ARTIGO DE REVISÃO *REVIEW ARTICLE*

Anti-retrovírico inibidor da fusão – Enfuvirtida

Manuela Doroana
(Assistente Graduada de Infecciologia do Hospital de Santa Maria)

Correspondência:
Manuela Doroana
Serviço de Doenças Infecciosas, Piso 6
Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Telefone: 217938043

/ Resumo

Uma das estratégias a considerar para o tratamento de doentes com vasta experiência terapêutica, com poucas opções de fármacos activos disponíveis, será a recomendação para utilizarmos novos anti-retrovíricos (fármacos de classes já existentes e activos contra estirpes de vírus resistentes ou novas classes com mecanismos de acção diferentes) incluindo aqueles disponíveis em "Programas de Acesso Alargado" (*Expanded Access Programs*) como por exemplo o TMC114, ou em ensaios clínicos.[3] A enfuvirtida foi aprovada, em associação com outros anti-retrovíricos, para utilização em doentes com experiência terapêutica e com replicação vírica activa, com base na sua actividade anti-retrovírica nesta população. No sentido de optimizar a terapêutica, um novo fármaco activo deve ser usado em associação com um ou mais fármacos activos (por exemplo, um IP potenciado com ritonavir em associação com a enfuvirtida).[3]

/ Palavras-chave: VIH; tratamento; Enfuvirtida.

/ Abstract

One of the strategies to consider for highly treatment-experienced patients with few available active treatment options is the recommendation to use new antiretroviral agents (drugs in existing classes with activity against resistant viral strains, or new drug classes with novel mechanisms of action) including those available on Expanded Access Programs, as, for example, TMC114, or in clinical trials.[3] Enfuvirtide was approved, in association with other antiretroviral agents, for use in treatment-experienced patients with ongoing viremia, on the basis of its antiretroviral activity in this population. Optimally, a new active agent should be used with one or more other active agents in the regimen (for example, a ritonavir boosted PI and enfuvirtide).[3]

Keywords: *HIV; treatment; Enfuvirtide.*

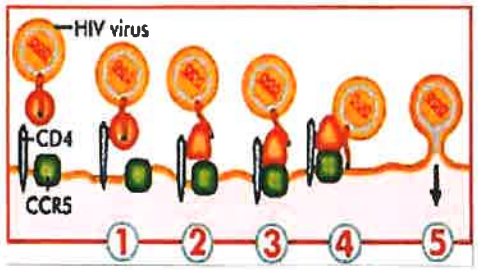
/ Introdução

Na terapêutica anti-retrovírica (TARV), para além dos inibidores da transcriptase reversa (ITR): nucleósidos, nucleótido e não nucleósidos e dos inibidores da protease (IP), existe desde 2003, o único inibidor de entrada aprovado pela FDA (Food and Drugs Administration – EUA) e pela Comissão Europeia, EMEA (Agência Europeia do Medicamento – União Europeia) que é um inibidor da fusão, a enfuvirtida (T20).

Enquanto todos os anti-retrovíricos aprovados e utilizados no tratamento da infecção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), actuam dentro da célula

hospedeira – inibidores da transcriptase reversa (ITR) e inibidores da protease (IP), o inibidor da fusão tem um mecanismo de acção completamente diferente e actua fora da célula ou seja, à entrada, por isso pertence à família dos inibidores de entrada nos quais existem inúmeras moléculas que se encontram em fase de investigação (inibidores de ligação ao TCD4; inibidores dos co-receptores CCR5 e CXCR4 e inibidores de fusão) [figuras 1,2].
Apesar de verificarmos haver uma melhoria evidente na sobrevivência dos doentes, uma diminuição significativa da ocorrência de infecções oportunistas após a instituição de HAART (terapêutica anti-retrovírica de elevada potência) (1996-1997), existem alguns casos em que se regista já uma falência terapêutica tanto virológica, como imunológica, devido a falta de adesão, aparecimento de reacções adversas que condicionam falta de tolerância ou mesmo toxicidade, ou aparecimento de mutações que condicionam resistências aos vários esquemas terapêuticos.[1,2] Assim, existe uma necessidade premente de se investigarem novas moléculas que actuem de modo diferente às já existentes e que tenham um padrão de tolerância e de resistências diferentes tendo em conta que a infecção por VIH se tornou uma doença crónica e por esse motivo deveremos ter várias opções terapêuticas para dar continuidade à sobrevivência dos doentes.
Existem orientações terapêuticas da DHHS-EUA (Department of Health and Human Services), datadas de 4 de Maio de 2006, para os doentes que estejam em falência terapêutica, no sentido da identificação de fármacos activos a utilizar num novo esquema terapêutico. Estas orientações visam sobretudo que nos doentes em falência terapêutica e já com experiência prévia às três classes de anti-retrovíricos disponíveis (NITR, NNITR e IP) deverá ser instituído um esquema terapêutico que inclua pelo menos dois fármacos activos. Assim sendo, não se preconiza que se utilize somente um anti-retrovírico com um modo de acção diferente (exemplo: enfuvirtida), mas sim este medicamento associado a um IP potenciado que ainda

INIBIDORES DE FUSÃO



A entrada do VIH na célula compreende 3 passos que ocorrem à superfície, sendo mediados pelas glicoproteínas do invólucro viral
1- ligação ao receptor TCD4
2- alt na configuração
3- ligação aos co-receptores CCR 5 e ou CX CR4
4- inserção na membrana
5- fusão do invólucro viral com a membrana

Figura 1: Entrada do VIH na célula hospedeira

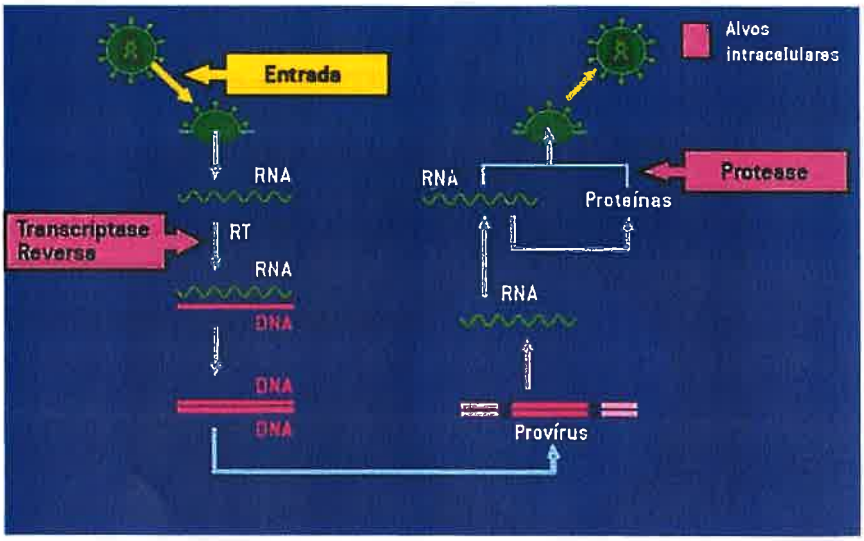


Figura 2: Ciclo de vida do VIH e local de acção dos anti-retrovíricos

tenha susceptibilidade verificada pelos testes de genotipagem.[3]

/ Modo de acção

Enfuvirtida é um péptido sintético constituído por trinta e seis aminoácidos que simula a região HR2 da gp41 (glicoproteína do invólucro do VIH), bloqueando a formação de uma estrutura em hélice que é fundamental para o processo de fusão entre as membranas do vírus e da célula hospedeira. No entanto o mecanismo de acção da enfuvirtida ainda não está completamente esclarecido e recentemente alguns estudos parecem indicar que a enfuvirtida pode actuar noutros locais tais como na gp120.[4,5] Actua extra celularmente e não parece ter entrada significativa nas células, tais como os hepatócitos e os enterócitos envolvidos no metabolismo dos medicamentos, o que não se verifica com a restante terapêutica anti-retrovírica. O potencial de interacções medicamentosas parece assim ser menor com o uso de enfuvirtida. A enfuvirtida tem também a particularidade de não ser um inibidor das enzimas CYP450 e por esse motivo não altera o metabolismo dos outros medicamentos que são metabolizados por estas enzimas. Os estudos realizados evidenciaram não haver interacções medicamentosas

nomeadamente com as co-administrações de ritonavir, saquinavir e rifampicina.

/ Indicações

A sua utilização está indicada para doentes em falência terapêutica e que já foram submetidos previamente a esquemas terapêuticos onde se incluíram as três classes terapêuticas disponíveis. Existem factores de prognóstico que podem ser já analisados através da avaliação de determinados elementos de base (quantificação da carga vírica, TARV prévia e número de medicamentos utilizados, contagem de linfócitos TCD4+) bem como da possibilidade da associação de elementos ainda activos no esquema de terapêutica optimizada (TO). Pela análise destes factores teremos capacidade de prever se existirá uma boa resposta após a instituição e inclusão da enfuvirtida num esquema de TARV.[6]

Os elementos de base, avaliados e analisados nos estudos que conduziram à aprovação desta molécula (TORO I e II), considerados como factores para uma boa resposta virológica ao tratamento com enfuvirtida, são os seguintes: quantificação de carga vírica – ARN VIH <5 $\log_{10}$ cópias/mL; contagem de linfócitos TCD4+> 100 céls/mm^3; um tratamento prévio com menos de dez anti-retrovíricos e que no regime de terapêutica optimizado a instituir associado à enfuvirtida haja pelo menos dois anti-retrovíricos activos seleccionados por testes de genotipagem.[7,8]

A terapêutica optimizada (TO) deverá ser sempre seleccionada mediante os testes de genotipagem e a história prévia dos medicamentos anti-retrovíricos. Estas características já demonstradas colocam-nos determinadas interrogações no sentido de qual será o posicionamento mais adequado da enfuvirtida, pois caso ela seja utilizada na sequência de falência terapêutica após vários esquemas terapêuticos, poderemos estar perante uma situação de monoterapia, não havendo por esse motivo qualquer benefício. Assim sendo, a enfuvirtida só deve ser utilizada em doentes com falência terapêutica e com experiência prévia pelo menos a um elemento das três classes terapêuticas, mas

QUADRO I – RELAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA AO 3º MÊS COM A RESPOSTA VIROLÓGICA A LONGO PRAZO NOS ESTUDOS TORO[6]

Dos doentes com descida de CV ≥ 1 $\log_{10}$ ao 3º mês

	Semana 24	Semana 48	Semana 96
Descida ≥ 1 $\log_{10}$	87%	82%	79%
< 400 cp/ml	62%	61%	60%
< 50 cp/ml	39%	42%	39%

QUADRO II – RESPOSTA VIROLÓGICA ÀS 12 SEMANAS NOS ESTUDOS TORO[11]

Resposta virológica às 12 semanas	Descida>1$\log_{10}$ do valor basal	<400cp/ml	<50cp/mL
% Resposta c/ ENF+TO	60	36	13
% Resposta c/TO	32	18	8

que nesses doentes ainda se possa construir um esquema terapêutico com pelo menos dois fármacos activos. A enfuvirtida não está aprovada nem deve ser utilizada em doentes sem qualquer terapêutica prévia.

/ Padrões de eficácia demonstrados

A eficácia clínica da enfuvirtida foi inicialmente demonstrada através dos estudos TORO I (realizado em doentes na América) e TORO II (doentes da Austrália e Europa)[9,10] – 2 ensaios de fase III nos quais foram englobados cerca de 900 doentes. Estes estudos foram realizados em doentes experimentados, já submetidos a múltiplos regimes prévios, que estavam em falência, sendo randomizados numa base de 2:1, em que num ramo era-lhes administrado enfuvirtida associada a uma terapêutica optimizada (TO) e no outro ramo somente uma terapêutica optimizada (TO) construída através dos registos de testes de genotipagem. Os resultados destes ensaios às 12, 24, 48 e 96 semanas deram sempre um benefício virológico bem como imunológico nos doentes incluídos no ramo da enfuvirtida.

Como resposta à terapêutica com enfuvirtida associada a uma TO nos doentes incluídos nos ensaios TORO, verificou-se que cerca de 2/3 dos doentes obtiveram uma redução na carga vírica superior a 1 $\log_{10}$ cópias/ml às 12 semanas de tratamento e conseguiram manter essa resposta ao longo das 96 semanas (Quadro I).[6,11] Assim, alguns autores consideram ser um valor preditivo a quantificação da carga vírica às 12 semanas. (Quadro II)[11] Esta consideração parece-nos muito pertinente no sentido de avaliarmos se realmente os doentes beneficiam desta terapêutica dado o contexto da sua forma de administração, e nos casos em que se verifique este benefício os doentes aderirão muito melhor à continuidade deste esquema terapêutico. Mesmo em doentes onde não se observou uma resposta virológica às 12 semanas de terapêutica, houve nalguns casos uma melhoria imunológica, sendo considerado um benefício em doentes já muito experimentados e para os quais não tenhamos outros elementos para a elaboração de novos esquemas terapêuticos (Quadro III)[6]. Inerente a estes estudos havia também questionários sobre a qualidade de vida dos doentes incluídos nestes ensaios. Pela análise das respostas aos referidos questionários verificou-se que mesmo nos doentes considerados "não

respondedores" ou seja que não obtiveram uma quantificação de carga vírica <400 cópias/mL às 48 semanas, verificou-se uma melhoria na sua qualidade de vida.[11]
No tratamento de doentes já com experiência nas três classes de medicamentos (NITR, NNITR e IP), ou seja submetidos a vários tratamentos e que apresentem resistências a vários elementos de cada classe, verificou-se que ao instituir-se uma TARV com enfuvirtida associada a um novo inibidor da protease potenciado, houve uma melhor resposta virológica e imunitária, do que quando se instituiu uma TARV com terapêutica optimizada – novo IP potenciado sem enfuvirtida. Para comprovar esta afirmação existem os dados de três ensaios clínicos: TORO I e II – utilização de Lopinavir/r (lopinavir potenciado com ritonavir); RESIST – utilização de Tipranavir/r (tipranavir potenciado com ritonavir) e POWER I e II – utilização de TMC114/r (darunavir potenciado com ritonavir) – (novo IP em estudo).[12]
Nestes estudos verificou-se que a resposta virológica às 24 semanas dos estudos duplicou nos casos em que se associou enfuvirtida. TORO: sem enfurvitida – 11% e com enfuvirtida – 27% (<50 cópias/mL). RESIST:sem enfuvirtida – 30% e com enfurvirtida – 54%. (<400 cópias/mL). POWER : sem enfuvirtida – 37% e com enfuvirtida – 67% (<50 cópias/mL). [Quadro IV]. Estes estudos não podem ser comparados quanto à eficácia dos IP activos dado que a população dos vários estudos é diferente bem como os valores basais, no entanto há uma similaridade às respostas com e sem a associação de enfuvirtida.[12]
Estes doentes já com falência às três classes de medicamentos constituem um grupo relativamente importante, especialmente doentes oriundos da era da monoterapia e da terapêutica dupla, para os quais se fez uma terapêutica sequencial à medida que apareceram novos medicamentos.
A supressão vírica é um dado importante a atingir não só nos doentes sem terapêutica prévia, mas também nos experimentados, embora saibamos que nestes últimos essa meta seja mais difícil de atingir, dada a resistência cruzada existente entre os elementos da mesma classe.
Se através da utilização deste novo medicamento – inibidor da fusão, associado a um novo inibidor da protease potenciado (tipranavir ou TMC 114) os quais têm alguma actividade contra estirpes já resistentes a outros IP, conseguirmos uma melhoria na resposta virológica, bem como imunitária evitamos que os doentes progridam a sua doença e aumentaremos a sua sobrevivência.

QUADRO III – RELAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO 3º MÊS COM A RESPOSTA IMUNOLÓGICA A LONGO PRAZO NOS ESTUDOS TORO[6]

Dos doentes com aumento do nº de CD4 ≥ 50 cel ao 3º mês

Aumento do nº de CD4	Semana 24	Semana 48	Semana 96
≥ 50 céls/mm³	82%	82%	87%
≥ 100 céls/mm³	55%	66%	76%
≥ 150 céls/mm³	33%	48%	60%

QUADRO IV – RESPOSTA VIROLÓGICA À 24ª SEMANA NOS ESTUDOS TORO, RESIST E POWER, COM E SEM A ASSOCIAÇÃO DE ENFUVIRTIDA

	TORO (LPV/r)	RESIST (TPV/r)	POWER (TMC114/r)
Resposta virológica às 24 semanas	<50cp/mL	<400 cp/mL	<50cp/mL
% Resposta c/ ENF	27	54	67
% Resposta s/ ENF	11	30	37
Odds ratio (+ENF: -ENF)	3.1	2.7	3.4

/ Padrões de tolerância:

A tolerância dos agentes anti-retrovíricos continua a ser um factor preponderante na resposta ao tratamento dos vários esquemas terapêuticos. A ocorrência de efeitos adversos está directamente relacionada com a adesão e consequente eficácia de qualquer regime terapêutico. Sabe-se que os efeitos gastrointestinais têm sido descritos como as reacções secundárias que mais frequentemente levam à descontinuação da terapêutica. A tolerância da enfuvirtida foi avaliada em vários estudos tanto do ponto de vista clínico como laboratorial.[13] A maioria das reacções adversas descritas em relação ao uso da enfuvirtida tem rigorosamente a ver com a sua forma de administração ou seja reacções adversas locais que aparecem em cerca de 98% dos casos (dor, edema, rubor, tumefacção no local da injecção). Excluindo o aparecimento das reacções locais, a enfuvirtida mostrou ser muito bem tolerada tanto do ponto de vista clínico como laboratorial e não tendo as interacções medicamentosas que são referidas com a maioria dos outros anti-retrovíricos. Para se ultrapassar este problema da ocorrência das reacções locais, que são muito frequentes e que poderão colocar em causa a adesão e eficácia de um esquema terapêutico no qual esteja incluído a enfuvirtida, pensamos ser muito importante a triagem do doente a incluir nesta terapêutica. O doente tem de compreender a importância deste medicamento para a sua sobrevivência e, caso o médico não consiga transmitir esta mensagem terão de haver outros

elementos, tais como, psicólogos para ajudar nesta mensagem e um corpo de enfermagem devidamente treinado para ajudar na forma de administração dado que é um medicamento injectável e que o doente necessita de ser ensinado antes de estar devidamente capacitado para a sua auto-administração. Preconiza-se que este ensino seja devidamente realizado consoante as características do doente, e se o doente não estiver devidamente esclarecido sobre a ocorrência dos efeitos locais é evidente que esta nova medicação não vai ser aceite. Na nossa experiência, os doentes que têm sido submetidos a esta medicação têm melhorado a sua qualidade de vida e por isso, pese embora a administração ser subcutânea, não têm descontinuado a terapêutica.

/ Perspectiva do custo efectividade:

Sabe-se que uma terapêutica em que se inclua este tipo de fármaco é acrescida substancialmente, dado que a administração de enfuvirtida importa em 1565 euros por mês (numerário fornecido pelo laboratório) sendo variável de hospital para hospital. No entanto, convêm ter o discernimento no sentido de que com a sua inclusão poderemos aumentar a sobrevivência de alguns doentes, diminuir a ocorrência de progressão da doença com o aparecimento de infecções oportunistas que conduziriam a internamentos que teriam toda a probabilidade de aumentar ainda mais os custos. Em Portugal não existem esses estudos. Alguns estudos realizados em Espanha determinaram que a utilização de um esquema terapêutico constituido por uma terapêutica optimizada de base associada a enfuvirtida aumentou a esperança de vida para 1.6 anos, para além de melhorar a situação imunitária e a situação virológica, diminuiu a ocorrência das doenças oportunistas. Embora sejam estudos de simulação (Modelo de Markov) os resultados da avaliação económica mostraram que o uso de enfuvirtida associado a uma terapêutica optimizada em doentes infectados por VIH e que apresentem resistências aos elementos das outras classes, resulta numa alternativa eficaz em Espanha.[14]

/ Forma de apresentação e posologia:

Cada frasco ampola contém 108 mg de enfuvirtida em pó. Após reconstituição com 1.1 ml de água estéril, a solução contém 90 mg/ml. A dose a administrar é de 90 mg duas vezes por dia e sob a forma subcutânea. Dado que a sua forma de administração é diferente de todos os outros medicamentos anti-retrovíricos, o doente terá de estar devidamente adestrado pelo pessoal de enfermagem até conseguir não só preparar a solução, bem como a sua auto-administração. Para além de ser ensinado terá de ser motivado para o seu exercício e incentivado para continuar este tratamento caso os efeitos sejam os desejados, daí a importância das respostas virológica e imunológica às 12 semanas, tanto para o clínico como para o doente. Nesta consideração é muito importante o doente perceber que, para além do incómodo desta administração existe um benefício que é o de prolongar a sua vida.

/ Comentário final:

A enfuvirtida deverá ser só utilizada em doentes já em falência terapêutica, com experiência prévia às três classes de anti-retrovíricos, sempre em associação com dois fármacos activos de modo a obtermos uma resposta terapêutica com pelo menos melhoria da qualidade de vida, caso não se obtenha supressão virica. Pensamos que deverá haver um equilíbrio entre o benefício que esta medicação pode oferecer ao doente e a sua difícil forma de administração — subcutânea. Os doentes devem por esse motivo ser seleccionados e submetidos a uma preparação psicológica e clínica antes de iniciarem um esquema terapêutico que inclua a enfuvirtida.

/ Bibliografia:

1. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. AIDS 2003 Jun; 17 Suppl. 2; 1-26.
2. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (on line). Available from URL:http//AIDSinfo.nih.gov (Accessed 2004 Dec 15).
3. Guidelines for the use of antiretrovirals agents in HIV-1-infected adults and adolescents."http// AIDSinf.nih.gov (Accessed 2006 May 4)
4. Oldfield V, Keating Gillian M and Plosker Greg. Enfuvirtide A review of its use in the management of HIV Infection. Drugs 2005; 65(8)1139-1160.
5. Liu S, Lu H, Niu J, *et al.* Different from the HIV fusion inhibitor C34, the anti-HIV drug Fuzeon (T20) inhibits HIV-entry by targeting multiples sites in gp41 e gp120. J. Biol Chem 2005 Jan 18; 280 (12) :11259-73.
6. Katlama *et al.* 44th ICAAC 2004. Abstract H583.
7. Montaner J, DeMasi R, Delehanty J *et al.* Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: implications for management. Antivir Ther 2003; 8(Supp 1):S212.
8. Montaner J, Chung J, Guimaraes D *et al.* A treatment staging proposal derived from a *post hoc* analysis of the 48-week result from the TORO studies (abstract TuPeB4483). In program and abstracts of the XV International AIDS Conference (Bangkok, Thailand 2004:342).
9. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003;348:2175-85.
10. Lazarrin A, Clotet B, Cooper D, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N. Engl J Med 2003;348:2186-95.
11. Raffi François, Katlama Christine, Saag Michael *et al.* Week -12 Response to Therapy as a Preditor of Week 24, 48 and 96 Outcome in Patients Receiving the HIV fusion Inhibitor Enfuvirtide in the T20 versus Optimized Regimen Only (TORO) Trials. HIV/AIDS. CID 2006;42;870-877.
12. Haubrich R, DeMasi R and Thommes J. Improved virologic response in three-class experienced patients when an active boosted protease inhibitor is combined with enfuvirtide (ENF). Poster nº 785. 43rd Annual Meeting of IDSA San Francisco, CA, USA.
13. Trottier Benoit, Walmsley Sharon, Reynes Jacques *et al.* Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment -experienced HIV-1-Infected adults over 48 weeks. J Acquir Immune Defc Syndr; 40, number 4, December 1, 2005.
14. Martinez Elvira, Badia Llach X; Garcia Pulgar M; Alvarez Sanz C. Análisis coste-efectividad de enfuvirtida más terapia optimizada frente a terapia optimizada en pacientes infectados de VIH-1/SIDA resistentes a las terapias antirretrovirales (AVR). Rev Esp Econ Salud 2005;4(3):116-123.