

ANTIBIÓTICOS E ANTIRRETROVIRAIS: UMA ABORDAGEM BIOTECNOLÓGICA

ANTIBIOTICS AND ANTIRETROVIRALS: A BIOTECHNOLOGICAL APPROACH

**BEATRIZ FERREIRA
FERNANDA IZAR
CAMILA LEMOS
JOÃO LUIZ COELHO RIBAS**

RESUMO

Estudo descritivo na modalidade de revisão sistemática de artigos relacionados a antibióticos e antirretrovirais. A finalidade desta revisão é entender como estes medicamentos atuam, qual o objetivo do tratamento a partir deles e como o desenvolvimento biotecnológico tem contribuído neste contexto. Encontramos que cada antibiótico tem ação específica para um determinado grupo de bactérias. Sua eficácia depende da absorção do medicamento na corrente sanguínea, do seu volume de distribuição e excreção, fatores que podem variar de pessoa a pessoa. Enquanto os antirretrovirais são medicamentos que visam diminuir e/ou prevenir danos ao sistema imunológico pelo retrovírus causador de HIV (Aids), estas drogas não curam a doença, mas aumentam o número de células CD4, fortalecendo a imunidade do indivíduo infectado e permitindo que o organismo se defenda contra outras infecções. E ainda, que a biotecnologia tem papel importante tanto na descoberta quanto na produção destes fármacos.

Palavras-chave: antibióticos, antirretrovirais, bactérias, biotecnologia.

ABSTRACT

A descriptive study of articles related to antibiotics and antiretrovirals review. Aiming to understand how these drugs work and how biotechnological development has contributed to this area. We find that each antibiotic has specific action for a particular group of bacteria. Its effectiveness depends on the absorption of the drug into the bloodstream, its volume of distribution and excretion, and these factors may vary from person to person. While antiretrovirals are drugs that aim to decrease and/or prevent damage to the immune system by the HIV-causing retrovirus (AIDS). These drugs do not cure the disease but increase the number of CD4 cells, which strengthens the immunity of the infected individual allowing the body to defend against other infections. Therefore, the drugs in question have different action, mechanism and target. In addition, biotechnology has an important role both in the discovery and in the production of these drugs.

Keywords: antibiotic, antiretrovirals, bacteria, biotechnology.

INTRODUÇÃO

As práticas ineficazes de controle de infecções, uso indiscriminado de antibióticos e a falta de conscientização sobre os perigos do uso excessivo de

antibióticos resultam no aumento da dificuldade em tratar determinadas doenças à medida que seus patógenos desenvolvem imunidade contra os antibióticos utilizados. A resistência bacteriana aos antibióticos já é generalizada e perigosa, e tornou-se um problema mundial. Existe uma necessidade contínua de descoberta, desenvolvimento e otimização de antibióticos para conter as cepas resistentes à antibióticos existentes atualmente e também para os agentes patogênicos resistentes que surgem à medida que a aplicação terapêutica de um antibiótico se torna generalizada (RATHER et al., 2017).

A resistência aos antibióticos é codificada por vários genes, muitos dos quais podem se transferir entre bactérias. Novos mecanismos de resistência são constantemente descritos e novos genes e vetores de transmissão são identificados regularmente (BLAIR et al., 2015). A biotecnologia é uma ferramenta poderosa para o desenvolvimento de novos antibióticos, um exemplo recente de uma intervenção biotecnológica é na otimização do antibiótico vancomicina, cuja adição de mais dois mecanismos de ação que, atuando sinergicamente com o mecanismo original do antibiótico, reduz consideravelmente o desenvolvimento de resistência (CASTLE, 2017).

Em paralelo, encontra-se a problemática da terapêutica antiviral, na qual os estudos por medicamentos que tragam a cura para as doenças virais são dificultados pela proliferação acelerada e pela necessidade de uma terapia combinada, visto que o vírus enfraquece o sistema imunológico permitindo e facilitando a ação de bactérias. Sendo que ambas as áreas terapêuticas, de agentes patogênicos bacterianos e vírus, são afetadas pelas altas taxas de mutações por divisão celular (WALSH, 2014).

A principal característica do retrovírus que o diferencia dos outros vírus é que ele possui a enzima transcriptase reversa. O grande perigo da infecção por retrovírus é a incorporação do material genético viral na célula hospedeira. Esse mecanismo consiste na entrada do retrovírus em uma célula hospedeira onde ele deposita seu material genético e realiza a transcrição genética de seu material, o RNA, em cDNA e, logo, o cDNA é incorporado ao

DNA do hospedeiro e começa a fazer parte dos novos ciclos de replicação, transcrição e tradução dos ácidos ribonucleicos do hospedeiro e sendo carregado hereditariamente. As proteínas virais podem ser produzidas e causar danos ao hospedeiro. O maior exemplo de doença causada por retrovírus é o HIV. Sua alta taxa de morbidade e mortalidade, principalmente em países subdesenvolvidos, incita a procura por novas abordagens para seu tratamento e possível cura (TEKESTE et al., 2015).

Nas últimas décadas, houve muitas evoluções quanto à melhora da qualidade de vida das pessoas infectadas pelo vírus HIV, devido ao uso de novas drogas junto ao tratamento tradicional. Os resultados mostram, principalmente, progressos quanto à regeneração do sistema imune dos pacientes. No presente trabalho discutiremos a ação de medicamentos de efeito antibiótico e antirretroviral, demonstrando tratamentos que utilizam a biotecnologia como ferramenta e abordagens quimiogenéticas (NELSON et al., 2017).

METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura relacionada a antibióticos e antirretrovirais, realizou-se uma consulta em artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados Nature, Pubmed, Science Direct e Knovel. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando palavras-chave que remetessem a drogas antirretrovirais, tratamento HIV, HAARTs, antibióticos, resistência, mecanismo de ação, entre outros. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a data de publicação do artigo, entre 2013 e 2017, a abordagem biotecnológica, demonstrando tratamentos tradicionais e a busca por novas tecnologias terapêuticas. Foram excluídos estudos que relatam casos muito específicos, como por exemplo, uma resistência bacteriana encontrada em uma determinada região.

ANTIBIÓTICOS

Papel Da Biotecnologia No Desenvolvimento De Novos Antibióticos

O processo tradicional para descobrimento de um produto antibacteriano inicia-se com a seleção de uma espécie específica, seguida da extração e testes para detectar atividade antibacteriana e isolamento para obtenção de uma forma pura. Esse tipo de metodologia não é muito eficaz, consome muito tempo e é trabalhosa. Como alternativa, pode-se utilizar abordagens biotecnológicas, conforme descritas por SILBER et al. (2016):

- Mini-cultivos controlados para melhorias no processo de screening: o cultivo em sistemas de fermentação em menor escala, como placas de microtitulação, tem se mostrado viáveis para a estudo de fungos marinhos e screening para antibióticos de fungos filamentosos, por exemplo. Essa técnica possibilita aumentar a quantidade de condições de cultivo testadas, assim como testar cepas ou bibliotecas de forma objetiva e eficiente.
- Estímulo direcionado de cepas para expandir quimiodiversidade: Consiste na utilização de parâmetros fermentativos diversos com objetivo de encontrar as condições apropriadas para a estender a diversidade química dos constituintes do micro-organismo. Além disso, algumas abordagens estratégicas incluem fermentações mistas para estimular a produção enzimática.
- Caracterização das cepas utilizando técnicas “ômicas”: a compreensão do microrganismo de interesse, desde seu genoma até o nível metabólico contribui para compreender seu potencial na descoberta de novos fármacos, especialmente em nível proteômico, que proporciona conhecimentos sobre a célula produtiva, inclusive sobre processos regulatórios e ângulos para engenharia metabólica.

A biotecnologia possibilita a produção de compostos naturais em quantidades adequadas para o desenvolvimento de novos fármacos. SILBER

et al. (2016) também descreve abordagens biotecnológicas no processo produtivo, entre eles:

- Processos fermentativos completos utilizando o produtor natural: Fermentações em larga escala são obtidas pela transição de cultivos em Erlenmeyers para biorreatores, com controle do processo produtivo, uma vez que parâmetros como aeração/oxigênio dissolvido, dióxido de carbono, pH, temperatura e formação de espuma são fatores que influenciam consideravelmente, e de forma imprevisível, a produção de antibióticos. Sendo assim, a transição bem sucedida de cultivo em bancada para larga escala é crucial para produção economicamente viável destes compostos: o escalonamento da produção de componentes do ácido tetrâmico (lindgomicina e ascocetina) por um fungo ártico da família *Lindgomycetaceae* possibilitou um aumento na formação de produto e uma redução significativa no tempo de processo. (WU et al, 2015)
- Abordagens semi-sintéticas (fermentação para produzir uma molécula precursora ou modificação por bioconversão): são empregadas quando um processo fermentativo completo não é economicamente viável e a complexibilidade estrutural da molécula limita a sua síntese química, principalmente para moléculas com estereoquímica complexa. Na semi-síntese, moléculas precursoras obtidas por um processo fermentativo são processadas por uma síntese química, ou um produto sintético é modificado por bioconversão (utilizando enzimas, células ou processos fermentativos).
- Produção heteróloga em hospedeiros geneticamente modificados: Técnicas de biologia molecular como metagenômica ou mineração de genomas, possibilita a transfecção de DNA do ambiente para uma célula hospedeira, possibilitando a produção de determinados produtos que não seriam produzidos através de técnicas comuns de cultivo e escalonamento. Além disso, técnicas complementares auxiliam na expressão de genes "silenciosos" e também a manipulação

de rotas metabólicas para a otimização da produção das moléculas de interesse. A utilização de um hospedeiro heterólogo, já melhorado para a produção em escala industrial, é uma importante ferramenta para a produção em biorreatores, substituindo o longo processo de otimização das condições de cultivo da cepa nativa produtora. Entretanto, esta abordagem ainda possui limitações devido ao tamanho e complexibilidade dos genes codificadores de produtos naturais e também pela complexibilidade da regulação da produção de antibióticos, que inclui múltiplas redes e cascatas regulatórias.

O processo de downstream compreende etapas de separação, ruptura de células, concentração do produto, aperfeiçoamento e formulação. Para produtos biotecnológicos, é uma etapa desafiadora, uma vez que estes produtos geralmente são formados em uma solução diluída (incluindo diversos contaminantes do meio de cultivo), suscetível à contaminação após o término da fermentação, e também porque a maioria dos produtos são lábeis e facilmente degradados se expostos a determinados solventes, ácidos e bases fortes e altas concentrações de sais. Como consequência, downstream é a etapa mais cara e menos eficiente em bioprocessos e infelizmente não tão abordada nos estudos de otimização e escalonamento. Muitas técnicas utilizadas em escalas menores não são viáveis em escalas industriais. Além de melhorias nas técnicas utilizadas, o desenvolvimento de abordagens contínuas de downstream, com o objetivo de reduzir custos, energia e espaço utilizado, é importantíssimo para produção de grandes quantidades de determinado produto biotecnológico (SILBER et al., 2016; DORAN, 2013).

Alvos Disponíveis

O tratamento de infecções bacterianas humanas por antibióticos é uma área terapêutica pobre em alvo. Apesar de milhares de moléculas demonstrarem propriedades antibióticas, existem essencialmente cinco

principais vias bacterianas clinicamente validadas como alvo de medicamentos. 1) Inibição da biossíntese do peptidoglicano, impedindo a formação de parede celular de parede celular. 2) Inibição da síntese de proteínas necessárias para a célula, a maioria dos antibióticos atua no ribossomo. 3) Bloqueio da replicação do DNA e da transcrição a RNA. 4) Interrupção da via biossintética de folato, que fornece a única unidade de carbono necessária para o bloco de construção de desoxitimidilato para síntese de DNA. 5) Inibição da daptomicina, desintegrando a membrana bacteriana (WALSH; WENCEWICZ, 2013).

O uso de peptídeos antimicrobianos podem ser considerados substitutos para os antibióticos convencionais e são exemplos de compostos desenvolvidos para o alvo 2. Estes compostos possuem atividades variadas e mecanismos de ação distintos, baseados na sua diversidade estrutural e de composição. A maioria desses peptídeos formam diferentes estruturas que fazem poros nas membranas, causando rupturas nas células bacterianas. Outro mecanismo é a inibição de alvos intracelulares, sem romper a célula. Peptídeos ricos em prolina, encontrados em insetos e outros animais, demonstram eficiência contra infecções sistêmicas causadas por bactérias Gram-negativas, por apresentarem atividade multimodal: capacidade de penetrar a célula, interferindo no enovelamento das proteínas bacterianas, e também apresenta atividade imunomodulatória (LI, 2015).

ANTIRRETROVIRAIS

O tratamento usual para o HIV é a terapia antirretroviral (ART), no qual são utilizados fármacos antirretrovirais convencionais. Este tratamento pode ser procedido com uma combinação de, no mínimo, três dessas drogas, prescritas conforme o quadro clínico apresentado pelo paciente, passando a se chamar Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART) (KABBARA et al., 2015)

Os tratamentos atuais não curam a doença e nem matam o vírus, mas eles desaceleram ou inibem a multiplicação do vírus, permitindo que as células imunes do hospedeiro se recuperem e, por consequência, aumentando a longevidade dos pacientes de HIV e melhorando suas qualidades de vida (KABBARA et al., 2015).

Apesar da evolução do tratamento anti-HIV, ainda existem diversos fatores a serem melhorados, podendo ser ressaltados os graves efeitos adversos que os fármacos existentes podem ocasionar e a resistência a eles que os vírus vêm desenvolvendo. Por isso, há necessidade de estudo e desenvolvimento de novos fármacos ou de otimizações dos fármacos tradicionais. Em seguida, serão apresentadas abordagens recentes da terapia antirretroviral, que vêm sendo desenvolvidas graças às tecnologias bioquímicas e biomoleculares (KABBARA et al., 2015).

PAPEL DA BIOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO DE ANTIRRETROVIRAIS

Em melhorias de medicamentos tradicionais

A genética do portador do vírus é uma das chaves para o entendimento da doença causada por retrovírus, revelando a suscetibilidade, indicando os caminhos da progressão do vírus em cada tipo de gene e melhorando o entendimento sobre os resultados de testes de medicamentos. Estudos no genoma humano já confirmaram o papel dos genes HLA-A, B e C no desenvolvimento da doença, tendo seu papel quanto à defesa do hospedeiro contra o vírus e ao reconhecimento dele por células que apresentam o antígeno. Os genes HLA classe I possuem grande variabilidade alélica e esse elevado polimorfismo tem grande impacto na capacidade de ligação e reconhecimento de antígenos por parte de linfócitos citotóxicos T. Outras variações também resultam na quantidade de linfócitos CD4+ T, o que implica diretamente no desenvolvimento de AIDS. Variações genéticas entre

diferentes etnias também pode indicar maior ou menor suscetibilidade à doença e a seu desenvolvimento no hospedeiro. Esses fatores indicam que estudos de genoma pelo ramo da biotecnologia são essenciais para a caracterização da doença causada por retrovírus, pois indica suas tendências e alvos. Assim, a capacidade da indústria farmacêutica para desenvolver novos medicamentos mais específicos e, conseqüentemente, eficazes, eleva-se (ZULFIQAR et al., 2017).

Devem, portanto, ser analisados os genes afetados pelos fármacos para que estes sejam otimizados ou selecionados para pacientes específicos. Como exemplo, existe a situação do fármaco Abacavir, que interfere em funções do gene HLA-B, porém, essa interferência pode gerar efeitos adversos graves (DEAN, 2015).

O Abacavir é um dos fármacos tradicionais que, geralmente, compõem o coquetel anti-HIV. Ele é um análogo de nucleosídeo que é fosforilado intracelularmente tornando-se o metabólito ativo carbovir trifosfato. Esse metabólito é inibidor competitivo da deoxiguanosina-5'-trifosfato, substrato da transcriptase reversa. Portanto, ele impede a ação da transcriptase reversa, impedindo a transcrição do RNA do vírus do HIV para DNA, atingindo logo o estágio inicial da doença (DEAN, 2015).

Em testes clínicos, foram relatadas reações de hipersensibilidade ao fármaco, e a insistência ao ingeri-lo nessa situação levou a sintomas graves. A hipersensibilidade foi identificada como causa da interação do Abacavir com o alelo HLA-B*57:01, que altera peptídeos apresentados a linfócitos T, de modo a induzir a reação imune exagerada. Por isso, o FDA restringiu o uso do medicamento, de modo que os pacientes devem ser analisados quanto à presença do alelo HLA-B*57:01. O estudo do gene HLA-B é importante para que terapias baseadas no genótipo de cada indivíduo sejam cada vez mais eficazes e específicas, reduzindo situações adversas nos pacientes (DEAN, 2015).

Outros efeitos adversos podem ser regulados por proteínas. Estudos sobre interações proteína-proteína envolvidas no metabolismo e eliminação

de fármacos e toxinas também são úteis para a otimização de fármacos atuais. A maioria dos fármacos tem as funções metabolismo e excreção catalisadas pelas enzimas citocromo P450 monooxigenases (CYPs), não sendo excluídos os antirretrovirais. A biotecnologia tem particular interesse no estudo, funcionamento e desenvolvimento de enzimas, portanto, o estudo das interações das CYPs são alvos importantes. Esse estudo pode melhorar a caracterização da enzima e suas interações no corpo humano e gerar resultados positivos quanto à minimização de efeitos indesejáveis dos antirretrovirais (LADE et al., 2013, KANDEL et al., 2014).

Pode ser usado como exemplo o estudo da biotransformação de outro fármaco tradicionalmente administrado em HAARTs. O Rilpivirina (RPV) é um inibidor não competitivo de transcriptase reversa não nucleosídico. Seu alvo é, portanto, a replicação do retrovírus. Apesar de inibir a replicação do DNA do retrovírus, ele não inibe as DNA polimerases humanas nem a DNA polimerase mitocondrial. Este fármaco apresenta uma flexibilidade molecular alta, e conseqüentemente, uma barreira genética maior do que de outros antirretrovirais não-nucleosídicos desenvolvidos antes que ele, como o Efavirenz e o Nevirapine, portanto, seu uso é satisfatório quando o retrovírus sofre mutações que aumentam sua resistência (KABBARA et al., 2015)

A RPV, porém, apresenta efeitos adversos graves, que incluem erupção cutânea, depressão, alterações no humor e problemas no fígado. Estudos *in vitro* com microsomas de fígado humano e Rilpivirina foram realizados para caracterizar a sua biotransformação, por meio de experimentos de inibição enzimática com o citocromo P450, catalisador na formação de metabólitos da RPV, e de incubação de enzimas UGTs expressas em cDNA, analisados por técnicas refinadas de cromatografia e espectrometria de massa. O entendimento da biotransformação da RPV representa o início do processo de otimização deste fármaco de modo a diminuir seus efeitos adversos.. (LADE et al., 2013).

Em novos fármacos e novas abordagens

“Biotecnologia farmacêutica” é o nome dado ao desenvolvimento de fármacos por síntese de produtos biológicos recombinantes. Esta área inclui drogas baseadas em peptídeos (enzimas, em especial) e RNA, vacinas produzidas por proteínas e terapias com células-tronco. Antirretrovirais, portanto, podem ser fármacos de composição peptídica quando descoberta uma enzima envolvida na inibição de componentes essenciais para o desenvolvimento do HIV no corpo humano, na regeneração dos males causados pela doença ou que, de alguma forma, impeça a transmissão, desenvolvimento ou efeitos do retrovírus. Produzido por organismo humano ou não, a biotecnologia é capaz de isolar este composto, estudá-lo e multiplicá-lo para o desenvolvimento de novos fármacos, pelos mesmos processos explicados anteriormente para antibióticos, especialmente pelo método “produção heteróloga em hospedeiros geneticamente modificados” (PHARM SCI, 2016, DING et al., 2017).

Alternariol 5-O-metil éter (AME) é um exemplo de um estudo de bioproduto com potencial de uso na indústria farmacêutica como antirretroviral. O AME é um produto natural do fungo *Colletotrichum* sp. Recentemente, ele foi descoberto como um inibidor da integrase viral (IN), enzima essencial para a replicação e para mutações do retrovírus (DING et al., 2017).

Outros medicamentos já foram desenvolvidos tendo como alvo a IN, os de primeira geração, porém, apresentaram baixa barreira genética à resistência e não impediram o desenvolvimento de resistência cruzada, e os de segunda geração, apesar de apresentarem uma barreira genética alta, também não evitaram a resistência cruzada. Entretanto, a IN se mostra um alvo interessante para antirretrovirais, por isso houve a busca por um novo composto capaz de inibi-la (DING et al., 2017).

Experimentos mostraram que o AME é capaz de inibir a IN e suas mutações não inibidas por medicamentos desenvolvidos previamente para o mesmo alvo. Pelas suas qualidades, pode-se dizer que o Alternariol 5-O-metil

éter e seus derivados podem compor uma futura nova classe de medicamentos anti-HIV (DING et al., 2017).

Além de bioprodutos que podem ser sintetizados em microorganismos, também existem estudos do papel de enzimas humanas no desenvolvimento do retrovírus. Podemos citar como uma delas a SAMHD1. SAMHD1 é uma enzima intracelular humana, da qual têm sido investigados tanto seu papel como promotor quanto inibidor da atividade de fármacos tradicionais (LI et al., 2017).

SAMHD1 é uma dNTP trifosfohidrolase, descoberta como um fator antiviral atuante na depleção de dNTPs disponíveis para a transcriptase reversa do retrovírus. Os dNTPs competem pela transcriptase reversa junto a medicamentos tradicionais inibidores nucleosídicos de transcriptase reversa, portanto, foi comprovado que a presença de células que expressam SAMHD1 afeta a eficácia dessas drogas, de modo positivo ou negativo. Uma linha de estudo para essa enzima está sendo desenvolvida para identificar em qual medida a ativação dessa enzima e em quais células ela pode aumentar a eficácia dos medicamentos tradicionais, tendo em vista que eles funcionam dependendo da quantidade de dNTPs disponível (BALLANA et al.; 2014, RYOO et al.; 2014, LI et al., 2017).

CONCLUSÃO

Vírus e bactérias de certas espécies são micro-organismos suscetíveis a mutações. Por isso, doenças causadas por esses organismos devem estar em constante acompanhamento e a indústria farmacêutica sempre em busca de novas soluções, visando o desenvolvimento de medicamentos que abranjam suas respostas a micro-organismos mutados. Percebemos, pelos estudos revisados, que, além da busca por novas abordagens para a confecção de medicamentos, também existem formas de aprimoramento dos fármacos já existentes.

O uso e caracterização de enzimas e o estudo de genes relacionados a proteínas afetadas por determinados fármacos são frentes da biotecnologia utilizadas na indústria farmacêutica que vem apresentando bons resultados no desenvolvimento de medicamentos eficazes contra doenças de difícil tratamento, microrganismos com alta taxa de mutabilidade e efeitos adversos graves.

REFERÊNCIAS

BALLANA, E.; BADIA, R.; TERRADAS, G. et al. SAMHD1 Specifically Affects the Antiviral Potency of Thymidine Analog HIV Reverse Transcriptase Inhibitors. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 8, p. 4804-4813, 2014.

BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2014.

CASTLE, S. Remodeling vancomycin yields a victory in the battle against bacteria. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 114, n. 26, p. 6656-6657, 2017.

DEAN, L. Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype. 2015 Sep 1. In: Pratt V, MCLEOD, H.; DEAN, L. et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): **National Center for Biotechnology Information (US)**; 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315783/>

DING, J.; ZHAO, J.; YANG, Z.; MA, L.; MI, Z.; WU, Y.; GUO, J.; ZHOU, J.; LI, X.; GUO, Y.; PENG, Z.; WEI, T.; YU, H.; ZHANG, L.; GE, M.; CEN, S. Microbial natural product alternariol 5-o-methyl ether inhibits HIV-1 Integration by Blocking Nuclear Import of the Pre-Integration Complex. **Viruses**, v. 9, n. 5, 2017.

DORAN, P. **Bioprocess Engineering Principles**. 2. ed. Oxford: Elsevier, 2013.

FERNÁNDEZ-ORTEGA, C.; RAMÍREZ, A.; CASILLAS, D.; PANEQUE, T.; UBIETA, R.; DUBED, M.; NAVEA, L.; CASTELLANOS-SERRA, L.; DUARTE, C.; FALCON, V.; REYES, O.; GARAY, H.; SILVA, E.; NOA, E.; RAMOS, Y.; BESADA, V.; BETANCOURT, L. Identification of Vimentin as a Potential Therapeutic Target against HIV Infection. **Viruses**, v. 8, n. 6, p. 1-19, 2016.

KANDEL, S. E.; LAMPE, J. N. Role of Protein-Protein Interactions in Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism and Toxicity. **Chemical Research in Toxicology**, v. 27, n. 9, p. 1474-1486, 2014.

LADE, J. M.; AVERY, L. B.; BUMPUS, N.N. Human Biotransformation of the Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Rilpivirine and a Cross-Species Metabolism Comparison. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 10, p. 5067-5079, 2013.

LI, W. et al. Multimerization of a Proline-Rich Antimicrobial Peptide, Chex-Arg20, Alters Its Mechanism of Interaction with the *Escherichia coli* Membrane. **Chemistry & Biology**, v. 22, n. 9, p.1250-1258, 2015.

Li M, Zhang D, Zhu M, et al. Roles of SAMHD1 in antiviral defense, autoimmunity and cancer. *Rev Med Virol.*, v. 27, n. 4, 2017.

NELSON, A. M.; MANABE, Y. C.; LUCAS, S. B. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS): What pathologists should know. **Seminar in Diagnostic Pathology**, v. 34, n. 4, p. 340-351, 2017.

ONWUMEH, J.; OKWUNDU, C. I.; KREDO, T. Interleukin-2 as an adjunct to antiretroviral therapy for HIV-positive adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2017. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009818.pub2/pdf/abstract>>. Acesso em: 05 out. 2017.

RATHER, I. A. et al. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention. **Saudi Journal Of Biological Sciences**, v. 24, n. 4, p. 808-812, 2017.

RYOO, J.; CHOI, J.; OH, C. et al. The ribonuclease activity of SAMHD1 is required for HIV-1 restriction. **Nature medicine**, n. 20, v. 8, p. 936-941, 2014.

SILBER, J. et al. From Discovery to Production: Biotechnology of Marine Fungi for the Production of New Antibiotics. **Marine Drugs**, v. 14, n. 7, p.137-157, 2016.

TEKESTE, S. S.; WILKINSON, T. A.; WEINER, E. M.; XU, X.; MILLER, J. T.; GRICE, S. F. J.; CLUBB, R. T.; CHOW, S. A. Interaction between reverse transcriptase and integrase is required for reverse transcription during HIV-1 replication. **Journal of Virology**, v. 89, p. 12058–12069, 2015.

VACAS-CÓRDOBA, E.; MALY, M.; DE LA MATA, F. J.; GÓMEZ, R.; PION, M.; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M. Á. Antiviral mechanism of polyanionic carbosilane dendrimers against HIV-1. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p.1281-1294, 2016.

VOLKIN, D. B.; HERSHENSON, S.; HO, R. J. Y.; UCHIYAMA, S.; WINTER, G.; CARPENTER, J. F. Two Decades of Publishing Excellence in Pharmaceutical Biotechnology. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n. 2, p. 290-300, 2015.

WALSH, C. T.; A WENCEWICZ, T. Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. **The Journal Of Antibiotics**, v. 67, n. 1, p.7-22, 2013.

WU, B. et al. Lindgomycin, an Unusual Antibiotic Polyketide from a Marine Fungus of the Lindgomycetaceae. **Marine Drugs**, v. 13, n. 8, p. 4617-4632, 2015.

ZULFIQAR, H. F.; JAVED, A.; SUMBAL. et al. HIV Diagnosis and Treatment through Advanced Technologies. **Frontiers in Public Health**, v. 5, p. 1-16, 2017.