

ZIDOVUDINA

ANTIRRETROVIRAL

FÓRMULA MOLECULAR

$C_{10}H_{13}N_5O_4$

PESO MOLECULAR

267,24 g/mol

CAS

30516-87-1

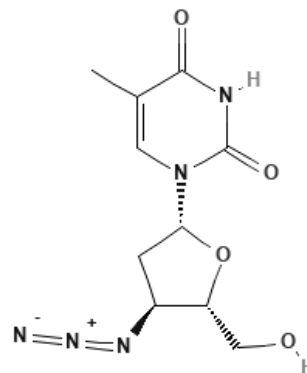
DCB

09256

CLASSE

Antirretroviral

ESTRUTURA QUÍMICA



INDICAÇÃO

Zidovudina é um antirretroviral análogo da timidina, também conhecido como azidotimidina (AZT). Usado mais comumente em humanos, para o tratamento do HIV, AIDS.^{1,2} Em animais, é utilizado como tratamento adjuvante em infecções causadas pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV) e pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV).^{2,3} Também indicado para prevenir a FeLV persistente¹ e reduzir a carga viral em gatos infectados, melhorando os sinais clínicos, porém, não altera significativamente o curso natural da doença.²

MECANISMO DE AÇÃO

A zidovudina é considerada um agente antirretroviral, com ação virustática. A zidovudina atua na inibição da enzima viral transcriptase reversa, impedindo a conversão do RNA viral em DNA.^{1,2}

FARMACOCINÉTICA

A zidovudina é bem absorvida após administração oral. Em gatos, a biodisponibilidade oral é de aproximadamente 95%. Quando administrado com alimentos, os níveis máximos podem diminuir, mas a área total sob a curva pode não ser afetada; os níveis máximos ocorrem cerca de uma hora após a administração em gatos. A droga é amplamente distribuída, inclusive no LCR. É apenas marginalmente ligado às proteínas plasmáticas. A zidovudina é rapidamente metabolizada e excretada na urina. A meia-vida em gatos é de cerca de 1,5 horas.²

EFEITOS ADVERSOS

Alterações hematológicas (anemia e leucopenia), gastrointestinais (vômito e diarreia) e fraqueza muscular.^{1,2,3} Anemia não regenerativa é mais comumente observada em doses mais elevadas (10 - 15 mg/kg).²

CONTRAINDICAÇÕES

A zidovudina é considerada contraindicada em pacientes que desenvolveram reações de hipersensibilidade potencialmente fatais e em gatos com supressão da medula óssea. Usar com cautela em pacientes com disfunção da medula óssea, renal ou hepática. Pode ser necessário ajuste de dose em gatos com disfunção renal ou hepática.²

Em humanos, o FDA classifica este medicamento como categoria C para uso durante a gravidez (estudos em animais mostraram um efeito adverso no feto, mas não há estudos adequados em humanos; ou não há estudos de reprodução em animais e não há estudos adequados em humanos).²

A zidovudina é excretada no leite, porém, o significado clínico não é claro para lactentes.²

ZIDOVUDINA

ANTIRRETROVIRAL

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações medicamentosas foram relatadas, ou são teóricas em humanos ou animais recebendo zidovudina e podem ser significativas em pacientes veterinários:²

- ✓ Fármacos que diminuem os níveis de zidovudina no sangue: rifampina;
- ✓ Fármacos que aumentam os níveis de zidovudina no sangue: antifúngicos azólicos (cetoconazol, fluconazol etc.), atovaquona, probenecida;
- ✓ Fármacos que antagonizam os efeitos um do outro, evite usar juntos: doxorubicina;
- ✓ Fármacos que aumentam o risco de toxicidade hematológica, hepática: interferon alfa;
- ✓ Fármacos que aumentam o risco de toxicidade hematológica: drogas mielo-/citotóxicas (cloranfenicol, doxorubicina, flucitosina, vincristina, vimblastina).

DOSES

GATOS: 5 - 10 mg/kg, via oral, a cada 12h.²⁻⁴

15 mg/kg, via oral, a cada 12h; ou até 20 mg/kg, via oral, a cada 8h.¹

MONITORAMENTO

Diretrizes Europeias *Advisory Board on Cat Diseases* (ABCD) sobre prevenção e manejo da FIV, recomendam:²

- ✓ Realizar hemograma semanalmente durante o primeiro mês de tratamento, porque a anemia não regenerativa é comum, especialmente em doses mais altas;
- ✓ Se os resultados estiverem estáveis, realizar monitoramento mensal;
- ✓ Se o hematócrito cair abaixo de 20%, o tratamento deve ser descontinuado, sendo que a anemia geralmente desaparece após alguns dias.

FARMACOTÉCNICA

Sugestão de excipientes:

Cápsula: Lauril sulfato de sódio 1%, Aerosil 0,2%, Amido 25%, Celulose Microcristalina 65,8%, Glicolato de amido sódico 8%.

Xarope: glicerina, sorbato de potássio, sacarose, flavorizante de morango e água q.s.

Pasta: Pastavet®

Biscoito: Biscovet®

MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

REVISÃO DE LITERATURA - CÃES e GATOS

LITTLE et al., 2020⁴

Diretrizes atualizadas para testes e gerenciamento de Retrovírus Felino realizado pela AAFP (*American Association of Feline Practitioners*).

Importância clínica: As infecções pelo vírus da leucemia felina (FeLV) e pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) são encontradas em gatos em todo o mundo. Ambas as infecções estão associadas a uma variedade de sinais e podem impactar na qualidade de vida e longevidade.

ZIDOVUDINA

ANTIRRETROVIRAL

Escopo: Atualização do documento de 2008 reportando atualidades sobre patogênese, diagnóstico, prevenção e tratamento.

Teste e interpretação: Embora as vacinas estejam disponíveis para FeLV em muitos países e para FIV em alguns países, a identificação de gatos infectados continua sendo um fator importante para a prevenção de novas infecções. Os gatos devem ser testados o mais breve possível após serem adquiridos, após exposição a um gato infectado ou com status de infecção desconhecido, antes da vacinação contra FeLV ou FIV e sempre que ocorrer doença clínica. Embora as infecções por FeLV e FIV possam estar associadas à doença clínica, alguns gatos infectados, principalmente os infectados por FIV, podem viver muitos anos com boa qualidade de vida.

Manejo de gatos infectados: Há uma escassez de dados avaliando tratamentos para gatos infectados, especialmente antirretrovirais e imunomoduladores. O manejo de gatos infectados é focado em estratégias preventivas de saúde e pronta identificação e tratamento de doenças, bem como limitar a propagação da infecção.

Zidovudina (azidotimidina; AZT): análogo de nucleosídeo e um dos poucos compostos antivirais usados em infecções por FeLV e FIV. Pode reduzir a carga viral e melhorar o estado imunológico e clínico, particularmente em gatos com sinais neurológicos ou estomatite. Nos casos em que a doença clínica seja atribuível à infecção retroviral, o AZT pode ser administrado em 5 - 10 mg/kg PO a cada 12h. Doses mais altas devem ser usadas com cuidado em gatos infectados por FeLV porque os efeitos adversos, particularmente anemia não regenerativa, podem se desenvolver.

MEDEIROS et al., 2016⁵

Neste estudo, os efeitos da terapia antirretroviral de longo prazo foram avaliados em gatos domésticos tratados inicialmente com o inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (NTRI) zidovudina (AZT) durante um período variando de 5 a 6 anos, seguido por um regime de NTRI lamivudina (3TC) mais AZT durante 3 anos. Foram avaliados a carga viral, o sequenciamento da região pol (transcriptase reversa [RT]) e a proporção de linfócitos CD4:CD8, durante e após o tratamento. Gatos não tratados foram avaliados como um grupo controle. As razões CD4:CD8 foram menores e foram encontradas mutações de resistência não caracterizadas na região RT no grupo de gatos tratados. Um ligeiro aumento na carga viral foi observado em alguns gatos após a descontinuação do tratamento.

SILVA et al., 2016⁶

Revisão de literatura com 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. Antirretrovirais como zidovudina, lamivudina, fozivudina, estampilidina, 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 (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) em medicina felina.

ARAI; EARL; YAMAMOTO, 2002⁷

A eficácia profilática e terapêutica *in vitro* e *in vivo* do tratamento com Zidovudina/Lamivudina (AZT/3TC) foi avaliada contra a infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV). Estudos *in vitro* demonstraram que a combinação AZT/3TC apresentou atividades anti-FIV aditivas a sinérgicas em PBMC primárias, mas não em linhagens de células infectadas cronicamente. Estudos *in vivo* demonstraram a presença de reações adversas medicamentosas (anemia e neutropenia) em grupos tratados com altas doses (100-150 mg/kg/droga/dia), mas que estas foram revertidas com a redução da dose (20 mg/kg/droga/dia). Foi observado que o AZT em combinação com 3TC administrado logo após a infecção em altas doses iniciais foi extremamente importante para fornecer proteção completa da infecção pelo FIV. Mesmo nos casos em que a proteção completa não foi alcançada com o tratamento com AZT/3TC, a replicação do FIV foi significativamente suprimida.

ZIDOVUDINA

ANTIRRETROVIRAL

Ao contrário dos resultados obtidos usando AZT/3TC em profilaxia, o uso terapêutico de AZT/3TC em gatos cronicamente infectados com FIV não reduziu significativamente a carga de FIV. Entretanto, embora a dose inicial (20 mg/kg, BID) usada no estudo terapêutico tenha sido baixa em comparação com a dose inicial usada para profilaxia, foi suficiente para suprimir a replicação do FIV.

GÓMEZ et al., 2011⁸

Estudo avaliou as interações imunoendócrinas em gatos tratados e não tratados, naturalmente infectados com FIV. Os sistemas neuroendócrino e imunológico se comunicam bidirecionalmente, mediado por citocinas como fator de necrose tumoral (TNF), várias interleucinas (IL-1, IL-6, IL-10), e através de sinais induzidos pela razão de IL-10 para IL-12. FIV pode afetar tanto a função do eixo adrenal pituitário quanto da tireoide. Vinte gatos infectados por FIV foram divididos em dois grupos e avaliados durante seis meses. Dez foram tratados com Zidovudina (ZDV: 5 mg/kg/dia, PO, a cada 12 h, por seis meses) e 10 não foram tratados. Após seis meses foram avaliadas as concentrações plasmáticas de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, T4, T4 livre, T3, IL-10, IL-12 e carga viral (CV). Foram observadas concentrações significativamente mais baixas no grupo ZDV em comparação com o controle, para os níveis de ACTH ($p < 0,0001$), T4 e T4 livre ($p < 0,001$). Enquanto cortisol e T3 não apresentaram diferenças entre os dois grupos. Tanto a IL-10 quanto a IL-12 foram encontradas em concentrações mais elevadas em gatos tratados com ZDV ($p < 0,001$). Por outro lado, os valores da razão IL10/IL-12 foram significativamente menores em gatos não tratados. A carga viral foi significativamente menor no grupo ZDV após seis meses, em comparação com os valores detectados pré-tratamento ($p < 0,002$). Gatos não tratados mostraram um aumento significativo de CV ($p < 0,04$) em comparação com os valores em o início do estudo. Em resumo, o tratamento com zidovudina parece contribuir para a normalização dos eixos adrenal e tireoidiano. Este efeito pode ser atribuído a diminuição observada em CV, resultando em uma mudança nos padrões de citocinas.

HARTMANN, 2015⁹

Revisão de literatura sobre a “Eficácia da quimioterapia antiviral para gatos infectados por retrovírus. O que a literatura atual nos diz?”. Este artigo concentra-se nos fármacos que estão atualmente disponíveis no mercado e, portanto, poderiam ser usados em gatos.

HARTMANN; WOODING; BERGMANN, 2015¹⁰

Artigo de revisão de literatura sobre o tratamento antiviral da FIV, com foco em fármacos disponíveis comercialmente para uso humano ou animal.

REFERÊNCIAS

1. PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
2. PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
3. VIANA, F. A. B. **Guia terapêutico veterinário**. 3ª ed. Lagoa Santa: CEM, 2014. 560 p.
4. LITTLE, S. et al. 2020 AAFP feline retrovirus testing and management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 1, p. 5-30, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1098612X19895940>>. Acesso em: 17 abr. 2023.
5. MEDEIROS, S. O. 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. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1098612X1558014>>. Acesso em: 14 abr. 2023.
6. SILVA, F. et al. Terapia antirretroviral no controle da infecção pelo vírus da imunodeficiência felina: revisão e perspectivas. **Science and Animal Health**, v. 4, n. 3, p. 268-282, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.15210/sah.v4i3.9668>>. Acesso em: 14 abr. 2023.

ZIDOVUDINA

ANTIRRETROVIRAL

7. ARAI, M.; EARL, D. D.; YAMAMOTO, J. K. Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis? **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 85, n. 3-4, p. 189-204, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00426-3](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00426-3)>. Acesso em: 14 abr. 2023.
8. GÓMEZ, N. V. et al. Immune–endocrine interactions in treated and untreated cats naturally infected with FIV. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 143, n. 3-4, p. 332-337, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.012>>. Acesso em: 14 abr. 2023.
9. HARTMANN, K. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats: what does the current literature tell us? **Journal of feline medicine and surgery**, v. 17, n. 11, p. 925-939, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1098612X15610676>>. Acesso em: 14 abr. 2023.
10. HARTMANN, K.; WOODING, A.; BERGMANN, M. Efficacy of antiviral drugs against feline immunodeficiency virus. **Veterinary sciences**, v. 2, n. 4, p. 456-476, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/vetsci2040456>>. Acesso em: 14 abr. 2023.