

Tratamento Anti-retroviral do VIH

O Tratamento do VIH tem vindo a melhorar significativamente. Quando esta doença surgiu no início dos anos 80, os pacientes da SIDA tinham muito poucas opções. Apesar de ainda não haver cura para a SIDA, as actuais terapias são capazes de impedir o vírus de se replicar para reduzir a morbidez e a morte, dando aos pacientes vidas mais longas e saudáveis.

Os medicamentos actualmente disponíveis não curam a infecção VIH ou a SIDA. Eles podem suprimir o vírus, mesmo até níveis indetectáveis, mas são incapazes de eliminar completamente o VIH do corpo. Portanto, os pacientes infectados ainda necessitam de tomar os medicamentos anti-retrovirais.

Os medicamentos anti-retrovirais do VIH, também chamados de medicamentos anti-virais, são uma medicação que interfere com a replicação dos retrovírus⁽¹⁾. O VIH é um retrovírus, assim chamado porque o material genético do vírus é feito de ARN; o material genético dos seres humanos é feito de ADN. Abaixo encontra-se ilustrado uma descrição do ciclo de vida do VIH:

QuickTime™ and a
TIFF (Uncompressed) decompressor
are needed to see this picture.

Tipos de Tratamento Anti-retroviral do VIH

Os medicamentos Anti-virais podem ser categorizados em 3 classes principais⁽³⁾:

(1) Inibidores de Transcriptase Reversa (TR)

Estes Inibidores TR interferem num passo muito importante do ciclo de vida do VIH chamado de Transcriptase Reversa. Este passo é onde o ARN viral é convertido em ADN, o que é crucial para a replicação do vírus. Um enzima conhecido por Transcriptase Reversa é necessário para este passo. Existem dois tipos principais de inibidores TR:

- Inibidores de nucleótido Transcriptase Reversa (INTR) –

Estes são semelhantes aos blocos de construção usados para fazer o ADN, excepto que eles são defeituosos. No processo de conversão do ARN a ADN, o vírus usa os blocos de construção defeituosos resultando numa interrupção do processo e completação do VIH. O ADN não é produzido e o vírus não se pode replicar.

Em 1987, O Retrovir®, ou AZT tornou-se no primeiro anti-retroviral a ser aprovado. Interessantemente, o AZT foi primeiro usado no tratamento do cancro, embora tenha falhado os testes de eficácia e tenha sido associado a graves efeitos secundários. Hoje em dia existem 13 medicamentos INTR aprovados pela FDA. Estas drogas trabalham de um modo semelhante.

Nome de Marca	Nome(s) Genérico(s)	Fabricante
◦ Retrovir	azidothymidine (AZT); zidovudine (ZDV)	GlaxoSmithKline
◦ Videx	didanosine (ddI)	Bristol Myers-Squibb
◦ Videx EC	enteric coated didanosine (ddI EC)	Bristol Myers-Squibb
◦ Hivid	zalcitabine; dideoxycytidine (ddC)	Hoffmann-La Roche
◦ Zerit	stavudine (d4T)	Bristol Myers-Squibb
◦ Epivir	lamivudine (3TC)	GlaxoSmithKline
◦ Combivir	lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline
◦ Ziagen	abacavir sulfate, ABC	GlaxoSmithKline
◦ Trizivir	abacavir + zidovudine + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ Viread	tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Gilead
◦ Emtriva	emtricitabine (FTC)	Gilead Sciences
◦ Epzicom	abacavir + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ Truvada	tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine	Gilead Sciences, Inc.

- Inibidores de não-nucleótido Transcriptase Reversa (INNTR) –

Este une-se ao enzima transcriptase reversa e impede o vírus de converter-se de ARN em ADN.

O Viramune®, aprovado em 1996, foi o primeiro INNTR. Existem actualmente 3 medicamentos INNTR aprovados pela FDA.

Nome de Marca	Nome(s) Genérico(s)	Fabricante
◦ Rescriptor	delavirdine, DLV	Pfizer
◦ Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol Myers-Squibb
◦ Viramune	nevirapine, NVP	Boehringer Ingelheim

(2) Inibidores de Protease (IP)

Para além da Transcriptase Reversa, o VIH também usa a protease, outro enzima, para inibir novas partículas virais⁽⁵⁾. Assim, os inibidores de proteína interferem com a actividade da protease. O primeiro inibidor de protease, Invirase, foi aprovado em 1995. Existem actualmente 11 inibidores de protease do VIH, aprovados pela FDA.

Nome de Marca	Nome(s) Genérico(s)	Fabricante
◦ Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
◦ Aptivus	tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
◦ Crixivan	indinavir, IDV,	Merck
◦ Fortovase	saquinavir (no longer marketed)	Hoffmann-La Roche
◦ Invirase	saquinavir mesylate, SQV	Hoffmann-La Roche
◦ Kaletra	lopinavir and ritonavir, LPV/RTV	Laboratórios Abbott
◦ Lexiva	Fosamprenavir Calcium, FOS-APV	GlaxoSmithKline
◦ Norvir	ritonavir, RTV	Laboratórios Abbott
◦ Prezista	darunavir	Tibotec, Inc.
◦ Reyataz	atazanavir sulfate, ATV	Bristol-Myers Squibb
◦ Viracept	nelfinavir mesylate, NFV	Agouron Farmacêuticas

(3) Inibidores de Fusão⁽⁶⁾

O VIH infecta as células humanas ao ser capaz de invadir e entrar nas mesmas. A proteína viral, GP41, é importante para a entrada do vírus na célula. Os Inibidores de Fusão funcionam ao amarrarem o GP41, e prevenindo o vírus de se fundir com a membrana da célula e entrar dentro desta. O Fuzeon®, aprovado pela FDA em 2003, é actualmente o único inibidor de fusão .

Nome de Marca	Nome(s) Genérico(s)	Fabricante
◦ Fuzeon	enfuvirtide, T-20	Hoffmann-La Roche & Trimeris

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)

Infelizmente, os anti-retrovirais são limitados quanto à sua actividade. Quando o VIH se duplica (ou seja, faz novas cópias de si mesmo), este frequentemente comete erros, criando, deste modo, diferentes versões ou tensões do VIH, que podem tornar-se resistentes aos medicamentos anti-retrovirais.

De modo a que o tratamento anti-retroviral seja eficaz por muito tempo, foi descoberto que é melhor tomar uma combinação de drogas anti-retrovirais. Em combinação, o índice a que a resistência se desenvolve é também grandemente reduzido.

O termo HAART refere-se a uma estratégia, onde uma combinação de três ou mais medicamentos anti-retrovirais são usados para tratamento. A combinação inclui medicamentos de, pelo menos, duas classes de medicamentos anti-retrovirais⁽³⁾. Quando usada apropriadamente, a combinação de medicamentos tem sido bem sucedida no tratamento do VIH ao suprimir o vírus e reduzir a taxa de infecções oportunistas.

Deve-se ter em conta que, apesar de o HAART ter reduzido grandemente o número de mortes devido ao VIH/SIDA, pensasse que aumentou o tempo de sobrevivência entre 4 a 12 anos⁽⁷⁾. No entanto, esta estratégia não pode suprimir o vírus na sua totalidade e a transmissão do VIH pode ainda ocorrer. A melhor maneira de controlar os níveis do VIH é a aderência a um determinado ARV ou HAART regime.

Os Efeitos Secundários da Terapia ARV

A maioria das pessoas que tomam medicamentos anti-retrovirais sofrem alguns efeitos secundários, que podem variar de pequenos casos (como a fadiga e a dor de cabeça) até graves casos, e às vezes até fatais, como a danificação do fígado^(8,9). Os medicamentos receitados, como os ARVs, têm normalmente um aviso inserido numa caixa preta^(10,11), às vezes chamado de aviso do rótulo preto, indicando que o medicamento possui um risco significativo de graves efeitos secundários ou até de efeitos põem a vida em risco. Claro que o tipo de efeitos secundários que um paciente irá experienciar varia de acordo com o modo como o corpo assimila, metaboliza e reparte os medicamentos. As grandes quantidades de medicamentos podem também significar mais efeitos secundários.

OS Novos Tratamentos

Os novos medicamentos anti-retrovirais também têm como alvo diferentes estágios no ciclo de vida do VIH:

A. Inibidor de Entrada

Este tipo de ARV previne o VIH de entrar nas células alvo, ou seja, nas células humanas CD4. A entrada para dentro da célula é facilitada por moléculas à superfície das células alvo, conhecidos por co-receptores. Um desses co-receptores, o CCR5⁽¹²⁾, foi informado como sendo muito importante na infecção VIH. O VIH ao reconhecer o CCR5, une-se à célula através do co-receptor. Depois esta irá unir-se à membrana celular para entrar na célula.

Existe um número de novos medicamentos experimentais do VIH, projectados para interferir com a interacção entre o VIH e o CCR5, incluindo:

Medicamento experimental	Fabricante
◦ PRO140	Progenics
◦ Vicriviroc	Schering Plough
◦ Aplaviroc	GlaxoSmithKline
◦ Maraviroc	Pfizer

Enquanto o CCR5 é um importante co-receptor, através do qual o VIH infecta as células, também existem outros co-receptores. De igual modo existem medicamentos experimentais que têm como alvo a interacção entre outro co-receptor, CXCR4⁽¹³⁾, e o VIH:

Medicamento experimental	Fabricante
◦ AMD-070	Genzyme Corporation
◦ TNX-355	Tanox Biosystem
◦ BMS-488043	Bristol-Myers Squibb

B. Inibidor de Integrase⁽¹⁴⁾

Esta classe de medicamentos anti-retrovirais tem como alvo um enzima do VIH conhecido por integrase. Durante o ciclo de vida do VIH, depois de o enzima de Transcriptase Reversa ter convertido o fio único de ARN viral em fio duplo de ADN, o ADN é inserido, ou integrado, no ADN da célula infectada, ou seja das células humanas CD4. Isto é feito com a assistência do enzima integrase, tornando assim possível para a célula infectada fazer novas cópias do VIH. Ao interferirem com a integrase, os inibidores de integrase previnem o material genético do VIH de se integrar na célula alvo, parando deste modo a replicação viral.

Nenhum inibidor de integrase recebeu até hoje aprovação governamental, embora dois estejam a ser correntemente testados:

Medicamento experimental	Fabricante
◦ MK-0518	Merck
◦ GS-9137	Gilead

C. Inibidor de Maturação⁽⁹⁾

A Maturação é o último passo no ciclo de vida do VIH, no qual o vírus “cresce”, tornando-se infeccioso. Os inibidores de Maturação têm como objectivo prevenir o VIH de se estruturar e amadurecer adequadamente, desde formar uma capa protectora, ou até emergir das células humanas. Inibir este passo é um modo inteiramente novo de parar a replicação do VIH.

Actualmente não se encontram disponíveis Inibidores de Maturação aprovados pela FDA. Mas há um Inibidor de Maturação actualmente a ser testado:

Medicamento experimental	Fabricante
◦ PA-457	Panacos

O PA-457 ou Bevirimat, como foi chamado, é do fabricante de medicamentos Panacos⁽¹⁵⁾. O Bevirimat bloqueia a maturação do VIH ao inibir o passo final no processo de uma proteína do VIH. As partículas resultantes do vírus são estruturalmente defeituosas e são incapazes de propagarem a infecção pelo corpo.

Referências

- (1) http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment_cbrochure_en.pdf
- (2) http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/smith/research_3.htm
- (3) <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/treat-hiv.htm>
- (4) <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>
- (5) http://en.wikipedia.org/wiki/Protease_inhibitor_%28pharmacology%29
- (6) http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html
- (7) <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV#Treatment>
- (8) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (9) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (10) <http://hab.hrsa.gov/tools/HIVpocketguide/PktGDrugTables.htm>
- (11) Montessori et al. CMAJ, January 2004; 170(2) : 229 – 238
- (12) <http://en.wikipedia.org/wiki/CCR5>
- (13) http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental_drugs/docs/cxcr4.html
- (14) http://en.wikipedia.org/wiki/Antiretroviral_drug
- (15) http://www.panacos.com/product_4.htm

Tradução de Susana Militão