Avanços na Terapêutica Anti-Retrovírica

Advances in Antiretroviral Therapy

ARTIGO DE REVISÃO

Francisco ANTUNES
Acta Med Port 2012 May-Jun;25(3):193-196

RESUMO

A síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), apesar dos esforços aplicados na prevenção e dos sucessos da terapêutica anti-retrovírica (TARV) continua a ser um problema sério de Saúde Pública. Assim, mantêm-se o empenhamento no desenvolvimento de novos anti-retrovíricos (ARVs) e de novas estratégias terapêuticas.

Novos ARVs encontram-se em fase adiantada de investigação clínica. As novas estratégias da TARV visam avaliar a redução do risco de toxicidade, de resistências, de interacções medicamentosas, dos custos e da adesão. As coformulações de ARVs em doses fixas são uma vantagem importante da TARV, melhorando a adesão e a qualidade de vida, com melhores resultados terapêuticos e com redução na utilização de recursos na saúde.

ABSTRACT

In spite of all the efforts that has been made in prevention and the success of antiretroviral therapy (ART), AIDS remains a serious public health problem. So, there is a need for development of new antiretrovirals (ARVs) and new therapeutic strategies.

New ARVs are currently on advanced stages of clinical evaluation. New therapeutic strategies intend to evaluate the toxicity risk, drug resistance, drug-drug interactions, costs and adherence. Coformulations of fixed-dose drug combination are important advantages of ART that improve adherence, quality of life, evolving to better therapeutic results and reduction of health resources.

INTRODUÇÃO

A síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), identificada há cerca de 30 anos, apesar dos esforços aplicados na prevenção e no desenvolvimento da terapêutica anti-retrovírica (TARV) continua a ser um problema sério de Saúde Pública.[1] A TARV reduziu, substancialmente, a morbilidade e a mortalidade associadas à SIDA.[2] Todavia o sucesso da TARV está, ainda, limitado pela tolerabilidade/toxicidade, a curto e longo prazos, pelas interacções medicamentosas e por outros factores que condicionam a adesão à terapêutica e, em consequência, ao risco da emergência de resistências e à falência ao tratamento. Por estas razões mantém-se a pressão no sentido de melhorar a TARV quer aperfeiçoando os anti-retrovíricos (ARVs) disponíveis, quer desenvolvendo novos fármacos e novas classes de antivíricos – eficazes, seguros, com barreira genética elevada à resistência, com boa penetração nos santuários e que sejam activos contra vírus multirresistentes. Por ouro lado há, ainda, que desenvolver estratégias que maximizem a eficácia dos ARVs disponíveis, por tanto mais tempo quanto possível. De referir, no entanto, que estas estratégias não atingirão os seus objectivos se a cadeia de transmissão não for interrompida e se persistirem os níveis baixos de prevenção e de educação.

Novos anti-retrovíricos

Novos ARVs encontram-se em fase adiantada de investigação clínica, sendo a maioria elementos novos das classes existentes. Esta geração nova de ARVs deverá revelar capacidade de ultrapassar as limitações dos fármacos disponíveis, no que diz respeito, principalmente, à eficácia e à tolerabilidade. Além do mais, alguns destes ARVs estão em avaliação para toma única diária, o que poderá trazer alguns benefícios em termos de adesão. A rilpivirina (TMC278), o elvitegravir (GS-9137) e o vicriviroc (SCH 417690) são ARVs que pertencem, respectivamente, à classe dos não-nucleosídeos inibidores da trancriptase reversa (NNITRs), inibidores da integrase (IINs) e antagonistas do co-receptor CCR5. Outro ARV que se tem mostrado promissor, já em fase II de investigação clínica é o bevirimat, pertencendo à nova classe dos inibidores da maturação.[3]

A rilpivirina, nos estudos ECHO e THRIVE não se mostrou inferior, numa toma única diária, ao efavirenz, revelando boa tolerabilidade, sendo o seu perfil de resistência, aparentemente, mais robusto do que os NNITRs de primeira geração.[4,5]

A eficácia do elvitegravir tem sido avaliada, principalmente, em doentes experimentados. Assim, dois estudos de fase III, em curso, comparam toma única diária de elvitegravir (potenciado com ritonavir) com duas tomas diárias de raltegravir. Como alternativa ao ritonavir(r), tem sido avaliado como potenciador da acção do elvitegravir, o cobicistat. O elvitegravir coformulado com emtricitabina, tenofovir e cobicistat, num comprimido único, para toma única diária (Quad) comparado com Atripla® (coformulação de efavirenz/tenofovir/emtricitabina), em combinação de dose fixa, para toma única diária, foi avaliado num estudo de fase II, em doentes sem experiência terapêutica prévia, tendo o Quad atingido o critério de não inferioridade às 24

F.A.: Serviço de Doenças Infecciosas. Faculdade de Medicina de Lisboa/Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE). Lisboa. Portugal.
Recebido: 16 de Dezembro de 2011 - Aceite: 14 de Junho de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

semanas.[6] O elvitegravir mostrou bom perfil de tolerabilidade nos estudos de fase II, seleccionando, no entanto, mutações que podem conferir resistência cruzada com o raltegravir.[7,8]

A actividade antivírica do vicriviroc é semelhante à da do maraviroc, indicado, também, para o tratamento de infectados por VIH/SIDA experimentados. Os estudos VICTOR (E3 e E4) mostraram que, às 48 semanas, o vicriviroc associado a uma terapêutica optimizada, em doentes experimentados, não era superior ao grupo controlo.[9] Por outro lado, um estudo de fase II poupador de NITRs, comparando Truvada® com vicriviroc, ambos os braços em associação com atazanavir/r, em indivíduos sem TARV mostrou uma grande diferença em termos de supressão vírica favorecendo o braço controlo. Os resultados destes estudos levaram à descontinuação do desenvolvimento clínico do vicriviroc.

Novas estratégias da terapêutica anti-retrovírica

As novas estratégias da TARV visam avaliar a redução do risco de toxicidade a longo termo, do desenvolvimento de resistências, das interacções medicamentosas e dos custos e, ainda, melhorar a adesão.

A terapêutica intermitente, estratégia que poderia reduzir a exposição aos ARVs e a toxicidade, mostrou no estudo SMART elevada incidência de morbilidade e de mortalidade não, apenas, associada às infecções oportunistas, mas, também, às doenças renais, hepáticas e cardiovasculares.[10]

A combinação fixa de três NITRs, duas vezes ao dia mostrou maior insucesso vírico do que a combinação de dois NITRs com um NNITR.[11,12]

Os inibidores da protease (IPs), combinando a potência a uma barreira genética elevada, têm sido avaliados em monoterapia, sendo lopinavir/r (Kaletra®) o mais investigado. No estudo MONARK, comparando lopinavir/r com lopinavir/r, zidovudina e lamivudina em infectados por VIH-1 sem TARV prévia, às 24 e 48 semanas não se encontraram diferenças, em termos de supressão vírica entre os dois grupos.[13] Numa metanálise de estudos publicados ou apresentados em reuniões científicas, sobre IPs em monoteraia, até 2008, a eficiência global da monoterapia revelou-se inferior à da TARV de combinação (TARVc), todavia a eficácia da monoterapia aumentava, substancialmente, se esta se iniciasse, pelo menos, seis meses após a supressão vírica.[14] Esta estratégia (indução-manutenção) terá como vantagens a redução dos efeitos colaterais (incluindo aqueles associados à toxicidade a longo termo dos NITRs), menor risco de interacções medicamentosas e redução dos custos e, ainda, diminuição da resistência aos ARVs (a falência vírica aos IPs, só por si, selecciona para mutações *major* de resistência a esta classe). Atazanavir/r, em toma única diária, foi, também, avaliado, em monoterapia de manutenção, porém um dos estudos foi, prematuramente, interrompido por excesso de falências víricas.[15] Darunavir/r em monoterapia de manutenção está a ser avaliado em dois grandes estudos (MONET e MONOI-ANRS136) e às 48 semanas a eficácia do ramo da monoterapia não foi inferior ao da TARVc.[16] Contudo, a estratégia da monoterapia com um IP tem sido questionada quanto à sua adequada penetração no sistema nervoso central e no aparelho genital. Esta opção terapêutica poderá ser considerada em doentes com intolerância aos NITRs ou para simplificação, porém é mais prudente, de momento, reservá-la para ensaios clínicos.[17,18] Com as novas classes de ARVs, tais como a dos IINs e dos antagonistas do receptor CCR5, é possível explorar outras vias de terapêutica de manutenção mais simplificadas, com regimes poupadores de NITRs, estando em curso vários estudos de combinação do raltegravir com um IP potenciado. O raltegravir tem-se revelado um ARV seguro, com menos interacções farmacológicas do que os IPs e os NNITRs, sendo o único senão a dosagem duas vezes ao dia.

Coformulações de doses fixas

A redução do número de embalagens e dos medicamentos distintos que o doente deve controlar, do número de tomas e do número de comprimidos resultam em melhor cumprimento da terapêutica em doenças crónicas, que requerem um tratamento combinado. A maioria dos doentes com hipertensão, por exemplo, necessita de um tratamento combinado com vários fármacos, favorecendo as sociedades científicas da área o uso de combinações de fármacos em doses fixas, por forma a melhorar a adesão ao tratamento, reduzindo, assim, o risco de erros.[19] Em relação à tuberculose, a utilização de antituberculosos em combinações em doses fixas não só permite maior comodidade e melhoria da adesão, assim como impede a monoterapia com qualquer dos fármacos, evitando, deste modo, a selecção de resistências.[20] Uma metanálise recente avaliou a eficácia das combinações de fármacos em doses fixas nalgumas doenças crónicas, que incluiu para além da hipertensão e da tuberculose, a diabetes e a infecção por VIH.[21] Os autores concluíram que a utilização de combinações de fármacos, em doses fixas, reduzia em 26% o risco do incumprimento terapêutico, comparativamente à administração dos mesmos fármacos em separado. No entretanto, não se sabe qual é a magnitude do valor desta melhoria e da sua repercussão na eficácia da terapêutica.[22]

Diversos estudos demonstraram a preferência dos infectados por VIH-1 pela terapêutica de uma única administração diária e com o menor número possível de comprimidos e, por outro lado, uma metanálise de vários ensaios clínicos aleatorizados confirmou que a adesão é maior com regimes terapêuticos de uma única administração diária, em comparação com duas tomas por dia.[23,24]

As seguintes coformulações em doses fixas de ARVs estão, actualmente, disponíveis: a) Zidovudina/lamivudina – Combivir®; b) zidovudina/lamivudina/abacavir – Trizivir®; c) abacavir/lamivudina – Kivexa®; d) tenofovir/emtricitabine – Truvada®; e) efavirenz/tenofovir/emtricitabina – Atripla®; f) lopinavir/ritonavir – Kaletra®. Novas coformulações estão em investigação integrando IPs, NNITRs, IINs e cobicistat, um novo potenciador da acção dos ARVs.

As recomendações terapêuticas europeias e america-

nas, European AIDS Clinical Society (EACS), Departement of Health and Human Services (DHHS) e International AIDS Society (IAS) consideram que as coformulações em doses fixas são uma vantagem importante e que, de entre outros factores, o número de comprimidos e a frequência das tomas são cruciais na escolha da TARVc.[17,18,25]

Regimes de comprimido único diário

No estudo ADONE (Adherence to ONE pill) confirmou-se que doentes tratados com uma única administração diária de cada um dos fármacos (efavirenz, tenofovir e emtricitabina) e que mudaram para um comprimido coformulado em doses fixas, com aqueles três mesmos fármacos, melhoravam a adesão e a qualidade de vida, mantendo a mesma eficácia vírica e imunitária.[26] Por outro lado, em doentes sem abrigo e marginais, com múltiplas barreiras à adesão, esta e a resposta vírica foram, também, superiores num esquema de um comprimido único coformulado, em dose fixa, em comparação com outros regimes terapêuticos.[27]

A substituição de um fármaco por um genérico equivalente, economicamente mais vantajoso é prática aceitável. No entretanto, a substituição por genéricos equivalentes a alguns dos fármacos incluídos nas coformulações de ARVs em dose fixa ou por genéricos equivalentes, presumivelmente com características semelhantes à de alguns dos elementos incluídos nas coformulações, como é o caso da emtricitabina e da lamivudina, tem o risco potencial de adulterar estas combinações, pela administração em separado dos componentes, de forma a incorporarem o genérico, que oferece um preço mais competitivo.[28] Tal pode representar um passo atrás nos avanços da TARVc, em simplicidade e adesão, com risco de insucesso terapêutico e selecção de variantes de VIH resistentes aos ARVs. A própria EACS, nas últimas recomendações terapêuticas, de Outubro de 2011, considera que, tendo em conta que o número de genéricos disponíveis para a TARVc vai ser cada vez maior, estes poderão ser utilizados em substituição do mesmo fármaco de marca, desde que não comprometam as coformulações dos ARVs em doses fixas.[17]

Os regimes terapêuticos com um número menor de tomas diárias da medicação e de comprimidos podem contribuir para melhorar a adesão, com melhores resultados terapêuticos e com redução na utilização de recursos na saúde.

CONFLITO DE INTERESSES

Não declarados.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não declaradas.

REFERÊNCIAS

1. WHO/UNAIDS/UNICEF 2009. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: progress report 2009. Available from http://data.unaids.org/pub/Report/2009/. [Acedido em 10 de Novembro de 2011].
2. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et *al*. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. JAMA 1998;280(17):1497-1503.
3. Bloch M, Bodsworth N, Mather G, Worman C, Balch A, Byakagwa H, *et al*. Efficacy, safety and pharmacokinetics of MPC-4326 (bevirimat dimeglumine) 200mg BID and 300mg BID monotherapy administered for 14 days in subjects with HIV-1 infection. 49th ICAAC 2009; San Francisco. Abstract H-1230.
4. Rimsky LT, Azijn H, Tirry I, de Béthune MP, Kraus G, Boyen K, *et al*. *In vitro* resistance profile of TMC278, a next generation NNRTI: evidence of a higher genetic barrier and a more robust resistance profile than first generation NNRTIs. Antivir Ther 2009; 14(suppl 1): A141.
5. Cohen C, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, *et al*. Pooled week 48 safety and efficacy results from the ECHO and THRIVE phase III trials comparing TMC278 vs EFV in treatment-naïve, HIV-1-infected patients. J Int AIDS Society 2010;O13(suppl 4):O48.
6. Cohen C, Shamblaw D, Ruane P, Elion R, DeJesus E, Liu H, *et a*l. Single-tablet, fixed-dose regimen of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 achieves a high rate of virologic suppression and GS-9350 is an effective booster. 16th CROI 2010; San Francisco. Abstract 58LB.
7. Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H, Zhong L, Chuck SL, Enejosa JV, *et al*. Activity of elvitegravir, a once-daily integrase inhibitor, against resistant HIV Type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. J Infect Dis 2010; 201(6):814-822.
8. McColl DJ, Fransen S, Gupta S, Parkin N, Margot N, Ledford R, *et al*. Resistance and cross-resistance to first generation integrase inhibitors: insights from a phase 2 study of elvitegravir (GS-9137). Antivir Ther 2007;12:S11.
9. Gathe J, Diaz R, Fatkenheuer G, Zeinecker J, Mak C, Vilchez R, *et al*. Phase 3 trials of vicriviroc in treatment-experienced subjects demonstrate safety but not significantly superior efficacy over potent background regimens alone. 17th CROI 2010; San Francisco. Abstract 54LB.
10. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, *et al*. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006; 355(22):2283-2296.
11. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd, *et al*. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2004;350(18):1850-1861.
12. Pérez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S, López D, Antela A, Casado JL, *et al*. Higher virological effectiveness of NNRTI-based antiretroviral regimens containing nevirapine or efavirenz compared to a triple NRTI regimen as initial therapy in HIV-1-infected adults. HIV Clin Trials 2005;6(6):312-319.
13. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard P-M, *et al*. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. AIDS 2008;22(3):385-393.
14. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. AIDS 2009;23(3):279-291.
15. Karlström O, Josephson F, Sönnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;44(4):417-422.
16. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, *et al*. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. AIDS 2010;24(15):2365-2374.
17. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe: Version 6.0, October 2011. Paris: EACS; 2011 Disponível: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EACSGuidelines-V6.0-English.pdf [Acedido em 6 de

Outubro de 2011].
18. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Washington: Department of Health and Human Services 2011. Disponível: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentql.pdf. [Acedido em 6 de Ourubro de 2011].
19. Gradman AH, Basile JN, Carter BL. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010;4(2):90-98.
20. Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. Ann Intern Med 1995;122(12):951-954.
21. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007;120(8):713-719.
22. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. Bull World Health Organ 2004; 82(12): 935-939.
23. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2009;48(4):484-488.
24. Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. HIV Clin Trials 2011;12(2):71-78.
25. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, *et al*. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2010 Recommendations of the International AIDS Society – USA Panel. JAMA 2010;304(3):321-333.
26. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. Patient Prefer Adherence 2010;4:115-125.
27. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks S. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV$^+$ homeless and marginally housed people. AIDS 2010;24(18):2835-2840.
28. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. AIDS 2011;25(14):1683-1690.