada é certa! Grandes convulsões de risos tivemos juntos, sem contar no pão pizza;

Natália – Oxee! Eitaa! Uéé... bordões que agora fazem parte da minha vida;

Anira – Melhor pessoa do mundo;

Kelly – Sempre disposta a ajudar em qualquer assunto e momento;

Bere – Sua energia contagia! Vamos dar na cara da vida;

Martina – Suas histórias são as melhores do mundo, bora fazer um café da tarde com bolo;

Emiliana – Seu humor peculiar é sua marca registrada;

Michel – Seu conhecimento é reflexo do seu esforço, obrigado por sempre ajudar;

Marco – “Segura essa paixão aee”, muito obrigado;

Manuel – Nós sabemos o quanto a sua temporada no Brasil foi difícil, mas com toda certeza rendeu grandes histórias, muito obrigado por toda ajuda;

Elias – A tranquilidade que todos devem ter, obrigado pela ajuda.

“Viver no mundo sem tomar consciência do significado do mundo é
como vagar por uma imensa biblioteca sem tocar os livros”

Dan Brown

Com vocês, queridos, divido a alegria desta experiência...

RESUMO

O efavirenz (EFZ), fármaco de primeira escolha utilizado no tratamento da imunodeficiência adquirida, é um fármaco de Classe II segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica. A baixa solubilidade desta classe de fármacos tem significativo impacto na sua absorção enteral, resultando principalmente em biodisponibilidade errática, característica que pode contribuir para a variabilidade de resposta ao tratamento. Frente a esse problema, o Laboratório de Tecnologia de Medicamentos (LTM) da Universidade Federal de Pernambuco complexou o EFZ em dispersão sólida (DS) com o objetivo de aumentar sua solubilidade e melhorar suas características de absorção. Para avaliar os resultados dessa inovação, o estudo da disposição cinética na administração por diferentes vias e diferentes modelos animais é indicado. Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar e comparar a farmacocinética pré-clínica do EFZ em coelhos albinos (machos; 2,8 kg; n=21) após administração intravenosa (2,7 mg/kg) e oral do insumo farmacêutico ativo (50 mg) e do EFZ carregado pela DS (50 mg – 10% EFZ). A quantificação de EFZ no plasma dos animais foi realizada através de método cromatográfico previamente validado e os parâmetros farmacocinéticos foram obtidos utilizando cálculos farmacocinéticos para modelo monocompartimental. O grupo EFZ-IV mostrou-se diferente estatisticamente em todos os parâmetros farmacocinéticos em relação às duas administrações orais; e esses resultados são esperados pois na administração intravenosa não há processo de absorção. Para os grupos ORAL-IFA e ORAL-DS não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os parâmetros farmacocinéticos, porém, foi observada menor variabilidade intra-grupo nesses parâmetros para o grupo que recebeu a dispersão sólida. Os resultados obtidos para ORAL-IFA e ORAL-DS de Cl $29,76 \pm 73,33\%$ e $21,75 \pm 27,55\%$ mL/min/kg; V_d área $20,5 \pm 83,93\%$ e $11,6 \pm 70,18\%$ L/kg; t_{1/2} $10 \pm 94,85\%$ e $6 \pm 57,99$ h; C_{max} $1,46 \pm 62,69\%$ e $1,66 \pm 48,20\%$ µg/mL, respectivamente, mostram que o EFZ carregado pela DS contribui de forma positiva para diminuição da alta variabilidade das suas concentrações plasmáticas, fundamentando estudos futuros em outros modelos animais e posteriormente estudos clínicos, com o objetivo de implementá-lo na terapêutica.

Palavras-chave: Efavirenz. Dispersão sólida. Farmacocinética. SIDA.

ABSTRACT

Efavirenz (EFZ), the first-choice drug used to treat acquired immunodeficiency, is a Class II drug according to the Biopharmaceutical Classification System. The low solubility of this class of drugs has a significant impact on its enteral absorption, resulting mainly in erratic bioavailability, a characteristic that may contribute to the variability of response to treatment. Faced with this problem, the Laboratory of Medication Technology (LTM) of the Federal University of Pernambuco produced a new solid dispersion (DS) with the objective of increasing EFZ solubility and improving its absorption characteristics. To evaluate the results of this innovation, the kinetic arrangement in the administration by different routes and different animal models is indicated. The aim of the present study was to evaluate and compare the pre-clinical EFZ pharmacokinetics in albino rabbits (male, 2.8 kg, $n = 21$) after intravenous (2.7 mg/kg), oral active pharmaceutical ingredient (50 mg) and carried by DS (500 mg - 10% EFZ). EFZ quantification was performed using a previously validated chromatographic method and the pharmacokinetic parameters were obtained and compared to each other using pharmacokinetic calculations for one-compartmental models. The EFZ-IV group was statistically different in all pharmacokinetic parameters relative to the two oral administrations, these results are expected since intravenous administration does not undergo the absorption process, leading to the immediate occurrence of the distribution and elimination processes. For the ORAL-IFA and ORAL-DS groups, no statistically significant difference was observed either, but less intra-animal variability was observed in the pharmacokinetic parameters from administration carried out by solid dispersion. The results obtained for ORAL-IFA and ORAL-DS of Cl $29.76 \pm 73.33\%$ and $21.75 \pm 27.55\%$ mL/min/kg; $V_{d_{area}}$ $20.5 \pm 83.93\%$ and $11.6 \pm 70.18\%$ L/kg; $t_{1/2}$ $10 \pm 94.85\%$ and 6 ± 57.99 h; C_{max} $1.46 \pm 62.69\%$ and $1.66 \pm 48.20\%$ $\mu\text{g/mL}$, respectively, show that EFZ carried with DS contributes positively to decrease the high variability of its plasma concentrations, grounding future studies in other animal models and later clinical studies, with a view to its implementation in therapeutics.

Keywords: Efavirenz. Solid dispersion. Pharmacokinetics. AIDS.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

μm – Micrometros
3TC – Lamivudina
ADME – Fenômenos farmacocinéticos: absorção, distribuição, metabolismo e excreção
AIDS - Acquired immunodeficiency syndrome
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARVs – Antirretrovirais
AS_{0-∞} – Área sob a curva de zero extrapolado ao infinito
ASC_{0-t} – Área sob a curva de zero ao último tempo quantificável
ASMC_{0-∞} – Área sob o momento da curva de zero extrapolado ao infinito
ASMC_{0-t} – Área sob o momento da curva de zero ao último tempo quantificável
CITV – Comitê Internacional de Taxonomia Viral
Cl – Clearance
Cl_h – Clearance hepático
Cl_r – Clearance renal
Cl_t – Clearance total
C_{max} – Concentração plasmática máxima
CQA – Controle de qualidade alto
CQB – Controle de qualidade baixo
CQD – Controle de qualidade diluído
CQM – Controle de qualidade alto
CTA – Centro de testagem e aconselhamento
DS – Dispersão sólida
DZP – Diazepam
ECCD – Estabilidade após ciclo de congelamento e descongelamento
ECD – Estabilidade de curta duração
EFZ – Efavirenz
EFZ-DS – Grupo experimental que recebeu efavirenz carregado pela dispersão sólida
EFZ-IFA – Grupo experimental que recebeu efavirenz na forma de insumo farmacêutico ativo
EFZ-IV – Grupo que recebeu efavirenz IV bolus
ELD – Estabilidade de longa duração
ELISA – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EMA – European medicines agency
EPP – Estabilidade pós-processamento
FDA – Food drug administration
F_{oral} – Biodisponibilidade absoluta
h – Hora
HAART – Highly active antiretroviral therapy
HIV-1 – Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
HIV-2 – Vírus da imunodeficiência humana tipo 2
HPLC – High performance liquid chromatography
ICCR5 – Inibidor do receptor quimiocina 5
IF – Inibidores de fusão
In – Inibidores da integrase
IN – Integrase
INNTR – inibidores não-nucleosídeo da transcriptase reversa

INTR – inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
IP – Inibidores da protease
 K_a – Constante de absorção
 K_b – K-bites
 K_{el} – Constante de eliminação
kg – Quilograma
L – Litros
LIQ – Limite inferior de quantificação
ln – logaritmo natural
LTM – Laboratório de Tecnologia de Medicamentos
LTR – Repetições de terminais longos
MAT – Tempo de absorção médio
min – Minutos
mm – Milímetros
MRT – Tempo de residência médio
MTT – Tempo de trânsito médio
nm – Nanômetros
OMS – Organização mundial da saúde
PI – Padrão interno
PR – Enzimas protease
PVP – Polivinilpirrolidona
 $R_{áreas}$ – Relação entre as áreas
SCB – Sistema de classificação biofarmacêutica
SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC – Sistema nervoso central
SUS – Sistema único de saúde
 $T_{1/2}$ – Meia vida de eliminação
 $T_{1/2a}$ – Meia vida de absorção
TARV – Tratamento antirretroviral
TDF – Tenofovir
 T_{lag} – Tempo para o início da absorção
 T_{max} – Tempo necessário para atingir a concentração máxima
TR – Transcriptase reversa
UFPE – Universidade Federal de Pernambuco
UHPLC - Ultra-High Performance Liquid Chromatography
UNAIDS – Joint United Nations Program on HIV/AIDS
 V_c – Volume de distribuição central
 V_d – Volume de distribuição
 $V_{d_{área}}$ – Volume de distribuição de pseudo-equilíbrio
 $V_{d_{ss}}$ – Volume de distribuição no estado de equilíbrio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vírus do HIV.....	21
Figura 2 – Genoma do HIV.....	22
Figura 3 – Ciclo de vida do HIV-1 e os estágios da replicação que os antirretrovirais atuam.....	24
Figura 4 – Epidemiologia global por população chave.....	26
Figura 5 – Progressos rumo às metas 90-90-90.....	27
Figura 6 – Possibilidades de combinações entre os ARVs na HAART.....	32
Figura 7 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica – SCB.....	34
Figura 8 – Estrutura química do EFZ.....	35
Figura 9 – Representação esquemática dos modelos compartimentais, junto com seu perfil cinético considerando administração extravascular de um fármaco.....	46
Figura 10 – Esquema do processamento de amostra.....	59
Figura 11 – Grupos experimentais.....	65
Figura 12 – Orelha tricotomizada do coelho com identificação da artéria e veia auricular.....	65
Figura 13 – Aplicador de comprimido utilizado para administração em coelhos.....	66
Figura 14 – Cromatograma em 245 nm do EFZ (8µg/mL) e padrão interno (Diazepam 25µg/mL) em plasma (verde) e brando (vermelho).....	71
Figura 15 - Cromatograma em 245 nm do EFZ (8µg/mL) e padrão interno (Diazepam 25µg/mL) em plasma (verde); DZP (25 µg/mL) em plasma (azul) e brando (vermelho).....	72
Figura 16 – Curva bioanalítica construída para EFZ 9n=3) em plasma.....	73
Figura 17 - Influência da absorção e eliminação no Cmax e Tmax.....	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Mecanismos de ação e posologia dos ARVs.....	31
Tabela 2 – Classificação Biofarmacêutica dos ARVs utilizados na terapia do controle da AIDS no Brasil.....	35
Tabela 3 – Parâmetros farmacocinéticos avaliados.....	68
Tabela 4 – Média das concentrações experimentais que geraram a curva de calibração.....	73
Tabela 5 – Precisão e exatidão dos controles de qualidade para o método bioanalítico do EFZ em plasma.....	74
Tabela 6 – Ensaio da recuperação das três triplicatas do controle de qualidade.....	75
Tabela 7 – Estabilidade do EFZ sob condições de armazenamento e processamento em plasma.....	77
Tabela 8 – Valores das concentrações plasmáticas de EFZ <i>versus</i> tempo na administração de EFZ IV <i>bolus</i> em coelhos (n=7)	78
Tabela 9 - Parâmetros farmacocinéticos do EFZ a partir da administração IV bolus (n = 7, média $\pm$ IC95)	80
Tabela 10 - Valores das concentrações plasmáticas de EFZ <i>versus</i> tempo na administração de EFZ cápsulas em coelhos (n=6)	81
Tabela 11 - Parâmetros farmacocinéticos do EFZ a partir da administração Oral da cápsula (n = 6, média $\pm$ IC95)	83
Tabela 12 - Valores das concentrações plasmáticas de EFZ <i>versus</i> tempo na administração de cápsulas contendo EFZ carregado pela dispersão sólida (média, n=7)	84
Tabela 13 - Parâmetros farmacocinéticos do EFZ a partir da administração oral da cápsula contendo o fármaco carregador pela dispersão sólida (n = 7, média $\pm$ IC95)	86
Tabela 14 - Comparação estatística dos parâmetros farmacocinéticos do EFZ nas diferentes formulações (média + CV%).....	88

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Perfil farmacocinético do EFZ administrado por IV bolus (média $\pm$ DP, n = 7)	79
Gráfico 2 - Perfil cinético do EFZ puro administrado por via oral (média $\pm$ DP, n = 6).....	82
Gráfico 3 - Perfil cinético do EFZ carregado pela dispersão sólida administrado por via oral(média $\pm$ DP, n = 7).....	85
Gráfico 4 - Perfil farmacocinético de todos os grupos IV; ORAL-PURO e ORAL-DS (média $\pm$ DP, n = 21)	87

Sumário

1 INTRODUÇÃO	17
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 História da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	20
2.2 O vírus	21
2.3 Organização genômica	22
2.4 Ciclo de vida do HIV-1	23
2.5 Classificação do vírus e sua variabilidade genética	25
2.6 Transmissão do HIV	25
2.7 Epidemiologia no Mundo e no Brasil	26
2.8 Sintomas e fases da AIDS	28
2.9 Diagnóstico	29
2.10 Tratamento	29
2.11 Sistema de Classificação Biofarmacêutica – SCB	33
2.12 Efavirenz	35
2.13 Estratégias para melhorar a solubilidade do efavirenz	38
2.14 Farmacocinética	40
2.14.1 Modelos farmacocinéticos	45
2.14.2 Modelos compartimentais	45
2.14.3 Farmacocinética pré-clínica no desenvolvimento de novos fármacos	47
2.15 Modelo animal	48
3 OBJETIVOS	55
3.1 Objetivo Geral	55
3.2 Objetivos Específicos	55
4 MATERIAL	56
4.1 Soluções padrão, solventes, reagentes e matriz biológica	56
4.2 Equipamentos	57
4.3 Softwares	57
5 MÉTODOS	58
5.1 Desenvolvimento do Método Bioanalítico	58
5.2 Preparo da Amostra	58
5.3 Validação do método bioanalítico	59
5.4 Protocolo Experimental	62
5.5 Animais	62
5.6 Delineamento experimental	63
5.7 Análise Farmacocinética	67
5.8 Análise Estatística	69
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	70
6.1 Desenvolvimento e validação do método bioanalítico	70

6.2 Avaliação Farmacocinética.....	77
6.3 Comparação estatística e interpretação dos resultados	86
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	98
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICES	115
ANEXO	119

1 INTRODUÇÃO

No início de 1981, algumas publicações de casos clínicos descrevendo a manifestação de doenças oportunistas, até então raras, em jovens saudáveis, foram consideradas o marco inicial da história da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS, em inglês) (CDC 1981; HYMES et al., 1981). Evidências sugerem que o Vírus da Imunodeficiência Humana – (HIV, em inglês) se originou de inúmeras adaptações genéticas de lentivírus que infectavam primatas africanos, acarretando característica e patogenicidades próprias, distintas do vírus ancestral (HEENEY, et al., 2006). Essa modificação facilitou a transmissão inter-humana que ocasionou a disseminação do agente para os cinco continentes, tornando-se uma pandemia incontrolável (MANN, 1989).

Após as publicações dos primeiros registros dos sintomas da AIDS, atualmente, estima-se que houve 2,4 milhões de novas infecções e 1,3 milhões de mortes somente no ano de 2016. Apenas o Brasil concentra 2,3% das novas infecções em relação ao restante do mundo (UNAIDS, 2016).

Durante os anos 90, a AIDS transformou-se de uma infecção fatal para uma condição crônica (SEPKOWITZ, 2001). Ainda assim, após mais de três décadas, o controle da pandemia está além dos serviços de saúde, representando um fenômeno global, dinâmico e instável, onde o comportamento individual e coletivo, dentre outros fatores, é a maior causa de ocorrência da doença em várias regiões do mundo (BRITO et al., 2000).

O HIV é transmitido através do contato com fluidos corporais de pessoas infectadas, onde as células alvo são todas as células que apresentam os receptores CD4 + (UNAIDS, 2016). Ligando-se a um componente da membrana celular - CD4 - o retrovírus se multiplica no interior da célula até ocorrer seu brotamento, e isso ocorre de maneira rápida e dinâmica, diminuindo a contagem dessas células, e tornando o indivíduo imunodeficiente expondo-o a patógenos oportunistas (BRASIL, 2015). A AIDS só se estabelece quando o HIV já destruiu o sistema imunológico do hospedeiro infectado (ABIA, 2017).

O diagnóstico da infecção é realizado gratuitamente nas redes públicas de saúde e consiste no Teste Elisa que busca anticorpos contra HIV no sangue do paciente e, se confirmado, o Teste Immunoblotting Western Blot é requerido como teste confirmatório (BRASIL, 2015).

O tratamento antirretroviral é distribuído pelo Ministério da Saúde através do Sistema Único de Saúde (SUS), desde 1996 no Brasil, sem nenhum custo para o paciente, e envolve a associação de diversos fármacos que possuem classes e mecanismos de ação variados. Esta terapia, de três ou mais fármacos combinados, é denominada Terapia Antirretroviral (TARV), que promove a supressão da carga viral, elevando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes soropositivos (BRASIL, 2015; DAY, 2003). Porém o vírus não é erradicado, permanecendo oculto no genoma das células T de memória do hospedeiro sendo reativado com a interrupção do tratamento (RANG et al., 2007).

A escolha dos fármacos para o esquema antirretroviral se dá principalmente através das características do paciente, estágio da doença e sua resistência. Atualmente há seis classes de medicamentos antirretrovirais: inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (INTR), inibidores não-nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR), inibidor da protease (IP), inibidor da integrase (IIn), inibidor de fusão (IF) e inibidor do receptor quimiocina tipo 5 (ICCR5) (BRASIL, 2008; GARBIN et al., 2017).

Dentre os fármacos disponíveis para utilização na TARV, encontra-se o efavirenz (EFZ), considerado fármaco de primeira escolha por possuir elevada potência de supressão viral, eficácia em longo prazo e menor risco de efeitos adversos severos (BRASIL, 2015). Porém, é classificado como fármaco de classe II (baixa solubilidade, alta permeabilidade), segundo o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) (MADHAVI et al., 2011), o que acarreta problemas de absorção no trato gastrointestinal e, em consequência, resultando biodisponibilidade baixa para a sua ação terapêutica (SATHIGARI et al., 2009). Ressalte-se que fármacos que apresentam baixa biodisponibilidade oral, em geral, tendem a apresentar grande variabilidade interindividual nos níveis plasmáticos alcançados em decorrência da ampla diversidade de fatores que podem interferir no processo de absorção. A variabilidade nas concentrações plasmáticas tem consequências sobre o desfecho clínico do uso do medicamento, levando a uma diminuição da eficácia do tratamento.

Atualmente, existem várias abordagens na tecnologia farmacêutica para melhorar a dissolução de fármacos pouco solúveis (RUDNIC & SCHWARTZ, 2000), dentre elas está a dispersão sólida (DS), um sistema que proporciona ao fármaco, ou parte dele, encontrar-se no estado amorfo, que apresenta maior solubilidade (MEDEIROS, 2013).

Diante deste cenário, o Laboratório de Tecnologia de Medicamentos (LTM) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), vem se empenhando nos estudos de formulações para o EFZ, o que resultou no desenvolvimento de uma dispersão sólida para melhorar o seu perfil de dissolução, com expectativas de aumento da biodisponibilidade oral com menor variabilidade (VIANA et al., 2006).

Assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a disposição cinética do efavirenz carregado em dispersão sólida, que possui a principal característica de aumentar a dissolução do EFZ, e compara-lo ao perfil disposicional do insumo farmacêutico ativo isolado, que atualmente é utilizado nos comprimidos de EFZ comercial, em modelo animal, tendo em vista o aumento da solubilidade *in vitro* observada.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O grupo IV forneceu as informações necessárias a determinação da biodisponibilidade oral e as diferenças observadas entre o grupo IV e ORAL foi decorrente da interferência do processo de absorção sobre o parâmetro volume de distribuição, considerando a baixa solubilidade do ativo estudado.

A farmacocinética ORAL-IFA e DS não apresentaram diferenças estatísticas significativas, porém a variabilidade do EFZ carregado pela dispersão sólida foi menor, indicando vantagens na aplicação do sistema para a veiculação deste ativo para administração oral. E estes resultados apontam para a perspectiva de realização do estudo de farmacocinética em outras espécies, como macacos, cães, etc. para obter informações relevantes ao planejamento adequado do estudo clínico.

REFERÊNCIAS

De acordo com as normas da ABNT:

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- ABIA, Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS. **Observatório Nacional de Políticas de AIDS**. Disponível em: <<http://abiaids.org.br/faq-hiv aids>>. Acesso em: 29 de agosto de 2017.
- ADKINS, J.C.; NOBLE, S. Efavirenz. **Drugs**. v. 56, p. 1055-1064, 1988.
- ALBERS, G. et al. Mechanism of drug release from polymethacrylate-based extrudates and milled strands prepared by hot-melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, p. 387 – 394, 2009.
- ALVES, L. D. S. **Desenvolvimento de dispersões sólidas binárias visando o incremento da solubilidade aquosa do antirretroviral efavirenz**. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.
- AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n.3, p. 413-420, 1995.
- ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; DE OLIVEIRA, R. S. **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2006.
- ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2002. Cap. 12-13, p. 93-112,
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 8th. ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- ARAÚJO L. U.; ALBUQUERQUE, K. T.; KATO, K. C.; SILVEIRA, G. S.; MACIEL, N. R.; SPÓSITO, P. A.; BARCELLOS, N. M. S.; SOUZA, J.; BUENO, M.; STORPIRTIS, S. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislativo. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010.

BALANI, S. K.; KAUFFMAN, L. R.; LUNA, F. A.; LIN, J. H. Nonlinear pharmacokinetics of efavirenz (DMP-266), a potent HIV-1 reverse transcriptase inhibitor, in rats and monkeys. **Drug Metabolism and Disposition**, v.27, n.1, p.41-45, 1998.

BANKER, G. C.; RHODES, C. T. **Modern Pharmaceutics**. 4th ed, New York: Informa Health Care, 2002.

BARRE-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.; REY, F.; NUGEYRE, M.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 200, p. 868 – 871, 1983.

BASTIAANS, D. ET.; CRESSEY, T. R. VROMANS, H.; BURGER, D. M. The role of formation on the pharmacokinetics of antiretroviral drugs. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**. v. 10, ed. 7, p. 1019-1037, 2014.

BAZIN, G. R.; GASPAR, M. C. S.; SILVA, N. C. X. N.; MENDES, C. C.; OLIVEIRA, C. P.; BASTOS, L. S.; CARDOSO, C. A. Terapia antiretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia. **Caderno de Saúde Pública**. v. 30, nº.4, Rio de Janeiro, 2014.

BENET, L. Z. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 1, p. 34-42, 2013.

BENNETT, D. E.; BERTAGNOLIO, S.; SUTHERLAND, D.; GILKS, C. F. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. **Antiviral Therapy**. v. 2, p. 1 – 13, 2008.

BETHUNE, M. P. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: A review of the last 20 years (1989 – 2009). **Antiviral Research**, v.85, p.75-90, 2010.

BJORNSSON, T. D. Practical uses of individual pharmacokinetic parameters in drug development and clinical practice: examples and simulations. **European Journal Drug Metabolism Pharmacokinetics**, v. 22, n. 1, p. 1-14, 1997.

BRASIL, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/aids>>. Acesso em 23 de outubro de 2015.

BRASIL, Ministério da saúde ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de medicamentos de Referência.** ANVISA. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em 26 outubro de 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 27, de 17 de maio de 2012. **Guia para validação de métodos bioanalíticos.** Diário Oficial da União, 10 de abril de 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.com.br>. Acesso em: 30 abril 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em Adultos infectados pelo HIV: Manual de Bolso. Brasília, DF, p. 244, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Sintomas e fases da aids.** Brasília. 24 de abril de 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/sintomas-e-fases-da-aids>> Acesso em 30 de agosto de 2017.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.34, n.2, p. 207-217, 2000.

BROCKS, D. Pharmacokinetics in preclinical drug development: an overview. In CHAO et al., **Evaluation of drug candidates for preclinical development: pharmacokinetics, metabolism, pharmaceuticals, and toxicology.** New Jersey: John Wiley & Sons, 2010, p. 11-38.

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.

CAMPOS, D. R. **Avaliação in vitro – in vivo de duas formulações de pantoprazol: estudos farmacocinéticos e perfis de dissolução em meios biorelevantes.** Tese (Doutorado)- Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, 2008.

CAPPELLATI, T.; NORA, A. S.; FEISTAUER, M.; POETA, J. Avaliação dos níveis plasmáticos de efavirenz e sua relação com efeitos colaterais de pacientes do ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **II Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG**. v. 2, n. 2, p. 773 – 776, 2014.

CAWELLO, Willi (Ed.). **Parameters for Compartment Free Pharmacokinetics: Standardisation of Study Design, Data Analysis and Reporting**. Aachen, Germany: Shaker Verlag GmbH, 2003.

CDC - Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men- New York City and California. **MMWR Morb Mortal Wkly**. v. 30, p. 305-308, 1981.

CHIAPPETTA, D.A.; HOCHT, C.; TAIRA, C.; SOSNIK, A. Oral pharmacokinetics of the anti-HIV efavirenz encapsulated within polymeric micelles. **Biomaterials**, v. 32, n.9, p.2379-2387, 2011.

CHOW, S. C.; LIU, J. P. **Design and Analysis of Bioavailability and bioequivalence Studies**. New York: Marcel Dekker. 2000.

CHOWDARY, K. P. R.; ENTURI, V. Preclinical Pharmacokinetic Evaluation of Efavirenz Solid Dispersions in Two New Modified Starches. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, p. 89 – 92, 2013.

CLAVEL, F.D.; GUETARD, D.; BRUN-VIZINET, F.; CHAMARET, S.; REY, M. A.; SANTOS-FERREIRA, M. O.; LAURENT, A. G.; DAUGUET, C.; KATLAMA, C.; ROUZIOUS, C. Isolation of a new retrovirus from West Africa patients with AIDS. **Science**, 233: 343-346, 1986.

COFFIN, J.; HAASE, A.; LEVY, J. A.; MONTAGNIER, L.; OROSZLAN, S.; TEICH, N. What to call the AIDS vírus? **Nature**. v.321, n. 6065, p.10, 1986.

COSTA, S. P. M. **Avaliação do método de dispersão sólida para o aumento da velocidade de dissolução do efavirenz na terapia ANTI-HIV**. Tese (Doutorado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

COSTA, S. P. M. Obtenção de sistemas poliméricos microparticulados para o aumento da velocidade de dissolução do efavirenz na terapia anti-HIV. Repositório Institucional da UFPE. 2016.

COTRAN, R.; HUMAN, V.; COLLINS, T. **Robbins** – Patologia Estrutural e Funcional. In: Doenças da Imunidade. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000. p. 211-224.

CSAJKA, C.; MARZOLINI, C.; FATTINGER, K.; DE´COSTERD, L.A.; FELLAY, J.; TELENTI, A.; BIOLLAZ, J.; BUCLIN, T. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency vírus infection. **Clinical pharmacology & therapeutics**, v. 73, n.1, p.20-30, 2003.

CUNHA, L. F. Fisiologia digestiva do coelho – Aspectos mais relevantes. **Proceedings de Jornadas Internacionais de Cunicultura**. p. 49-69, 2000.

CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO JUNIOR, W. T. HIV- Highlights in Drug Research. **Quimica Nova**. v.31. p. 2111-2117, 2008.

DAVANÇO, M. G. **Farmacocinética do benznidazol administrado em colehos na forma de comprimidos de liberação imediata e comprimidos de liberação prolongada**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, Araraquara, 2015.

DAVIDSON, F.; YIRRELL, D. L.; LYCETT, C.; PETRIK, J.; DOW, B. C. Human immunodeficiency virus 1 subtypes detected in Scottish blood donors. **Vox Sanguinis**, v. 96, p.160-162, 2009.

DAY, M. Patient Adherence to HAART Regimens: Challegens for Physician Assistants and Health Care Providers. **The Internet Journal of Academic Physician Assistants**, v. 3, n.1, 2003.

DE CLERCQ, E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v.33, n.4, p. 307 – 320, 2009.

DIEHL, K. H.; HULL, R.; MORTON, D.; PFISTER, R.; RABENMAMPIANINA, Y.; SMITH, D.; VIDAL, J. M.; VORSTENBOSCH, C. V. D. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. **Journal of Applied Toxicology**, v. 21, n. 1, p. 15 - 23, 2001.

DRUGBANK. Physical and chemical characteristics of Efavirenz. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00625>> Acesso em: 07 de setembro de 2017.

ENGERS, D.; TENG, J.; JIMENEZ-NOVOA, J.; GENT, P.; HOSSACK, S.; CAMPBELL, C.; THOMSON, J.; IVANISEVIC, I.; TEMPLETON, A.; BYRN, S.; NEWMAN, A. A solid-state approach to enable early development compounds: Selection and animal bioavailability studies of an itraconazole amorphous solid dispersion. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 99, p.3901-3922, 2010.

FABBIANI, M.; GIAMBENEDETTO, S.; BRACCIALE, L.; BACARELLI, A.; RAGAZZONI, E.; CAUDAR, R.; NAVARRA, P.; DE LUCA, A. Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, p.109 – 117, 2009.

FERREIRA, W. M.; SAAD, F. M. O. B.; PEREIRA, R. A. N. Fundamentos da nutrição de coelhos. **Repositório da Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Zootecnia**. 2011. p.1-92.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Guidance for industry: Waiver of in vivo bio-availability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Rockville, 2000 <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>> Acesso em: 2 de setembro de 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Highlights of Prescribing Information – Sustiva (Efavirenz) capsules and tablets. Rockville. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020972s035,021360s023lbl.pdf> Acesso em: 9 de setembro de 2017.

FREED, E. O. HIV-1 replication. **Somatic Cell and Molecular Genetics**. v.26, n. 1-6, p. 13-33, 2002.

FRIEDLAND, G.; KHOO, S.; JACK, C.; LALLO, U. Administration of efavirenz (600mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.58, p. 1299 – 1302, 2006.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

GALLO, R.C.; SARIN, P. S.; GELMANN, E. P.; ROBERT-GUROFF, M.; RICHARDSON, E.; KALYA-NARAMAN, V. S.; MANN, D.; SIDHU, G. D.; STAHL, R. E.; ZOLLA-PAZNER, S.; LEI-BOWITCH, J.; POPOVIC, M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v.220, p.865 – 867, 1983.

GAO, J.Z.; HUSSAIN, M.A.; MOTHERAM, R.; GRAY, D.A.B.; BENEDEK, I.H.; FISKE, W.D.; DOLL, W.J.; SANDEFER, E.; PAGE, R.C.; DIGENIS, G.A.

Investigation of Human Pharmacoscintigraphic Behavior of Two Tablets and a Capsule Formulation of a High Dose, Poorly Water Soluble/Highly Permeable Drug (Efavirenz). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.96, n.11, p.2970-2977, 2007.

GARBIN, C. A. S.; GATTO, R. C. J.; GARBIN, A. J. Í. Adesão à terapia antirretroviral em pacientes HIV soropositivos no Brasil: uma revisão da literatura. **Archives of Health Investigation**. v.6, p.65-70, 2017.

GIBALDI, M. **Bipharmaeueutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4th. ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1991.

GIDENNE T.; LEBAS F. Evolution circadienne du contenu digestif chez le lapin en croissance. **Relation avec la caecotrophie. Proc 3 rd Congr. Of the World Rabbit**, v. 2, p. 494-501, 1984.

GOTTLIEB M.S., MILDVAN D., PINCHING, A.J., QUINN T.C. **Current topics in AIDS**. New York: JOHN WILEY & SONS, 1989.

GOTTLIEB, M. S.; SCHANKER, H. M.; FAN, P. T.; SAXON, A.; WEISMAN, J. D.; POZALSKI, I. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v. 30, n. 21, p. 250-252, 1981.

GRAHAM, R.; HARRIS, R.; LAU, D. Pharmacokinetics and its role in small molecule drug discovery. **Research Medical Review**, v.21, n.5, p.382-396, 2001.

GROTTO R. M. T.; PARDINI M. I. M. C. Molecular biology of the HIV-1 and genetics of human resistance to AIDS. **Arquivos Ciência e Saúde**. v. 13, n.3, p.162-165, 2006.

HEENEY J. L., Dalgleish A. G., Weiss R. A. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. **Science**. v. 313, p. 462-466, 2006.

HUGHES, J. P.; REES, S.; KALINDJIAN, S. B.; PHILPOTT, K. L. Principles of Early Drug Discovery. **British Journal of Pharmacology**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011.

HUISINGA, W.; TELGMANN, R.; WULKOW, M. The virtual laboratory approach to pharmacokinetics: design principles and concepts. **Drug Discovery Today**. v. 11, p. 800 - 805, 2006.

HYMES K. B., CHEUNG T., GREENE J. B., PROSE N. S., MARCUS A., BALLARD H., WILLIAM D. C., LAUBENSTEIN L. J. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. **Lancet**. v. 2, p. 598-600, 1981.

JORNAL O DIA. Número de infectados pela Aids volta a subir no Brasil alerta pesquisa. **Jornal o Dia**. Publicado em: 12 de julho de 2016. Disponível em: <<http://odia.ig.com.br/brasil/2016-07-12/numero-de-infectados-pela-aids-volta-a-subir-no-brasil-alerta-pesquisa.html>> Acesso: 30 de agosto de 2017.

KARARLI, T. T. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 16, p. 351-380, 1995.

KASSY, G. S.; NASCIMENTO, L. V.; UBIRAJARA, I. T.; ANDRADE, C.; FROES, T. R.; SOTOMAIOR, C. S. Características ultrassonográficas de fígado, vesícula biliar, rins, vesícula urinária e jejuno em coelhos jovens e adultos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 4, p. 415-423, 2017.

KAUL, S.; JI, P.; LU, M.; NGUYEN, K.L.; SHANGGUAN, T.; GRASELA, D. Bioavailability in healthy adults of efavirenz capsule contents mixed with a small amount of food. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v.67, n.3, p.217-222, 2010.

KAWABATA, Y. WADA, K.; NAKATANI, M.; YAMADA, S.; ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, p. 1 – 10, 2011.

KHANNA, I. Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 19-20, p. 1088-1102, 2012.

KILMARX P.H. Global epidemiology of HIV. **Current Opinion HIV AIDS**. v. 4. p. 240-246, 2009.

KLIMAS, N.; KONERU, A. O.; FLETCHER, M. A. Overview of HIV. **Psychosomatic Medicine**. v. 70. p. 523-530, 2008.

KWON, Y. **Handbook of Essential Pharmacokinetics, pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists**. 1ª ed. New York: Kluwer Academic Publishers, 2002. 287p.

LEBAS, F. La nutrition du lapin: mouvement des digest et transit. **Cuniculture** v.6, p. 67-68,1979.

LIN, J. H.; LU, A. Y. H. Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. **The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 49, n. 4, p. 403-449, 1997.

LOPES, D. C.; SOUZA, A. V. C. Estudo comparativo sobre a evolução das pesquisas em coelhos, aves e suínos. In: SEMINÁRIO NACIONAL DE PESQUISA E TECNOLOGIA EM CUNICULTURA, 3., 1999, Jaboticabal, SP: FCAV, 1999.

MADHAVI, B. B.; KUSUM, B.; CHATANYA, C. H. K.; MADHU, M. N.; HARSHA, V. S.; BANJI, D. Dissolution enhancement of efavirenz by solid dispersion and PEGylation techniques. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 1, n. 1, p. 29-34, 2011.

MAGGIOLO, F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV, **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, p. 910-928, 2009.

MANAVI, K. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 20, p. 923-940, 2006.

MANN J. M. **AIDS**: A worldwide pandemic. London: John Wiley & Sons, 1989.

MARCELIN, A. G.; CECCHERINI-SILBERSTEIN, F.; PERNO, C. F.; CALCEZ, V. Resistance to novel drug classes. **Current Opinion in HIV and AIDS**. v.4, p.531 – 537, 2009.

MARZOLINI, C.; TELENTI, A.; BUCLIN, T.; BIOLLAZ, J.; DECOSTERD, L.A. Simultaneous determinations of the HIV protease inhibitors indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz by high-performance liquid chromatography after solid-phase extraction. **Journal of Chromatography B**, v.740, p.43-58, 2001.

MEDEIROS, G. C. R. **Determinação espectrofotométrica do pKa e desenvolvimento de dispersões sólidas da nova entidade química LPSF/FZ4: um promissor agente esquistossomicida**. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

MELO, E. B.; BRUNI, A. T.; FERREIRA, M. M. C. Inibidores da HIV-integrase: Potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 555 – 562, 2006.

MENENDEZ, Raul Castillo. Animales de Laboratorio en las investigaciones Biomédicas. La Habana: Editorial Ciências Medicas, 1985.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde. 2015.

MORENO, J.; DOMÉNECH, J. Administración extravasal. Modelo bicompartimental. In: DOMÉNECH BERROZPE, J. D.; MARTÍNEZ LANAO, J. M. PLÁ DELFINA, J. M. **Biofarmacia y Farmacocinética**. Volumen I: Farmacocinética. Madrid: Editorial Síntesis, 2001. p. 167-200.

MOULY, S.; LOWN, K. S.; KORNHAUSER, D.; JOSEPH, J. L.; FISKE, W. D.; BENEDEK, I. H.; WATKINS, P. B. Hepatic but not intestinal CYP3A4 displays dose-dependent induction by efavirenz in humans. **Pharmacokinetics and drug disposition**, v.72, n.1, p.1-9, 2002.

MOURA, A. S. A. M. T. Fisiologia da Reprodução e Manejo Reprodutivo de Coelhas. **Repositório da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP/Botucatu**, Botucatu, 2013. p. 1-18.

MUKONZO, J. K.; NANZIGU, S.; REKIC, D.; WAAKO, P.; ROSHAMMAR, D.; ASHTON, M.; OGWAL-OKENG, J.; GUSTAFSSON, L. L.; AKLILLU, E. HIV/AIDS Patients display lower relative bioavailability of efavirenz than healthy subjects. **Clinical Pharmacokinetics**. v.50, n.8, p.531-540, 2011.

NAZARI, R.; JOSHI, S. CCR5 as target for HIV-1 gene therapy. **Current Gene Therapy**. v.8, n;4, p. 264-72, 2008.

NEERVANAN, S. Preclinical formulations for discovery and toxicology: physicochemical challenges. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, v. 2, n. 5, p. 715-731, 2006.

OFFICE OF AIDS RESEARCH ADVISORY COUNCIL (OARAC). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, 2011. p. 1-167.

OFOTOKUN, I.; CHUCK, S. K.; HITTI, J. E. Antiretroviral Pharmacokinetic Profile: A Review of Sex Differences. **Gender Medicine**, v.4, n.2, p. 106 – 119, 2007.

OGA, S. **Fundamentos de Toxicologia**. 2.^a ed., São Paulo: Atheneu, 2003.

PASANEN, M. Species differences in CYP enzymes. **Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia**, Madrid: Real Academia de Farmácia, 2004.

PAUDEL, A.; WORKU, Z. A.; MEEUS, J.; GUNS, S.; MOOTER, G. V. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 253 – 284, 2012.

PEÇANHA, E.P.; ANTUNES, O.A.C.; TANURI, A. Estratégia farmacológicas para a terapia anti-AIDS. **Química Nova**, v.25, n.6B, p. 1108-1116, 2002.

PETROVA, E. Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development. In DING, M. et al. (eds.), **Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry, International Series in Quantitative Marketing**. New York: Springer, 2014. p. 19-81.

PIERI, F. M.; LAURENTI, R. HIV/AIDS: Perfil epidemiológico de adultos internados em hospital universitário. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 11, p. 144 – 152, 2012.

PINTO, C. E. C. Dados biológicos das espécies mais utilizadas em laboratório. **Repositório da Universidade Federal Fluminense – Dept. Imunobiologia**, 2009. Disponível em: <http://www.uff.br/animaislab/>, acesso em 15 de janeiro de 2018.

PINTO, M. E.; STRUCHINER, C. J. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, p. 473-484, 2006.

PLANTIER, J. C.; LEOZ, M.; DICKERSON, J. E.; DE OLIVEIRA, F.; CORDONNIER, F.; LEMEE, V.; DAMOND, F.; ROBERTSOON, D. L.; SIMON, F. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. **Nature Medicine**, v. 15, p. 871-872, 2009.

RAMBAUT, A. POSADA, D. CRANDALL, K. A. HOLMES, E.C. The causes and consequences of HIV evolution. **Nature Reviews. Genetics**; London. v.5, p. 52-61, 2004.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Absorção, distribuição e destino de fármacos. In RANG et al., **Farmacologia**. 3ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 51-75.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; GARDNER, P. **Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 684 – 690.

REN, J.; NICHOLS C. E.; STAMP, A.; PHILIPS, P.; CHAMBERLAIN, P. P; ROBERT FERRIS, R.; KURT, L.; WEAVER, K. L.; SHORT, S. A.; STAMMERS, D. K.; Structural insights into mechanisms of non-nucleoside drug resistance for HIV-1 reverse transcriptase mutated at codons 101 or 138. **FEBS Journal**. v. 273, p. 3850-3860, 2006.

RIBERA, E. TUSET, M.; MARTÍN, M.; CACHO, E. D. Características de los fármacos antirretrovirales. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 29, n. 5, p. 362 – 391, 2011.

RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. Oral solid dosage forms. In: Remington: **The Science and Practice of Pharmacy**. 20th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.858-893.

RUIZ-GARCIA, A.; BERMEJO, M.; MOSS, A.; CASABO. Pharmacokinetics in drug Discovery. **Journal of Pharmaceuticals Scienses**. v. 97, p. 654-690, 2008.

SATHIGARI S, CHADHA G, LEE YHP, WRIGHT N, PARSONS DL, RANGARI VK, FASINA O, BABU RJ. Physicochemical Characterization of Efavirenz–Cyclodextrin Inclusion Complexes. **AAPS Pharm Sci Tech**. v. 10, p. 81-87, 2009.

SEO, S. W.; HAN, H. K.; CHUN, M. K.; CHOI, H. K. Preparation and pharmacokinetic evaluation of curcumin solid dispersion using Solutol® HS15 as a carrier. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 424, p.18-25, 2012.

SEPKOWITZ, K. A. AIDS – the first 20 years. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 23, p. 1764-1772, jun. 2001.

SHAH, N.; IYER, M. I.; MAIR, H. J.; CHOI, D. S.; TIAN, H.; DIODONE, R.; FAHNRICH, K.; PABST-RAVOT, A.; TANG, K.; SCHEUBEL, E.; IBRAHIM, P. H.; SANDHU, H.; RUBIA, L.; CHOKSHI, H.; SINGHAL, D.; MALICK, W. Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 102, p.967-981, 2013.

SHANKAR, K. R.; CHOWDARY, K. P. R. A factorial study on enhancement of solubility and dissolution rate of efavirenz employing β -cyclodextrin, soluplus and PVPK30. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 3, p. 578 – 586, 2013.

SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A. B. C. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. 5th. ed., New Baskerville: McGraw Hill, 2005.

SHARMA, A.; JAIN, C. P. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. **International Journal of Drug Delivery**, v. 3, p. 149-170, 2011.

SHOENWALD, G. **Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development**. Florida: CRC Press, 2002.

SINGH, B. et al. Formulation development of gastroretentive tablets of lamivudine using the floating-bioadhesive potential of optimized polymer blends. **Journal Pharma- Pharmacol**, v. 64, n. 5, p. 654-669, 2012.

SMITH, S. D., & D. S. GREGORY. A circadian rhythm of aqueous flow underlies the circadian rhythm of IOP in NZW rabbits. **Investigative ophthalmology & visual science** ed. 4, vol. 30. p. 775-778, 1989.

SOMOZA, M. C. Administración intravenosa rápida: datos plasmáticos. In: ROS et al. **Biofarmacia y Farmacocinética. Ejercicios y problemas resueltos**. Barcelona: Elsevier, 2008. cap. 6, p. 77-86.

SOUZA, N.L; MERUSSE, L.B. A utilização de animais de Laboratório In: DE LUCA, R. R. et al. (Orgs.). Manual para Técnicos em Bioterismo. 2. ed. São Paulo: Winner Graph, 1996. Cap. 1, p.3-10.

SRINARONG, P. et al. Surface-Active Derivate of Inulin (Inutec R SP1) Is a Superior Carrier for Solid Dispersions with a High Drug Load. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.100, n. 6, p. 2333-2342, 2011.

STEINBROOK, R. Scientific Mystery, a massive cover-up, and the dark legacy of Robert Gallo. **The New England Journal Medicine**, v. 347, p. 771-772, 2002.

STORPIRTIS, S.; GAI, M. N.; CAMPOS, D. R.; GONÇALVES, J. E. **Farmacocinética Básica e Aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

TAKAGI, T.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; YAMASHITA, S.; YU, L. X.; AMIDON, G. L. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 6, p. 631 – 643, 2006.

TESTA, E.C.; GUARALDO, L.; TEIXEIRA, J.L. & SILVA, G.M.S. Estudo das Reações Adversas ao Efavirenz em pacientes tratados no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. 5º Congresso RIOPHARMA de Ciências Farmacêuticas e CRF-RJ, 2007.

TOUTAIN, P. L.; BOUSQUET-MELOU, A. Plasma clearance. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 27, p. 415-425, 2004b.

TOUTAIN, P. L.; BOUSQUET-MELOU, A. Volumes osdistribution. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 27, p. 441-453, 2004a.

TOUTAIN, P. L.; BOUSQUET-MELOU, S. Plasma terminal half-life. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 27, p. 427-439, 2004c.

TOZER, T. N. Concepts basic to pharmacokinetics. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 12, n. 1, p. 109-131, 1981.

TOZER, T. N.; ROWLAND, M. **Introdução à Farmacocinética e à Farmacodinâmica**: As Bases Quantitativas da Terapia Farmacológica. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2009. cap. 5, p. 75-116.

TOZZI, V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. **Antiviral Research**, v.85, n.1, p.190-200, 2010.

TSUCHIYA, K.; GATANAGA, H.; TACHIKAWA, N.; TERUYA, K.; KIKUCHI, Y.; YOSHINO, M.; KUWAHARA, T.; SHIRASAKA, T.; KIMURA, S.; OKAA, S. Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 319, n.4, p. 1322-1326, 2004.

TURNER, B. G.; SUMMERS, M. F. Structural biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**, v. 285, p. 1-32, 1999.

UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS. Disponível em: <<http://unaids.org.br/>> Acesso: 20 de outubro 2016.

UNAIDS, Relatório epidemiológico BRASIL. UNAIDS. Disponível em: <http://unaid.org.br/wpcontent/uploads/2017/07/20170720_Data_book_2017_Brasil.pdf> Acesso em: 30 de agosto de 2017.

VAN DE GRAAFF, K. M. **Anatomia humana**. 6.^a ed., São Paulo: Manole, 2003.

VIANA, O. S.; JÚNIOR, J. B.; SILVA, R. M. F.; MEDEIROS, F. P. M.; JÚNIOR, S. G.; ALBUQUERQUE, M. M.; NETO, P. J. R. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.42, n. 4, 2006.

VIDYADHARA, R.; SASIDHAR, R. L. C.; NAGARAJU, R. Design and development of polyethylene oxide based matrix tablets for verapamil hydrochloride. **Indian Journal PharmSci**, v. 75, n.2, p. 185-190, 2013.

VIEIRA, C. M. **Farmacocinética pré-clínica e avaliação toxicológica preliminar da nova tiazolidinadiona desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: 5-(4-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (GQ-2)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, Araraquara, 2013.

VILJOEN, M.; GOUS, H.; KRUGER, H, S.; RIDDIK, A.; MEYERS. T, M.; RHEEDERS, M. Efavirenz plasma concentrations at 1, 3, and 6 months post-antiretroviral therapy initiation in HIV type 1- Infected south african children. **Research and Human Retroviruses**. v. 6, ed. 6, p. 613-619, 2010.

VOGT, M.; KUNATH, K.; DRESSMAN, J. B. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, congrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, n. 2, p. 283 – 288, 2008.

WIGG, M. D.; SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V. **Introdução à Virologia Humana**. Vírus da Imunodeficiência Humana. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2002.

WIGG, M.D., SANTOS, N. S. O., ROMANOS, M. T. V. **Introdução à Virologia Humana**. In: Vírus da Imunodeficiência Humana. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2002. p.183-197.

WINTER, M. E. **Farmacocinética Clínica Básica**. 1^a ed. São Paulo: Pharmabooks. p. 10-50, 2012.

WOODMAN, Z.; WILLIAMSON, C.; HIV molecular epidemiology: transmission and adaptation to human populations. **Current Opinion in HIV AIDS**. v. 4, p. 247-252, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents**. Department of Health and Human Services (DHHS), 2009.

YANG, J.; GREY, K.; DONEY, J. An improved kinetics approach to describe the physical stability of amorphous solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 284, n.1-2, p. 24-31, 2010.

ZDANOWICZ, M. M. The Pharmacology of HIV Drug Resistance. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v.70, p.1-9, 2006.