

## TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO CONTROLE DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA: REVISÃO E PERSPECTIVAS

SILVA, Fábio da Silva e <sup>1</sup>;  
SILVA, Débora Scopel e <sup>2</sup>;  
VARGAS, Gilberto D'Avila <sup>3</sup>;  
FISCHER, Geferson <sup>3</sup>;  
LIMA, Marcelo de <sup>3</sup>;  
HÜBNER, Silvia de Oliveira <sup>3</sup>.

Recebido: 10/06/2016

Aceito: 01/12/2016

<sup>1</sup>Médico Veterinário, Mestre, Faculdade de Veterinária, UFPEL; <sup>2</sup>Médica Veterinária, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Veterinária, UFPEL; <sup>3</sup>Médico Veterinário, Professor, Doutor, Departamento de Veterinária Preventiva, Faculdade de Veterinária, UFPEL.

### RESUMO

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) pertence à família *Retroviridae* e apresenta estrutura molecular e patogenia similar ao vírus da imunodeficiência humana (HIV). A infecção pelo FIV pode determinar síndrome de imunodeficiência adquirida em gatos (AIDS felina). A eficácia do tratamento em humanos com HIV é obtida com uma combinação de drogas com diferentes mecanismos de ação que promovem a inibição de fases críticas do ciclo de replicação dos retrovírus, sendo tal esquema terapêutico denominado pela sigla HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*). Antirretrovirais como zidovudina, lamivudina, fozivudina, estampidina, TL3 e plerixafor foram testados *in vivo* frente ao FIV no regime de monoterapia e induziram supressão de carga viral. Seguindo a tendência de tratamento anti-HIV, futuros estudos devem testar fármacos antirretrovirais em regime de associação, com o propósito de desenvolver um protocolo HAART em medicina felina. A presente revisão tem o objetivo de discutir e propor condutas na terapia antirretroviral (TARV) em felinos, além de apresentar os principais fármacos antirretrovirais com eficácia comprovada frente ao FIV.

**Palavras-chave:** Gato. FIV. Lentivirus. Terapêutica.

## INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) pertence à família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus* e apresenta estrutura molecular e patogenia similar ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), entretanto, somente os felinos domésticos e selvagens são suscetíveis (HOSIE et al., 2009). O FIV é considerado um agente cosmopolita e apresenta prevalência variável de acordo com a área geográfica, com o comportamento e o estado de saúde dos gatos estudados. Nos Estados Unidos e Canadá, valores de prevalência de 1 a 7% foram encontrados, enquanto que no Japão a taxa de prevalência reportada foi de 44% (HAYWARD; RODRIGO, 2009). Um estudo realizado no estado de São Paulo, incluindo 454 felinos oriundos de 13 cidades, demonstrou que 14,7% (67/454) dos gatos estavam infectados (LARA et al., 2007) e no Rio Grande do Sul, uma investigação epidemiológica realizada na cidade de Pelotas e adjacências constatou uma frequência de infecção pelo FIV de 21,5% (11/70) nos gatos analisados (SILVA et al., 2014).

O FIV é classificado em sete subtipos distribuídos mundialmente, denominados subtipo A, B, C, D, E, F e U-NZenv, além de cepas recombinantes (GRACE, 2011; HAYWARD; RODRIGO, 2009). No Brasil, pouco se conhece sobre a diversidade genética do FIV, até o momento a caracterização molecular foi realizada apenas nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, identificando-se somente o subtipo B (CAXITO et al., 2006; LARA et al., 2007; MARTINS et al., 2008; SILVA et al., 2014).

Assim como ocorre em humanos infectados pelo HIV, a infecção pelo FIV pode determinar síndrome de imunodeficiência adquirida em gatos (AIDS felina), caracterizada pela ocorrência de infecções oportunistas, doença neurológica e neoplasmas (HARTMANN, 2012). O tratamento de rotina é direcionado ao controle da doença relacionada ao FIV, porém em gatos acometidos por infecções recorrentes, neuropatias e gengivoestomatite o uso de antirretrovirais deve ser considerado (HARTMANN, 2015).

A maioria dos antirretrovirais testados em gatos com FIV são licenciados para uso humano no tratamento do HIV, pois as enzimas de replicação do FIV e do HIV apresentam homologia molecular e similar sensibilidade a esses fármacos (HARTMANN, 2015). Em humanos infectados pelo HIV a eficácia terapêutica é obtida com uma combinação de drogas que

promovem a inibição de fases críticas do ciclo de replicação dos retrovírus. Tal protocolo de associação de fármacos é denominado pela sigla HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), popularmente conhecido como “coquetel anti-AIDS” (GRANICH et al., 2010; PEÇANHA; ANTUNES, 2002), terapia antirretroviral combinada de alta potência. O HAART promove maior eficácia antiviral e menor indução de resistência em comparação ao tratamento com fármaco antirretroviral único (GÜNTARD et al., 2014).

Ainda que experimentos *in vivo* já tenham demonstrado atividade de alguns fármacos antirretrovirais diante do FIV, o esquema HAART necessita de evidência médica para ser adotado no tratamento de gatos infectados, pois os estudos realizados foram conduzidos em regime de monoterapia e em curto período de tempo (HARTMANN, 2015). Seguindo a tendência dos protocolos de tratamento anti-HIV, futuros ensaios clínicos referentes ao tratamento de gatos infectados pelo FIV devem priorizar o esquema de tratamento antirretroviral combinado.

A presente revisão tem o objetivo de descrever o mecanismo de ação dos antirretrovirais, propor recomendações futuras na terapia antirretroviral (TARV) em felinos e apresentar os principais fármacos antirretrovirais com eficácia comprovada frente ao FIV.

### **MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIRRETROVIRAIS**

Os retrovírus sintetizam três enzimas fundamentais para a sua replicação na célula hospedeira, são elas: a transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR) (KENYON; LEVER, 2011). Com o objetivo de interromper o ciclo replicativo do vírus, a maioria das drogas antirretrovirais atua inibindo essas enzimas (PEÇANHA; ANTUNES, 2002).

Em torno de 30 medicamentos antirretrovirais, com mecanismos de ação diferentes, já foram aprovados nos Estados Unidos pela FDA (*Food and Drug Administration*) para tratamento do HIV. Esses fármacos estão distribuídos em seis classes principais (Tabela 1): inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRnt), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores da integrase e inibidores de fusão (MOHAMMADI; BIENZLE, 2012).

**Tabela 1** - Principais drogas antirretrovirais aprovadas pela *Food and Drug Administration*.

Classe farmacológica	Drogas antirretrovirais
ITRN <sup>1</sup>	Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Estavudina, Lamivudina, Zalcitabina, Zidovudina
ITRNt <sup>2</sup>	Tenofovir
ITRNN <sup>3</sup>	Delavirdina, Efavirenz, Etravirina, Idinavir, Nelfinavir, Nevirapina, Ritonavir, Saquinavir
IP <sup>4</sup>	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, lopinavir, Tipranavir
Inibidor da integrase	Raltegravir
Inibidor de fusão	Enfuvirtida, Maraviroc

ITRN<sup>1</sup>: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNt<sup>2</sup>: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos; ITRNN<sup>3</sup>: inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos; IP<sup>4</sup>: inibidores da protease. Fonte: Mohammadi e Bienzle, 2012.

Os retrovírus apresentam duas fitas de RNA de polaridade positiva, mas o RNA genômico ao invés de ser traduzido pelos ribossomos, é convertido em uma molécula de DNA fita dupla, pela enzima TR presente nos vírions. Essa molécula de DNA (provírus) é integrada ao genoma da célula hospedeira e posteriormente transcrita pela RNA polimerase II. A transcrição resulta em mRNAs para a síntese de proteínas estruturais e da enzima TR, e em cópias do RNA genômico, que são então incluídos nas novas partículas víricas (KENYON; LEVER, 2011). Diante da ausência de uma enzima análoga à TR em células humanas, a inibição da TR tornou-se o principal alvo terapêutico para o tratamento da infecção por HIV (MOHAMMADI; BIENZLE, 2012).

Os ITRN atuam basicamente bloqueando a síntese de DNA pró-viral por uma ação competitiva com os nucleosídeos naturais. Um destes inibidores, a zidovudina (AZT), atua competindo com a incorporação de timidina induzindo o término precoce da replicação da cadeia de DNA viral. Os ITRNt apresentam estrutura similar a dos ITRN, mas ao contrário desses, apresentam um grupo fosforado em sua composição, não requerendo fosforilação enzimática intracelular (PEREIRA; PARIDAEN, 2004). Já os ITRNN são pequenas moléculas que atuam por ligação em sítios específicos da transcriptase reversa de forma não competitiva (AUWERX et al., 2004).

A enzima protease é responsável pela clivagem das poliproteínas *gag* e *gag-pol* durante a maturação viral, transformando-as em proteínas estruturais e enzimas virais. Os antirretrovirais IP são compostos peptidomiméticos que se ligam no sítio ativo da enzima protease e impedem a clivagem das poliproteínas virais, dessa maneira não há formação das proteínas estruturais, das enzimas transcriptase reversa, integrase e da própria protease. Conseqüentemente ocorre apenas a produção de vírions não infectivos (ANDERSON et al., 2009).

A classe dos inibidores da integrase e dos inibidores de fusão são os mais recentes fármacos antirretrovirais incorporados ao HAART. Os inibidores da integrase impedem a inserção do DNA viral no genoma do hospedeiro, interrompendo o ciclo de replicação (BRITO, 2011; ZHAN et al., 2010). Os inibidores de fusão são moléculas que impedem a entrada do vírus no interior da célula hospedeira e atuam por bloqueio dos receptores das células alvo, ou a partir de adesão a glicoproteína gp40 do envelope viral, impedindo a fusão vírus-célula (GHOSH et al., 2011; RAY et al., 2010).

### **MANEJO TERAPÊUTICO ANTIRRETROVIRAL**

A variabilidade genética do FIV permite sua rápida adaptação ao sistema imunológico e aos fármacos antirretrovirais, constituindo-se em um mecanismo de escape viral (ROBERTS et al., 1998). Diante disso, se faz necessário o desenvolvimento de um protocolo HAART para felinos infectados, uma vez que minimizaria a ocorrência de resistência ao tratamento. Além disso, a terapia antirretroviral combinada de alta potência reduz a morbidade e mortalidade dos pacientes infectados, melhora a qualidade de vida, favorece a recuperação do sistema

imunológico e resulta em supressão sustentada da replicação viral. Porém, a instituição de um esquema de tratamento antirretroviral em felinos necessita considerar: critérios de adesão à terapia, escolha racional de fármacos, conduta na ocorrência de falha terapêutica e procedimentos quanto aos possíveis efeitos tóxicos dos fármacos (GÜNTHARD et al., 2014).

Em indivíduos com HIV a TARV é indicada nos pacientes com sintomatologia relacionada à infecção e em pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> em declínio (GILL et al., 2002). A adesão ao tratamento deve ser realizada no curso inicial da infecção, pois aumenta a possibilidade de obtenção de supressão máxima de carga viral e elevação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> em indivíduos imunodeprimidos (SCHMID et al., 2010). Entretanto, evidências apontam que mesmo em indivíduos assintomáticos e com contagens elevadas de linfócitos T CD4<sup>+</sup> a adesão precoce ao tratamento promove diminuição da morbimortalidade e redução da transmissão viral (GÜNTHARD et al., 2014). Gatos infectados pelo FIV regularmente podem desenvolver disfunção imunológica, caracterizada por depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (MURPHY et al., 2012; TAKANO et al., 2012), e por isso a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> pode servir como critério de adesão à TARV e parâmetro de resposta terapêutica, assim como ocorre na terapia anti-HIV.

O início da TARV em humanos infectados pelo HIV contempla a combinação de no mínimo três drogas. Como regra geral o esquema de primeira linha adotado no Brasil é composto de dois ITRN/ITRNt associado a um ITRNN, pois reações adversas em humanos, particularmente dislipidemias e distúrbios gastrintestinais são menos frequentes quando comparado a esquemas terapêuticos utilizando um fármaco IP associados a dois ITRN/ITRNt. Em contrapartida, os esquemas de associação com IP oferecem maior barreira genética às mutações de resistência da transcriptase reversa do que os esquemas com ITRNN (BRASIL, 2013). O desenvolvimento de um protocolo HAART próprio para felinos requer criteriosa análise dos fármacos a serem utilizados, pois estudos demonstraram ineficácia dos ITRNN diante do FIV, por ausência de sítio de ligação viral a essa classe de drogas (AUWERX et al., 2004), e ocorrência de toxicidade dos ITRNt em gatos (JUSTA et al., 2012), restringindo, dessa maneira, o arsenal de fármacos a serem incorporados a um esquema de associação de antirretrovirais para a espécie felina.

Em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos associados ao uso da TARV, a síndrome metabólica é a maior complicação relatada em humanos, manifestada pelo desenvolvimento de dislipidemias, resistência insulínica, hipertensão e obesidade, fatores esses que aumentam o risco de alterações cardiovasculares (JERICÓ, 2005). Na espécie felina a ocorrência de neurotoxicidade e supressão medular, foram os eventos adversos mais relatados em animais submetidos ao tratamento antirretroviral (JUSTA et al., 2012; ZHU et al., 2007). A síndrome metabólica, efeito adverso mais frequente em humanos submetidos à TARV, não foi descrita em gatos, provavelmente porque a maioria dos estudos com uso de antirretrovirais *in vivo* na espécie felina realizou-se em curto período de tempo.

#### **ANTIRRETROVIRAIS COM ATIVIDADE ANTIVIRAL RECONHECIDA FRENTE AO FIV**

Os antirretrovirais zidovudina e lamivudina demonstraram atividade antiviral *in vivo* diante do FIV e encontram-se disponíveis no Brasil, porém o uso desses fármacos em felinos é restrito a projetos de pesquisa, sendo vedada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) a prescrição dessa classe de medicamentos por médico veterinário (ANVISA, 1998). Abaixo são descritos os medicamentos já testados diante do FIV.

##### **Zidovudina (AZT)**

O AZT é um análogo da timidina e apresenta-se como o único antirretroviral aprovado pela FDA recomendado pela ABCD (*European Advisory Board on Cat Disease*) para o tratamento do FIV, pois promove inibição da replicação viral *in vivo*. A TARV com AZT está associada com redução da carga viral plasmática, elevação da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, melhora da condição clínica e aumento da sobrevida em gatos infectados pelo FIV, porém o desenvolvimento de resistência viral ao fármaco foi observado em tratamentos com período superior a seis meses. A dose recomendada é de 5 mg/kg a cada 12 h por via oral (VO) ou subcutânea (SC). Alguns gatos podem desenvolver anemia durante as três primeiras semanas de tratamento, mas na maioria dos casos a recuperação da contagem de eritrócitos ocorre sem a interrupção da terapia. A suspensão do tratamento está indicada quando houver contagem do hematócrito abaixo de 20% (HOSIE et al., 2009).

### **Lamivudina (3TC)**

O 3TC é um análogo nucleosídeo associado frequentemente ao AZT para tratamento do HIV (TISDALE et al., 1993). A combinação AZT (5 mg/kg q12 h) com 3TC (25 mg/kg q12 h) VO, testada em gatos infectados por FIV durante o período de 12 meses, resultou em significativa supressão da carga viral e recuperação da relação  $CD4^+/CD8^+$  quando comparado a animais tratados somente com AZT (GÓMEZ et al., 2012). Entretanto Medeiros et al. (2016) observaram que gatos com FIV submetidos ao protocolo combinado com AZT (5 mg/kg q12 h) e 3TC (4 mg/kg q12 h) VO, durante 3 anos, apresentaram baixa relação  $CD4^+/CD8^+$ , diminuição na contagem de eritrócitos e desenvolvimento de mutação viral de resistência a TARV.

### **Fozivudina (FZD)**

O FZD é um composto precursor da zidovudina e tem como vantagem a ausência de efeito mielotóxico, não induzindo anemia mesmo em alta dosagem, diferentemente do AZT. O fármaco apresentou efeito supressor da carga viral na fase aguda da infecção pelo FIV na dose de 45 mg/kg q12 h VO, mas seu uso em período superior a quatro semanas foi associado ao desenvolvimento de resistência (FOGLE et al., 2011).

### **Estampidina (STAMP)**

A estampidina é um nucleosídeo derivado da estavudina (D4T) que demonstrou efetividade em gatos FIV positivos em estágio crônico administrada na dose de 50-100 mg/kg q12 h VO, determinando queda da carga viral em células sanguíneas mononucleares. Animais tratados experimentalmente, durante quatro semanas, não manifestaram nenhum efeito adverso (UCKUN et al., 2003).

### **TL3**

Atualmente a molécula TL3 apresenta-se como o único inibidor de protease com atividade *in vivo* comprovada frente ao FIV. O TL3 impediu a ocorrência de degeneração neurológica em animais inoculados com a cepa FIV-PPR, mas não foi capaz de prevenir a viremia em animais desafiados experimentalmente. A dose utilizada foi de 20 mg/animal VO, duas vezes ao dia (HUITRON-RESENDIZ et al., 2004).



### **Plerixafor (AMD3100)**

Em relação aos antirretrovirais que atuam por inibição da fusão vírus-célula, o AMD3100 também é o único medicamento da categoria com eficácia comprovada em felinos infectados pelo FIV. O fármaco atua promovendo a ligação específica com os co-receptores CXCR4, impedindo o ingresso do vírus na célula alvo. O AMD3100 demonstrou diminuição da carga de DNA proviral em gatos naturalmente infectados e ausência de efeitos adversos. A dose recomendada é de 0,5 mg/kg q12 h SC (HARTMANN et al., 2012).

### **Antirretrovirais contraindicados para a espécie felina**

Os antirretrovirais didanosina (DDI), adefovir e tenofovir análogo (PMPDAP), apresentam atividade antiviral frente ao FIV, mas demonstram alta toxicidade quando administrados em gatos. O antirretroviral DDI da classe dos ITRN induziu neurotoxicidade (ZHU et al., 2007) e os antirretrovirais adefovir e o PMPDAP, ambos da classe dos ITRNt, foram associados ao desenvolvimento de anemia moderada a severa (JUSTA et al., 2012; TAFFIN et al., 2015).

### **Antirretrovirais com potencial atividade antiviral *in vivo* diante do FIV**

Os fármacos abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), estavudina (D4T) e zalcitabina (DDC) da classe dos ITRN e os inibidores de protease (IP) atazanavir, lopinavir e tipranavir demonstraram atividade antiviral *in vitro* diante do FIV e apresentam-se como antirretrovirais potenciais para futuros estudos *in vivo* em gatos FIV positivos (BALZARINI et al., 1996; BISSET et al., 2002; MEDLIN et al., 1996; NORELLI et al., 2008; SCHWARTZ et al., 2014).

O fármaco raltegravir da classe dos inibidores de integrase, demonstrou atividade antiviral *in vitro* diante do FIV (TOGAMI et al., 2013) porém ainda não foi testado *in vivo*. Entretanto, de acordo com Boesch et al. (2015), o uso do raltegravir em felinos infectados pelo vírus da leucemia felina (FeLV) induziu redução da viremia e apresentou-se seguro, não observando-se ocorrência de efeitos adversos durante 15 semanas de tratamento na dose de 40 mg/animal VO, duas vezes ao dia. Assim sendo, o raltegravir apresenta-se como mais um antirretroviral a ser testado futuramente em gatos FIV positivos.

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento de um protocolo de tratamento antirretroviral efetivo e seguro em medicina felina requer maiores estudos, pois a maioria dos antirretrovirais licenciados para tratamento do HIV carece de informação quanto à atividade antiviral e nível de toxicidade em gatos infectados pelo FIV. Além disso, a proibição da prescrição dessa classe de medicamentos por médicos veterinários, imposta pela legislação brasileira, também impede a elaboração e consequente difusão de um esquema de terapia de combinação na rotina clínica. Em relação ao manejo terapêutico, também se faz necessário o estabelecimento de critérios de adesão à TARV e a determinação de métodos de identificação de falha terapêutica e ocorrência de efeitos adversos.

## ANTIRETROVIRAL THERAPY TO CONTROL FELINE IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTIONS: REVIEW AND PERSPECTIVES

### ABSTRACT

**F**eline immunodeficiency virus (FIV) belongs to the family *Retroviridae* and presents molecular structure and pathogeny similar to the human immunodeficiency virus (HIV). FIV infection can determine the acquired immunodeficiency syndrome in cats (feline AIDS). The efficiency of the treatment of humans with HIV is obtained with a combination of drugs with different mechanisms of action that promote the inhibition of critical phases of the retrovirus replicative cycle, this therapeutic protocol is named HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*). Antiretrovirals like zidovudine, lamivudine, fozivudine, stampidine, TL3 and plerixafor were already tested *in vivo* against FIV, as monotherapy, and induced viral load supression. Following anti-HIV treatment tendencies, future studies must test antiretroviral drugs in combination, with the purpose of developing a HAART protocol in feline medicine. The present review has the objective of discussing and proposing future aspects of handling in the antiretroviral therapy in cats and present the main antiretroviral drugs with proved efficacy against FIV.

**Keywords:** Cat. FIV. Lentivirus. Therapeutic.

## TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN EL CONTROL DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA FELINA: REVISIÓN Y PERSPECTIVAS

### RESUMEN

**E**l virus de inmunodeficiencia felina (VIF) pertenece a la familia *Retroviridae* y presenta estructura molecular y patogenia semejante al virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La infección puede determinar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en gatos (SIDA felina). La eficacia del tratamiento en personas con VIH es obtenida con una combinación de fármacos con distintos mecanismos de acción que producen la inhibición de fases críticas del ciclo replicativo de los retrovirus, siendo este esquema terapéutico conocido por la sigla HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*). Antirretrovirales como zidovudina, lamivudina, fozivudina, estampidina, TL3 e plerixafor fueron testeados *in vivo* frente al VIF en régimen de monoterapia e indujeron supresión viral. Siguiendo la tendencia del tratamiento de la infección por VIH, futuros estudios deben testear drogas antirretrovirales en régimen de asociación, con el propósito de desarrollar un esquema HAART en medicina felina. Esta revisión tiene el objetivo de discutir y proponer recomendaciones en el tratamiento antirretroviral (ARV) en felinos, además de describir los principales medicamentos antirretrovirales con eficacia frente al VIF.

**Palabras clave:** Gato. VIF. Lentivirus. Terapéutica.

### REFERÊNCIAS

ANDERSON, J.; SCHIFFER, C.; LEE, S. K.; et al. Viral protease inhibitors. **Handbook Experimental Pharmacology**, v. 189, p. 85–110, 2009.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. In: **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1, n. 93, p. 37-49, 19 de maio de 1998.

AUWERX, J.; ESNOUF, R.; DE CLERCQ, E.; et al. Susceptibility of feline immunodeficiencyvirus/human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase chimeras to non-nucleoside RT inhibitors. **Molecular Pharmacology**, v. 65, p. 244–251, 2004.

BALZARINI, J.; EGBERINK, H.; HARTMANN, K.; et al. Antiretrovirus specificity and intracellular metabolism of 2',3'-dideoxy-2', 3'-dideoxythymidine (stavudine) and its 5'-monophosphate triester prodrug So324. **Molecular Pharmacology**, v. 50, p. 1207-1213, 1996.

BISSET, L. R.; LUTZ, H.; BONI, J.; et al. Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing *in vitro* FIV replication. **Antiviral Research**, v. 53, p. 35–45, 2002.

BOESCH, A.; CATTORI, V.; RIOND, B.; et al. Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir on the course of progressive feline leukemia virus infection. **Veterinary Microbiology**, v. 175, p. 167-178, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV, 2013**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>.

BRITO, M. Fármacos recentes usados para o tratamento da infecção pelo HIV-1: enfuvirtida, maraviroc, raltegravir e etravirina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 159-168, 2011.

CAXITO, F. A.; COELHO, M. E.; RESENDE, M. Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus strains from State of Minas Gerais, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 1222-1225, 2006.

FOGLE, J. E.; TOMPKINS, W. A.; CAMPBELL, B.; et al. Fozivudine tidoxil as single-agent therapy decreases plasma and cell-associated viremia during acute feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 413–418, 2011.

GHOSH, R. K.; GHOSH, S. M.; CHAWLA, S. Recent advances in antiretroviral drugs. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 12, p. 31–46, 2011.

GILL, C.; GRIFFITH, J.; JACOBSON, D.; et al. Relationship of HIV viral loads, CD4 counts, and HAART use to health-related quality of life. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 30, n. 5, p. 485-492, 2002.

GÓMEZ, N. V.; FONTANALS, A.; CASTILLO, V.; et al. Evaluation of different antiretroviral drug protocols on naturally infected feline immunodeficiency virus (FIV) cats in the late phase of the asymptomatic stage of infection. **Viruses**, v. 4, n. 6, p. 924-939, 2012.

GRACE, S. F. Feline immunodeficiency virus infection. In: NORSWORTHY, G. D.; GRACE, S. F.; CRISTAL, M. A.; TILLEY, L. P. **The Feline Patient**. 4. ed. USA: Black Well Publishing, 2011. Cap. 75, p. 179-180.

GRANICH, R.; CROWLEY, S.; VITORIA, M.; et al. Highly active antiretroviral treatment as prevention of HIV transmission: review of scientific evidence and update. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 5, n. 4, p. 298-304, 2010.

GÜNTHARD, H.; ABERG, J.; ERON, J.; et al. Antiretroviral treatment of adult HIV Infection. **JAMA**, v. 312, n. 4, p. 410-425, 2014.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline retroviruses: A review. **Viruses**, v. 4, n. 11, p. 2684-2710, 2012.

HARTMANN, K. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, p. 925-939, 2015.

HARTMANN, K.; STENGEL, C.; KLEIN, D.; et al. Efficacy and adverse effects of the antiviral compound plerixafor in feline immunodeficiency virus-infected cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p. 483-490, 2012.

HAYWARD, J.; RODRIGO, A. G. Molecular epidemiology of feline immunodeficiency virus in the domestic cat. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 134, p. 68-74, 2009.

HOSIE, M. J.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; et al. Feline immunodeficiency: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 575-584, 2009.

HUITRON-RESENDIZ, S.; DE ROZIERES, S.; SANCHEZ-ALAVEZ, M.; et al. Resolution and prevention of feline immunodeficiency virus-induced neurological deficits by treatment with the protease inhibitor TL-3. **Journal of Virology**, v. 78, p. 4525-4532, 2004.

JERICÓ C. Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients: prevalence, characteristics, and related factors. **Diabetes Care**, v. 28, p. 132-137, 2005.

JUSTA, N.; WEBER, D.; KLEIN, D.; MUELLER, R. S.; et al. Efficacy and adverse effects of (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine in feline immunodeficiency virus-infected cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 1267-1273, 2012.

KENYON, J. C.; LEVER, A. M. L. The molecular biology of feline immunodeficiency virus. **Viruses**, v. 3, n. 11, p. 2193-2213, 2011.

LARA, M. V.; TANIWAKI, S. A.; ARAÚJO JÚNIOR, J. P. Caracterização filogenética de amostras do vírus da imunodeficiência felina (FIV) do Estado de São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 11, p. 467-470, 2007.

MARTINS, A. N.; MEDEIROS, S. O.; SIMONETTI, J. P.; et al. Phylogenetic and genetic analyses of feline immunodeficiency virus *gag*, *pol* and *env* genes from domestic cats undergoing nucleoside reverse transcriptase inhibitor treatment or treatment-naïve Cats in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Virology**, v. 82, n. 16, p. 7863-7874, 2008.

MEDEIROS, S. O.; ABREU, C. M.; DELVECCHIO, R.; et al. Follow-up on long-term antiretroviral therapy for cats infected with feline immunodeficiency virus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 4, p. 264-272, 2016.

MEDLIN, H. K.; ZHU, Y. Q.; REMINGTON, K. M.; et al. Selection and characterization of a mutant of feline immunodeficiency virus resistant to 2',3'-dideoxycytidine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, p. 953-957, 1996.

MOHAMMADI, H.; BIENZLE, D. Pharmacological Inhibition of Feline Immunodeficiency Virus (FIV). **Viruses**, v. 4, n. 5, p. 708-724, 2012.

MURPHY, B.; VAPNIARSKY, N.; HILLMAN, C.; et al. Fiv establishes a latent infection in feline peripheral blood CD4+ t lymphocytes *in vivo* during the asymptomatic phase of infection. **Retrovirology**, v. 9, n. 12, p. 1-17, 2012.

NORELLI, S.; EL DAKER, S.; D'OSTILIO, D.; et al. Response of feline immunodeficiency virus (FIV) to tipranavir may provide new clues for development of broad-based inhibitors of retroviral proteases acting on drug-resistant HIV-1. **Current HIV Research**, v. 6, p. 306-317, 2008.

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

PEREIRA, C. F.; PARIDAEN, J. T. Anti-HIV drug development—An overview. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, p. 4005-4037, 2004.

RAY, S.; FATIMA, Z.; SAXENA, A. Drugs for AIDS. Mini Rev. **Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 147-161, 2010.

ROBERTS, J. D.; BEBENEK, K.; KUNKEL, T. A. The accuracy of reverse transcriptase from HIV. **Science**, v. 242, n. 4882, p. 1171-1173, 1998.

SCHMID, A.; GIANELLA, S.; WYL, V.; et al. Profound depletion of HIV-1 transcription in patients initiating antiretroviral therapy during acute infection. **PLoS One**, v. 5, n. 10, e13310, 2010.

SCHWARTZ, A. M.; MCCRACKIN, M. A.; SHINAZI, R. F.; et al. Antiviral efficacy of nine nucleoside reverse transcriptase inhibitors against feline immunodeficiency virus in feline peripheral blood mononuclear cells. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, p. 273-281, 2014.

SILVA, F. S.; CASTRO, C. C.; FINGER, P. F.; et al. Ocorrência do subtipo B do vírus da imunodeficiência felina em gatos domésticos da região sul do estado do Rio Grande do Sul. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 1, p. 1-6, 2014.

TAFFIN, E.; PAEPE, D.; GORIS, N.; et al. Antiviral treatment of feline immunodeficiency virus-infected cats with (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 2, p. 79-86, 2015.

TAKANO, T.; HOSOYA, S.; SHIBAO, A.; et al. Comparative study of the plasma globulin level, CD21<sup>+</sup> B-cell counts and FOXP3 mRNA expression level in CD4<sup>+</sup> T-cells for different clinical stages of feline immunodeficiency virus infected cats. **Research in Veterinary Science**, v. 92, p. 157-161, 2012.

TISDALE, M.; KEMP, S. D.; PARRY, N. R.; LARDER, B. A. Rapid *in vitro* selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase. **PNAS-Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, p.5653-5656, 1993.

TOGAMI, H.; SHIMURA, K.; OKAMOTO, M.; et al. Comprehensive *in vitro* analysis of simian retrovirus type 4 susceptibility to antiretroviral agents. **Journal of Virology**, v. 87, p. 4322-4329, 2013.

UCKUN, F. M.; CHEN, C. L.; SAMUEL, P.; et al. *In vivo* antiretroviral activity of stampidine in chronically feline immunodeficiency virus-infected cats. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 47, p. 1233-1240, 2003.

ZHAN, P.; LIU, X.; DE CLERCQ, E. Blocking nuclear import of pre-integration complex: An emerging anti-HIV-1 drug discovery paradigm. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 495-503, 2010.

ZHU, Y.; ANTONY, J. M.; MARTINEZ, J. A.; et al. Didanosine causes sensory neuropathy in an HIV/AIDS animal model: impaired mitochondrial and neurotrophic factor gene expression. **Brain**, v. 130, p. 2011-2023, 2007.

*Autor para correspondência:*

*Fábio da Silva e Silva.*

*Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Veterinária, Campus Universitário, caixa postal 354, Capão do Leão (RS), CEP 96010-900, Brasil.  
silvamedvet@hotmail.com*