

Agradecimentos

O Homem não se realiza sozinho.

Nesta minha caminhada pela vida tenho tido a felicidade de cruzar com pessoas maravilhosas, com um espírito de solidariedade humana incrível, com uma alegria em partilhar desmedida, sobrecarregando as suas próprias vidas para poderem partilhar com os outros conhecimentos e valores que de outra forma não se expandiriam nem beneficiariam a humanidade. Estes são, alguns dos muitos adjectivos qualificativos das ilustres personagens que se dignaram colaborar neste meu trabalho e o tornaram uma realidade, tais como:

Todos os profissionais do Departamento de Bioquímica da FMUP em especial a Prof.^a Doutora Conceição Calhau, Téc. Luísa Vasques, Dr.^a Ana Faria e Prof.^a Doutora Isabel Azevedo.

O Prof. Doutor Nuno Mateus do Departamento de Química da FCUP, bem como toda a sua equipa de alunos.

Todos os Médicos e Enfermeiros do Hospital de Dia do Serviço de Doenças Infecciosas do HSJ a destacar o Dr. Rui Marques, Enf.^a Ernestina Fernandes, Dr.^a Rosário Serrão, Dr.^a Carmela Piñeiro e Prof. Doutor António Sarmento.

O Dr. Henri Benech e Téc. Orélie do Departamento de Imunologia do CEA – Saclay – Paris.

A Dr.^a Camila do Departamento de Bioestatística da FMUP.

A minha amiga Alexandra Cardoso, companheira de Mestrado.

O meu conterrâneo e amigo Sérgio e sua família (que tão bem me acolheram em Paris), sem esquecer o seu primo Daniel.

Todos os meus amigos e colegas de trabalho do Serviço de Imunohemoterapia do HSJ, que de uma forma ou de outra me apoiaram.

Por último, mas não menos importantes, queria louvar todos os meus familiares em especial o meu marido, sogros, pais e irmãos que em todos os momentos foram o meu alicerce. Adoro-vos.

Patrocíneos/colaboração: Vidrolab2, Gilead Science, GlaxoSmithKline e Bristol-Myers Squibb.

Bolsa: Prof. Henrique Lecour / Associação de Infeciologistas do Norte

Resumo

Foram realizadas determinações intracelulares do TFV-DP e FTC-TP em 34 doentes portadores da infecção pelo HIV-1 seguidos nas consultas do Hospital de Dia do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de São João, sem alterações hepáticas nem renais e em tratamento com TruvadaTM ou Viread[®] há pelo menos 1 mês.

Foram colhidas duas amostras de sangue por doente espaçadas de 5 a 20 dias. E, os valores das concentrações intracelulares determinadas foram relacionados por análise estatística com os diversos parâmetros constantes da informação recolhida.

Não se verificaram diferenças, estatisticamente significativas, das concentrações intracelulares de TFV-DP e FTC-TP em função da idade, do sexo, das combinações terapêuticas usadas, do número de dias decorridos entre a 1^a e a 2^a colheita, do número de células - PBMC, do número de linfócitos T CD4⁺, da virémia, dos subtipos do HIV-1 encontrados e da ocorrência ou não de co-infecção. Tendo-se registado um aumento estatisticamente significativo das concentrações de FTC-TP para pesos a partir dos 80kg e um aumento das concentrações de TFV-DP em função do tempo decorrido entre a última toma e a colheita (quando superior a 24h) e ainda em função da toma ser diurna.

Concluindo-se que, aparte estas diferenças, as concentrações intracelulares de TFV-DP e FTC-TP se revelaram estáveis em função dos factores analisados.

Palavras chave: co-infecção (HBV e HCV), combinações terapêuticas, concentrações intracelulares, FTC, FTC-TP, HIV-1, hora da toma, idade, linfócitos T CD4⁺, PBMC, período de tempo, peso, sexo, subtipos, TDF, TFV-DP, virémia.

Abstract

TFV-DP and FTC-TP intracellular concentrations were determined on 34 patients with HIV-1 infection without hepatic or renal complications, followed at the Day Hospital – Infectious Diseases Service – Hospital de São João E.P.E., Porto, Portugal. These patients had been under treatment with Truvada™ ou Viread® for at least 1 month.

Two blood samples were collected in each patient with a 5 to 20 days interval.

There were no statistically significant differences on the TFV-DP and FTC-TP intracellular concentrations according to age, gender, therapeutical combinations in use, the number of days between the 1st and 2nd blood collection, the number of PBMC cells, the number of lymphocytes T CD4+, viremia, the subtypes of HIV-1 found and occurrence of co-infection or not. There was a statistically significant rise of FTC-TP concentrations on patients with body weight ≥ 80 kg and a rise of TFV-DP concentrations when the period of time between the administration of the last dose and the blood collection was higher than 24 hours and also when the intake was during daytime.

Key words: age, body weight, co-infection (HBV and HCV), FTC, FTC-TP, gender, HIV-1, intracellular concentrations, lymphocyte T CD4⁺, PBMC, period of time, therapeutic combination, TDF, TFV-DP, time administration, viremia, subtypes.

Abreviaturas

ABC - Abacavir

ALT/AST - transaminases

ATP - adenosina trifosfatada

ATV - Atazanavir

AZT - Zidovudina

cDNA - DNA complementar

CPT - *Cell Preparation Tube*

CRF - formas recombinantes circulantes

d4T - Estavudina

ddI - Didanosina

DNA - ácido desoxirribonucleico

EFV - Efavirenze

env - envelope

FPV - Fosamprenavir

FTC - Entricitabina

FTC-TP – Entricitabina tri-fosforilada

gag - grupo antigénico específico

gp - glicoproteínas

Grupo M - grupo *major*

Grupo N - grupo não M e não O

Grupo O - grupo *outlier*

HAART - *Highly Active Anti Retroviral Therapy*

HBV - Vírus da hepatite B

HCV - Vírus da hepatite C

HIV - vírus da imunodeficiência humana

HIV-1 - vírus da imunodeficiência humana tipo 1

HIV-2 - vírus da imunodeficiência humana tipo 2

HPLC - *high-performance liquid chromatography*

IDV - Indinavir

LDM - limite de detecção do método

LPV - Lopinavir

LQM - limite de quantificação do método

LTR - sequências terminais repetitivas
MDR - *multidrug-resistance*
MDR1 - *multidrug-resistance transport protein*
MHC - *major histocomplex*
MPI - método de padronização interna
mRNA - RNA mensageiro
MS - Espectrometria de massa
nef - factor de virulência
NNRTI - inibidor da transcriptase reversa não nucleosídico
NRTI - inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídicos ou nucleotídicos
NSI – não indutor de sincícios
NVP - Nevirapina
OMS - organização mundial de saúde
PBMC - *Peripheral Blood Mononuclear Cells*
PI - inibidores da protease
pol- polimerase
rev - regulador de expressão viral
RNA - ácido ribonucleico
RTV - Ritonavir
SI - indutor de sincícios
SIDA - síndrome da imunodeficiência humana adquirida
SQV - Saquinavir
ssRNA - RNA de cadeia simples
tat - transactivador da transcrição
TDF - Tenofovir
TDM - *therapeutic drug monitoring*
TFV-DP – Tenofovir di-fosforilado
TR - transcriptase reversa
UNAIDS- *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*
UV - Ultra-violeta
vif - factor de infecciosidade viral
vpr - proteína viral R
vpu - proteína viral
3TC – Lamivudina

Índice

	Pág.
1. Introdução	1
1.1 Dados epidemiológicos da infecção HIV	2
1.2 Vírus da Imunodeficiência Humana	3
1.2.1 Estrutura do HIV-1	4
1.2.2 Grupos e sub-tipos do HIV-1	6
1.2.3 Tropismo do HIV-1	7
1.2.4 Ciclo de replicação do HIV-1	9
1.3. Infecção pelo HIV-1	11
1.3.1 Evolução e manifestações clínicas da infecção pelo HIV-1	11
1.3.2 Diagnóstico e monitorização da infecção pelo HIV-1	12
1.4 Terapêutica anti-retrovírica	13
1.4.1 Breve resenha histórica	14
1.4.2 Terapêutica actual	15
1.4.3 Início da intervenção terapêutica	17
1.4.4 Falência terapêutica	19
1.4.5 Mecanismos de resistências do HIV-1 ao tratamento	20
1.5 Farmacocinética	21
1.6 Caracterização dos NRTI	24
1.6.1 Metabolização dos NRTI	25
1.6.1.1 Metabolização dos NRTI em estudo (FTC e TDF)	26
1.6.2 Mecanismos de toxicidade associada aos NRTI	27
1.7 Monitorização da terapêutica anti-retrovírica	30
1.7.1 HPLC (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)	32
1.8 Objectivo do estudo	34
2. Material e métodos	35
2.1 Identificação da população em estudo	36
2.2 Parâmetros de selecção dos doentes	36
2.3 Informação recolhida	36
2.4 Material usado no estudo	37
2.5 Metodologias aplicadas	38
2.6 Tratamento estatístico	40
3. Resultados e Discussão	41

4. Conclusão	60
Referências bibliográficas	
Anexos	

Índice de Figuras

Figura 1 – Partícula vírica do HIV-1	4
Figura 2 – Genoma do HIV-1	5
Figura 3 – Distribuição geográfica do HIV	7
Figura 4 – Ciclo de replicação do HIV-1	10
Figura 5 – Evolução da infecção pelo HIV-1	11
Figura 6 – Acção da intervenção terapêutica	17
Figura 7 – Factores a ter em conta para o início da terapêutica na infecção HIV-1	18
Figura 8 - Estrutura dos NRTI	24
Figura 9 – Metabolização da Entricitabina e do Tenofovir	27
Figura 10 – Resultados da detecção por HPLC e respectivas medições	33

Índice de Tabelas

Tabela I – Classificação do HIV-1	6
Tabela II – Anti-retrovíricos aprovados para o tratamento da infecção HIV-1	16
Tabela III – Caracterização relativa à idade e peso dos doentes	42
Tabela IV – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função da idade	42
Tabela V – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do peso	43
Tabela VI – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do sexo	44
Tabela VII – Concentração de TFV-DP e FTC-TP na primeira e na segunda colheitas	45
Tabela VIII – Concentração de TFV-DP e FTC-TP quando combinados ou separados	46
Tabela IX – Concentração de TFV-DP e FTC-TP quando combinados com o RTV	46
Tabela X – Concentração de TFV-DP e FTC-TP quando combinados com o EFV	46
Tabela XI – Concentração de TFV-DP e FTC-TP quando combinados com o AZT	47
Tabela XII – Concentração de TFV-DP e FTC-TP quando combinados com o LPV	47

Tabela XIII – parâmetros relativos à colheita e respectivas amostras	47
Tabela XIV – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do tempo decorrido desde a última toma à colheita	48
Tabela XV – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função da hora da toma dos mesmos	49
Tabela XVI – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do nº de dias que separa a 1ª da 2ª colheita.	49
Tabela XVII – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do nº de células (PBMC)	50
Tabela XVIII – Parâmetros relativos à progressão da doença	51
Tabela XIX – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do nº linfócitos T CD4 ⁺	51
Tabela XX – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função da virémia do HIV-1	52
Tabela XXI – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do sub-tipo do HIV-1	52
Tabela XXII – Concentração de TFV-DP e FTC-TP em doentes com e sem co-infecção	53
Tabela XXIII – Distribuição dos doentes atendendo à hora da toma da medicação e do tempo decorrido desde a última toma à 1ª colheita	58

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição da concentração de TFV-DP e FTC-TP em função da idade	42
Gráfico 2 – Distribuição da concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do peso	43
Gráfico 3 – Distribuição da concentração de TFV-DP e FTC-TP na primeira e segunda colheitas	45
Gráfico 4 – Correlação entre as concentrações obtidas nas primeiras e segundas colheitas de ambos os fármacos	45
Gráfico 5 – Distribuição da concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do tempo decorrido desde a última toma até à colheita	48
Gráfico 6 – Correlação do nº células (PBMC) extraídas com o nº de linfócitos do doente	50
Gráfico 7 – Distribuição da concentração de TFV-DP e FTC-TP em função do nº de linfócitos T CD4 ⁺	51

Anexo 1

CONSENTIMENTO INFORMADO

Caro Utente

A eficácia do tratamento anti-retrovírico depende da adequada concentração dos medicamentos no sangue, de modo a inibir a replicação do VIH.

Está em curso um trabalho de investigação que pretende avaliar as concentrações, no sangue e dentro das células, dos seguintes medicamentos: - Retrovir[®], Videx[®], Zerit[®], Epivir[®], Ziagen[®], Emtriva[®] e Viread[®].

Uma vez que está a ser tratado com um ou mais destes medicamentos, pedimos a sua colaboração, no sentido de permitir que lhe sejam colhidas 2 amostras de sangue (cerca de 8 mL de sangue em cada amostra), nas quais será efectuado o doseamento dos fármacos do seu esquema terapêutico.

No decurso do estudo poderá ser identificado um problema de concentração de algum destes medicamentos no sangue, que poderá ajudar a efectuar uma atitude correctiva, no doseamento ou na toma da medicação, de modo a obter uma melhor eficácia terapêutica da medicação instituída, ou mesmo indicar a sua substituição.

Para garantir a fidelidade do estudo é indispensável que tome de modo correcto e sem falhas a sua medicação, tomando todas as doses e cumprindo o horário especificado que lhe foi indicado pelo seu médico assistente.

Caso concorde participar neste estudo, pedimos-lhe que assine e date este consentimento informado.

Nome: _____

Data: ___/___/_____

O Médico

Anexo 2

Determinação da concentração no plasma

1. Incubou-se o microtubo com a amostra a 57°C durante 15 min. (para inactivação viral).
2. Equilibrou-se as colunas SPE C18 (Sep-Pak® Plus C18, Waters) com 0,5ml de metanol e de seguida 0,25ml de água.
3. Adicionou-se 0,25ml de água ultra pura à amostra de plasma inactivado.
4. Promoveu-se a passagem de 1ml da amostra ou padrão pela coluna (fluxo: 1ml/min).
5. Lavou-se a coluna com 20ml de água (procedimento importante para a remoção do Ficoll da amostra, uma vez que este interfere na posterior detecção cromatográfica).
6. Secou-se a coluna promovendo vácuo durante 5 min.
7. Eluiu-se os fármacos da coluna para um tubo de 2 ml, promovendo a passagem de 0,250ml de metanol a 80%, 2 vezes (controlar o fluxo: 1ml/min).
8. Concentrou-se os fármacos no *Speed vacuum* a 50°C até evaporar a solução.
9. Adicionou-se 0,100ml de acetonitrilo a 5% e homogeneizar no vortex durante 20 seg.
10. Transferiu-se para *inserts*. Centrifugou-se os *inserts* durante 45 segundos a 10.500 rpm.
11. Todas as amostras purificadas foram analisadas por HLPC-UV por injeção directa das amostras (20 µL), no equipamento Elite LaChrom L-2130 (VWR, Hitachi) programado com as seguintes condições cromatográficas:

- Coluna de fase reversa RP18 (25cm/4cm de 5 μ m) e pré-coluna (Merck, Darmstadt)
- Gradiente de eluição a 30°C
- Fluxo da fase móvel a 1,0 ml/min
- Pressão – 0 a 350 bar
- Fase móvel (A) - solução tampão: acetonitrilo (95:5, v/v)
- Fase móvel (B) - 100% acetonitrilo
- Programa de detecção cromatográfico: 10 min. com 100% fase móvel (A) seguido de 5 min. com 100% fase móvel (B). Re-equilibrar a coluna com 100% fase móvel (A) durante 10 min.
- Detecção UV a 260 nm.

12. Injectou-se primeiro os padrões, seguidamente as amostras e terminou-se com nova injeção dos padrões.
13. No final da detecção determinou-se a área do pico do fármaco por análise cromatográfica dos padrões e das amostras.
14. Relacionou-se as áreas com as concentrações dos padrões para assim se obter a equação da recta padrão.
15. Determinou-se a concentração dos fármacos presentes nas amostras por interpolação das áreas com a recta padrão.

Anexo 3

Tabela XXIII – Informação relativa aos doentes em estudo

Nº	Sexo	D.N.	Peso(kg)	Co-infecção	Virémia (cóp./ml)	Nº linf. T CD4 ⁺ / mm ³	Resistências TR	Resistente TDF/FTC	Sub-tipo
1	M	19-01-1969	86	sim	238	274	K103N	Não	G/G
2	M	21-03-1968	57		54	78	M184I, Y181C	FTC - Sim	B/B
3	M	28-02-1963	83		ND	359			
4	F	14-12-1965	55	sim	ND	304			
5	M	01-08-1956	78		ND	298			
6	M	27-03-1972	72	sim	63	170			G/G
7	F	01-08-1965	80		ND	367			
8	F	04-12-1966	105		261	116	K103N		B/B
9	M	26-07-1964	59		171	278		Não	
10	M	17-02-1971	68	sim	56	699		Não	G/G
11	M	14-10-1969	58	sim	ND	439			CRF20_BG
12	M	25-02-1972	99	sim	1420	336	D67N, K70R, M184V, K219Q	FTC - Sim	B/B
13	M	01-01-1971	52	sim	635	32			
14	M	18-10-1958	56	sim	ND	40	M41L, A62V, V75I, M194V, T215C, K103N, V106A, F227L	Sim	B/B
15	M	15-03-1967			ND	49		Não	B/B
16	M	06-03-1976	88		ND	1069			
17	M	16-10-1939	63		ND	442			
18	M	30-11-1967	70		ND	535			
19	M	01-08-1979	64		69	452			G/G
20	M	21-10-1962	59		699	468	G333D, V179D	Não	B/B
21	F	02-06-1967	52	sim	ND	293			G/G

22	M	08-03-1960	65	sim	492	195			B/B
23	M	11-10-1956	74		ND	964	A62V, D67N, K70R, Q151M, T215Y, K219E, G190A	Sim	B/B
24	M	15-02-1973	56	sim	ND	516			
25	M	09-10-1964	58		ND	489			
26	M	19-07-1965	54	sim	ND	306			G/G
27	F	28-12-1971	51		ND	523			
28	M	22-05-1974	53	sim	325#	241			B/B
29	M	21-04-1965	77	sim	ND	709			
30	M	14-06-1952	100		ND	604			
31	M	02-04-1969	77	sim	ND	254			
32	F	11-10-1967	71	sim	ND	444			
33	M	03-04-1976	75	sim	63	625	K70KR, M184MV, K219KQ, K103KN, K238KT	FTC - Sim	CRF20_BG
34	M	11-11-1947	81		ND	278			

Tabela XXIV – Informação relativa à colheita das amostras e à medicação dos doentes em estudo

Nº	Colheita	Nº horas passadas desde a última toma até à colheita	Nº dias que distanciaram a 1ª da 2ª colheita	NRTI em TDM	Outros ARV	Outra(s) medicações
1	1ª	13.35	4	FTC+TDF	LPV/r	cotrimoxazol
	2ª	12.20				
2	1ª	24.00	7	FTC+TDF	AZT; ATV; RTV	sintrom, haloperidol, cotrimoxazol, carvedilol, furosemida, pravastatina, captopril
	2ª	24.00				
3	1ª	14.00	7	FTC+TDF	EFV	
	2ª	13.00				
4	1ª	24.00	7	FTC+TDF	LPV/r	oxazepam
	2ª	24.00				
5	única	14.30		FTC+TDF	AZT; RTV; TPV	
6	1ª	24.00	7	FTC+TDF	AZT, Raltegravir	cotrimoxazol
	2ª	22.30				
7	1ª	27.30	7	FTC+TDF	LPV/r	
	2ª	26.20				
8	1ª	25.45	8	FTC+TDF	SQV; RTV	cotrimoxazol
	2ª	25.00				

9	1ª	22.00	7	FTC+TDF	NVP	cotrimoxazol
	2ª	20.00				
10	1ª	24.00	7	TDF	LPV/r; AZT; 3TC	metadona, cotrimoxazol, digassim, diazepam, diplexil
	2ª	23.00				
11	única	24.35		FTC+TDF	EFV	
12	1ª	25.00	7	TDF	LPV/r; AZT; 3TC	
	2ª	23.30				
13	1ª	24.00	13	TDF	LPV/r; AZT; 3TC	cotrimoxazol, azitromicina, metadona
	2ª	24.30				
14	1ª	12.45	19	FTC+TDF	AZT; raltegravir	pirimetamina, ácido fólico, clindamicina, fluconazol, lamictal
	2ª	17.35				
15	1ª	15.00	6	FTC+TDF	AZT	cotrimoxazol
	2ª	13.00				
16	1ª	9.00	9	FTC+TDF	ATV	haldol, lorazepam
	2ª	9.30				
17	1ª	14.30	7	FTC+TDF*	EFV	
	2ª	38.00				
18	1ª	25.00	7	FTC+TDF	T20; RTV; TPV	
	2ª	24.00				
19	1ª	23.00	7	FTC+TDF	RTV; ATV	
	2ª	21.30				
20	1ª	15.00	7	FTC+TDF	RTV; SQV	
	2ª	13.00				
21	1ª	19.40	7	FTC+TDF	EFV	cotrimoxazol
	2ª	19.00				
22	1ª	23.00	7	FTC+TDF	EFV; LPV/r	
	2ª	22.30				
23	1ª	18.00	9	FTC+TDF	AZT; Raltegravir	insulina, pravastatina
	2ª	14.00				
24	1ª	13.00	7	FTC+TDF	LPV/r	Pegasys, ribavirina
	2ª	20.00				
25	1ª	15.30	18	FTC+TDF	EFV	
	2ª	15.30				
26	1ª	26.00	6	FTC+TDF	RTV; DRV	aspirina, tegretol, metadona
	2ª	26.00				
27	1ª	11.00	20	FTC+TDF	LPV/r	
	2ª	10.15				
28	1ª	15.00	14	FTC+TDF	RTV; LXV	Pegasys, ribavirina
	2ª	14.00				
29	1ª	12.00	7	FTC+TDF**	LPV/r	
	2ª	37.00				
30	1ª	10.30	7	FTC+TDF	RTV; ATV	
	2ª	10.00				
31	1ª	17.00	7	FTC+TDF	EFV	
	2ª	16.20				
32	única	25.45		FTC+TDF	ATV; RTV	metadona
33	1ª	9.30	7	FTC+TDF	AZT; LPV/r	
	2ª	9.30				
34	1ª	11.00	3	FTC+TDF	EFV	
	2ª	9.45				

* toma dia sim, dia não; ** esqueceu-se da toma do dia anterior

Tabela XXV – Resultados analíticos relativos à análise intracelular das colheitas realizadas aos doentes em estudo

Nº	Cells Count x 10 ⁶	FTC-TP (pmol / 10 ⁶ cells)	TFV-DP (fmol / 10 ⁶ cells)
1	20,63	11,78	177,32
	20,03	11,49	91,18
2	11,76	13,79	167,08
	11,13	6,00	115,23
3	8,28	14,19	102,94
	6,07	27,05	71,60
4	3,66	18,03	290,56
	11,34	5,74	148,73
5	5,89	11,21	<20.9
6	9,45	4,29	<13.0
	11,50	5,23	23,70
7	22,61	9,34	358,86
	20,21	7,36	153,70
8	1,84	23,80	492,98
	5,67	10,37	370,81
9	10,15	6,33	122,99
	8,86	9,50	386,55
10	14,79	<0.17	127,13
	14,61	<0.17	147,46
11	7,84	5,35	250,29
12	17,36	0,18	180,16
	21,48	0,11	61,15
13	13,56	<0.18	320,70
	9,17	<0.27	492,52
14	8,08	18,22	236,14
	10,04	17,38	268,84
15	4,09	4,19	<30.1
	2,13	17,58	<57.8
16	23,50	10,18	156,39
	19,40	10,75	191,10
17	27,31	7,99	181,73
	12,70	10,89	448,88
18	15,79	5,08	274,66
	16,08	5,26	74,86
19	15,49	8,04	183,77
	18,45	10,54	219,34
20	20,91	7,50	59,82
	19,56	8,93	54,74
21	13,06	21,06	104,07

	12,21	21,56	107,22
22	10,20	9,02	67,86
	5,20	10,47	86,99
23	7,22	6,28	43,74
	26,98	4,22	32,69
24	8,63	17,50	105,75
	9,00	8,57	87,72
25	8,96	10,61	125,45
	12,65	6,45	100,12
26	3,59	10,88	233,58
	6,07	6,60	189,18
27	11,12	7,85	135,20
	17,89	9,07	97,27
28	9,66	7,98	30,98
	6,76	12,82	53,20
29	15,23	11,18	56,68
	14,49	4,67	83,33
30	12,99	18,87	111,65
	13,63	10,26	80,30
31	9,71	5,72	48,49
	19,81	4,14	33,33
32	4,67	10,18	87,40
33	13,89	8,32	49,77
	11,05	8,61	63,81
34	8,78	40,03	179,26
	11,20	21,85	164,17

Anexo 4

Table 50-3
Pharmacokinetic Properties of Nucleoside and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors*

PARAMETER	ZIDOVUDINE	LAMIVUDINE	STAVUDINE†	DIDANOSINE‡	ABACAVIR	ZALCITABINE	TENOFOVIR	EMTRICITABINE
Oral bioavailability, %	64	86-87	86	42	83	88	25	93
Effect of meals on AUC	↓24% (high fat)	↔	↔	↓55% (acidity)	↔	↓14%	↑40% (high fat)	↔
Plasma $t_{1/2}$, elim, h	1.0	5-7	1.1-1.4	1.5	0.8-1.5	1-2	14-17	10
Intracellular $t_{1/2}$, elim of triphosphate, h	3-4	12-18	3.5	25-40	21	2-3	10-50	39
Plasma protein binding, %	20-38	<35	<5	<5	50	<5	<8	<4
Metabolism, %	60-80 (glucuronidation)	<36	ND	50 (purine metabolism)	>80 (dehydrogenation and glucuronidation)	20	ND	13
Renal excretion of parent drug, %	14	71	39	18-36	<5	60-80	70-80	86

ABBREVIATIONS: AUC, area under plasma concentration-time curve; $t_{1/2}$, elim, half-life of elimination; ↑, increase; ↓, decrease; ↔, no effect; ND, not determined. *Reported mean values in adults with normal renal and hepatic function. †Parameters reported for the stavudine capsule formulation. ‡Parameters reported for the didanosine chewable tablet formulation.

In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's - The pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed.. New York: McGraw-Hill. 2006.