RPDI
Janeiro > Abril 2007 / Vol. 3 > N.º 1

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Esquemas anti-retrovíricos de 1.ª linha baseados em inibidores da protease

Situação actual e perspectivas futuras

/ **R. Marques**
Serviço de Doenças Infecciosas.
Hospital S. João. Porto

PATROCÍNIO: Roche Farmacêutica Química. Lda

Correspondência:
Rui Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-310 Porto
Telefone: 225512389
Fax: 225512216
e-mail: rmarques@hsjoao.min-saude.pt

/ **Resumo**

O uso de inibidores da protease potenciados com ritonavir é actualmente recomendado nos esquemas iniciais de tratamento anti-retrovírico baseados em inibidores da protease, devido aos baixos índices de insucesso virológico e de emergência de mutações primárias de resistência aos inibidores da protease. A selecção dos fármacos do esquema terapêutico deverá ser baseada nas características pré-existentes dos doentes, nomeadamente, co-morbilidades, potencial do doente para adesão ao tratamento, comodidade posológica, efeitos adversos mais comuns, terapêutica concomitante com outros fármacos, estado imunológico e virológico e perfil de resistências víricas basal. Numerosos fármacos possuem potencial interacção com os inibidores da protease pelo que é recomendada a consulta das orientações mais actualizadas antes da sua administração a doentes já medicados para outras situações. A superioridade dos inibidores da protease potenciados, *versus* não potenciados, no tratamento do adulto e segundo dados disponíveis de eficácia e segurança durante a gestação, justificam a sua preferência também no tratamento da grávida infectada por VIH e na prevenção da transmissão vertical do VIH. Pelo menos um dos inibidores da protease de "nova geração" poderá vir a ser no futuro utilizado no tratamento de doentes *naive* se o perfil de toxicidade, tolerabilidade, durabilidade e de resistências, for superior ao dos fármacos actualmente usados.

Palavras-chave: Terapêutica anti-retrovírica, regime de primeira linha, inibidor da protease



/ Abstract

The use of ritonavir boosted protease inhibitors is now recommended as standard of care for first-line protease inhibitor-based antiretroviral regimens, due to their potency and low frequency of emergence of primary PI mutations. The selection of specific drugs should take into account factors such as pre-existent patient characteristics, namely co-morbid conditions, potential for adherence, dosing convenience, most commonly observed drug adverse effects, concomitant non-antiretroviral therapy, baseline immunological and virological status and resistance profile. Numerous drugs interact with protease inhibitors. The most recent guidelines regarding drug-drug interactions should be reviewed before initiating protease inhibitor-based antiretroviral therapy in patients taking medications for concomitant medical conditions.

Regimens containing a boosted-protease inhibitor are associated with better response rates than unboosted-protease inhibitor antiretroviral regimens in adults and the available safety and efficacy data support their use for the treatment of the HIV-infected pregnant woman and for the prevention of mother-to-child transmission. It is possible that at least one of the new generation protease inhibitors will move from the salvage setting to the first-line setting, if advantages with respect to toxicity, durability, and resistance profile compared with commonly used first-line drugs are proved.

Keywords: *Antiretroviral therapy, first line regimen, protease inhibitor*

A introdução, em meados dos anos 90, dos testes quantitativos de replicação vírica e dos anti-retrovíricos inibidores da protease (IP), revolucionou a abordagem terapêutica da infecção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana). Embora os efeitos benéficos, sobre a morbilidade e mortalidade, destes novos fármacos tivessem sido imediatamente aparentes, os esquemas de tratamento dessa época estavam frequentemente associados a elevado desconforto para o doente, em termos de posologia (número elevado de comprimidos e administrações), restrições alimentares e toxicidade, com consequentes dificuldades de adesão à terapêutica e relativamente elevadas taxas de insucesso virológico.

O reconhecimento de que o ritonavir (um dos primeiros IPs disponíveis) é um potente inibidor do sistema enzimático P450 – sistema no qual todos os IPs são metabolizados ou servem de substrato – permitiu obter a potenciação farmacológica dos IPs (excepto o nelfinavir), administrando-os com uma pequena dose de ritonavir (RTV), apenas suficiente para inibir o sistema P450, especificamente a enzima CYP3A4. Isto permite obter níveis séricos substancialmente mais elevados do IP potenciado, com significativa simplificação posológica (menor número de tomas/cápsulas diárias).

O aumento de exposição ao IP potenciado possibilita uma maior actividade antivírica sobre vírus com mutações de resistência (e susceptibilidade diminuída), podendo ainda aumentar a barreira genética do fármaco. De facto, vários estudos demonstram que

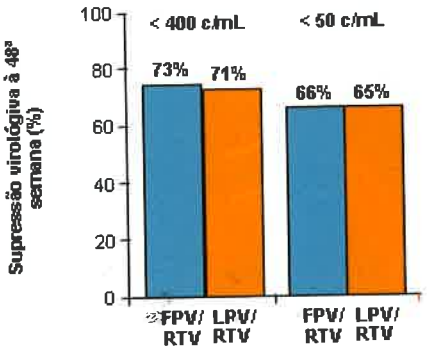

Figura 1 – Resultados de eficácia virológica no estudo KLEAN.

QUADRO 1 – ESTUDO KLEAN: INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS

Acontecimentos adversos ≥ 1%	FPV/RTV (n = 436)	LPV/RTV (n = 443)
Acontecimentos Grau 3/4		
▪ Reacção de hipersensibilidade considerada associada ao abacavir	2	2
▪ Diarreia	2	< 1
Descontinuação de qualquer fármaco em estudo	12	10
▪ Devido a reacção de hipersensibilidade considerada associada ao abacavir	7	5
▪ Devida a diarreia	1	2

os casos de insucesso virológico de esquemas terapêuticos contendo IPs potenciados, em doentes sem terapêutica anti-retrovírica prévia (*naive*), estão raramente associados à emergência de resistências primárias aos IPs[1-3] e parecem também associados a um menor risco de emergência de resistências aos NITRs (Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa)[4]. Esquemas de tratamento anti-retrovírico baseados em IPs potenciados podem ser preferíveis em doentes com dificuldades de adesão, por serem relativamente mais permissivos na falha de tomas, admitindo menos limitações (devido à raridade de emergência de mutações de resistência aos IPs) na composição de tratamentos posteriores.

Embora com evidentes vantagens, há que reconhecer que a potenciação de IPs com o RTV pode trazer diversos inconvenientes, nomeadamente toxicidade metabólica acrescida (dislipidemia, hiperglicemia e resistência à insulina, lipodistrofia), derivada do aumento de exposição ao fármaco potenciado, aumento do risco de perturbações gastrointestinais induzidas pelo RTV, maior potencial de efeitos adversos por interacção com outros fármacos com metabolismo enzimático semelhante e, ainda, custo mais elevado.

Todos os IPs comercializados em Portugal (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir, com a excepção já mencionada do nelfinavir), são correntemente potenciados com o ritonavir. Dado que não existe uma única estratégia terapêutica que seja a ideal para todos os doentes, é recomendado que seja efectuada uma selecção, individualizada, dos fármacos do esquema terapêutico, baseada nas particularidades de cada doente.

Os seguintes factores deverão sistematicamente ser considerados na selecção dos fármacos do esquema terapêutico a ser instituído:

- Co-morbilidades existentes (tuberculose, doença hepática, alterações psiquiátricas, doença cardiovascular, dependência de drogas, gestação)
- Potencial do doente para adesão ao tratamento
- Comodidade posológica
- Efeitos adversos mais comuns
- Terapêutica concomitante com outros fármacos
- Estado imunológico e virológico basal
- Perfil basal de resistências víricas

Nas últimas normas de tratamento da *International AIDS Society* (IAS), para o tratamento da infecção pelo VIH no adulto, publicadas em Agosto de 2006[5], os esquemas terapêuticos baseados em IPs potenciados (excepto, por motivo de maior toxicidade, o indinavir) mantêm-se como opção padrão de tratamento para doentes *naive*.

O lopinavir potenciado pelo RTV (LPV/r) tem sido o IP mais utilizado com base em diversos estudos de eficácia, comparativos e a longo prazo[5]. Contudo, o fármaco está associado a alterações lipídicas, em particular hipertrigliceridemia; a formulação em cápsulas moles era muitas vezes mal tolerada do ponto de vista digestivo (náuseas, diarreia) e exigia a administração de 6 cápsulas/dia. A actual formulação em comprimidos (aplicando tecnologia Meltrex™) possibilita redução do nº de comprimidos para 4/dia, aparentemente com melhor tolerância digestiva, sem restrições alimentares e não necessitando de refrigeração.

Doentes já com factores de risco cardiovascular ou naqueles em que a simplicidade posológica é um factor importante de promoção da adesão, justificam a recomendação de considerar outros IPs. Neste contexto, o uso do saquinavir, ou do fosamprenavir, ou do atazanavir, potenciados com RTV (SQV/r, FPV/r, ATV/r), permitem a construção de esquemas posológicos relativamente simples e, para o SQV/r e o ATV/r, com perfis lipídico e glicémico mais favoráveis.

Foram recentemente apresentados estudos de comparação directa, em doentes *naive*, entre o LPV/r e, respectivamente, o FPV/r (estudo KLEAN) e o SQV/r (estudo GEMINI) que apontam para a eficácia terapêutica semelhante dos esquemas anti-retrovíricos

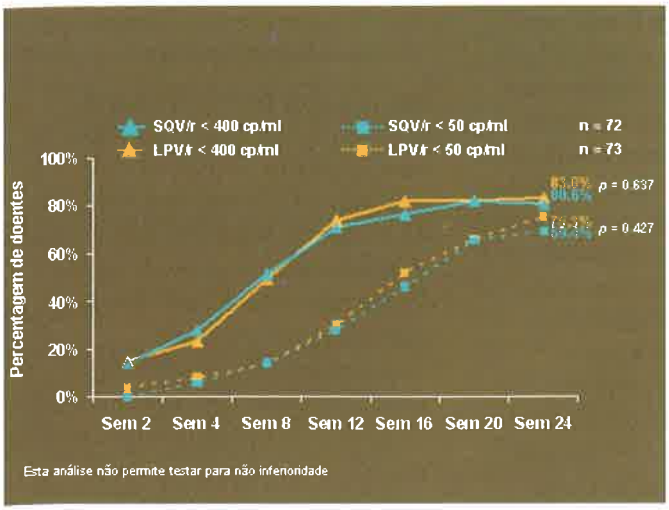

Figura 2 - Resultados de eficácia virológica no estudo Gemini.

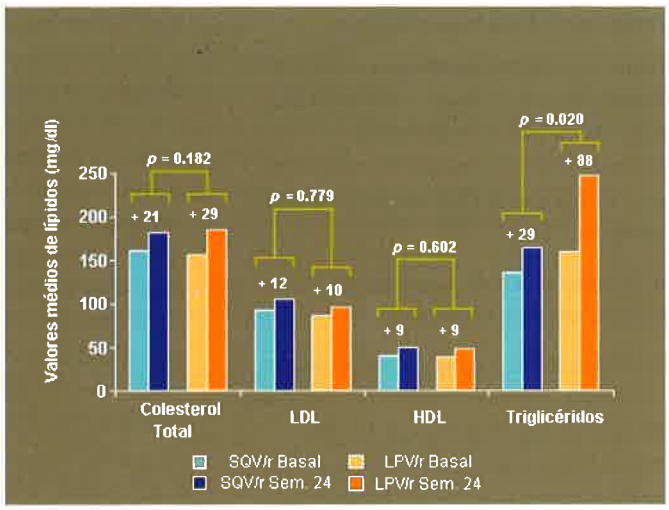

Figura 3 – Estudo Gemini: variação nos valores dos lípidos à vigésima quarta semana.

baseados nestes IPs. No estudo KLEAN[6] foram comparados o FPV/r e o LPV/r (na formulação em cápsulas moles), ambos administrados cada 12 horas, em mais de 800 doentes *naive*. Os restantes componentes do esquema eram o abacavir e a lamivudina, em dose fixa. Numa análise de intenção de tratar do objectivo primário do estudo (proporção de doentes com carga vírica inferior a 400 cópias/mL às 48 semanas), não se verificaram diferenças significativas entre os dois braços, com 73% dos doentes medicados com FPV/r e 71% dos doentes sob LPV/r a atingirem o objectivo primário do estudo (**Figura 1**). Não se verificaram diferenças significativas em termos de efeitos adversos (**Quadro 1**), incluindo nas elevações dos lípidos, entre os dois braços do estudo. Também não foram detectadas mutações de resistência aos IPs, nos doentes com insucesso virológico, em qualquer dos ramos do estudo.

O fosamprenavir não necessita de ser ingerido com alimentos e os seus níveis séricos não são significativamente afectados pela administração concomitante dos inibidores da bomba de protões[7].

Do estudo GEMINI, foram apresentados resultados (ainda muito preliminares) no *8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*, em *Glasgow*[8]. Foram comparados o SQV/r e o LPV/r (na formulação em cápsulas moles), ambos administrados cada 12 horas, em 337 doentes *naive*. Os restantes componentes do esquema eram o tenofovir e a emtricitabina, em co-formulação fixa. Nos resultados apresentados, numa análise de intenção de tratar referente a 150 doentes e às 24 semanas do estudo, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois braços na proporção de doentes com VIH-1 RNA<50 cópias/mL: 69,4% dos doentes sob SQV/r e 75,3% sob LPV/r (**Figura 2**). A contagem de linfócitos CD4+ subiu, em ambos os ramos do estudo, cerca de 150 células/mm^3.

A proporção de doentes que abandonaram o estudo devido a efeitos adversos foi também similar: 19% no braço do SQV/r e 17% no braço do LPV/r, embora tenham sido registados maior número de efeitos adversos gastrointestinais no ramo do LPV/r. Ocorreram três efeitos adversos considerados graves e relacionados, pelo investigador, com a medicação em estudo: 2 com SQV/r (hipocaliemia e episódio psicótico agudo) e 1 com LPV/r (falência hepática que resultou em morte, num doente sem doença hepática prévia).

Do ponto de vista lipídico, verificaram-se elevações nos níveis do colesterol total, C-LDL e C-HDL semelhantes entre os dois ramos do estudo, possivelmente reflectindo a evolução normal dos parâmetros lipídicos, própria de doentes *naive* que iniciam tratamento anti-retrovírico[9]; contudo, parece haver um maior aumento dos níveis dos triglicéridos nos doentes sob LPV/r (+88 mg/dL *vs* +29 mg/dL), (**Figura 3**). Também na análise das resistências dos doentes com insucesso virológico, não foram detectadas mutações associadas a resistência aos IPs.

O SQV foi o primeiro IP a ser aprovado pela FDA em 1995, inicialmente na formulação de cápsulas de gelatina dura doseadas a 200 mg. Posteriormente foram apresentadas as cápsulas de gelatina mole, com melhor biodisponibilidade mas com maiores problemas de tolerância gastrointestinal e exigindo a toma diária de elevado número de cápsulas. Actualmente, é comercializado em comprimidos revestidos, doseados a 500 mg, que vieram substituir as cápsulas moles.

O potencial melhor perfil de alterações lipídicas induzidas pelo saquinavir poderá ser vantajoso, comparativamente com o LPV/r ou com o FPV/r, em particular em doentes com factores de risco cardiovascular.

Nas últimas normas de tratamento da IAS[5], os esquemas baseados em SQV potenciado com RTV são considerados como uma opção para primeira linha de tratamento anti-retrovírico, a par com outros IPs potenciados: LPV, FPV, ATV (na Europa, o ATV não está ainda licenciado pela EMEA para utilização em doentes *naive*).

/ Interacções farmacológicas

Numerosos fármacos possuem potencial interacção com os IPs – é recomendada a consulta da documentação mais actualizadas antes de instituir terapêutica com IPs em doentes medicados para outras situações.

A seguir resumem-se algumas das interacções mais significativas:

1– A rifampicina é o mais potente indutor do sistema citocromo P450. O consequente decréscimo dos níveis séricos dos IPs contra-indica o seu uso no tratamento da tuberculose em doentes sob tratamento anti-retrovirico baseado em IPs (a potenciação do LPV ou do SQV com RTV poderia corrigir parcialmente este efeito, mas está associada a significativa toxicidade hepática). A rifampicina deverá ser substituída pela rifabutina, com posologia ajustada (150 mg 3 x semana) quando utilizada com IPs potenciados, porque a interacção com o RTV resulta num aumento das concentrações da rifabutina e risco de uveíte.

2– As estatinas têm vias de metabolização comuns com os IPs e consequente interacção farmacológica. O resultado destas interacções pode ser muito variável: a pravastatina é a estatina recomendada em doentes sob IPs que necessitam de terapêutica hipocolesterolemiante; contudo, os seus níveis podem baixar significativamente com a administração de SQV/r e sobem cerca de 80% com a administração do darunavir potenciado com RTV (DRV/r). Estes resultados implicam ajustes adequados de doses, para obter o efeito desejado e prevenir reacções adversas[10]. A administração concomitante de simvastatina e lovastatina com qualquer IP está contra-indicada, devido ao substancial aumento da exposição a estes fármacos e consequente risco de toxicidade muscular.

3– A administração concomitante do SQV/r e de um inibidor da bomba de protões (omeprazole), em voluntários saudáveis, está associada a uma significativa elevação dos níveis plasmáticos do saquinavir (aumento de cerca de 82% da AUC), sem toxicidade aparentemente acrescida[11]. Esta observação contrasta com o que acontece com a administração de um inibidor da bomba de protões juntamente com os IPs potenciados FPV, LPV ou DRV (ausência de interacção significativa), ou com o ATV e o IDV (redução de 50-70% da exposição plasmática do IP); não está esclarecida a interacção com o tipranavir (TPV). Dado que a medicação com omeprazole é relativamente frequente nos doentes infectados por VIH em tratamento anti-retrovírico, é necessário ter em conta os diversos tipos de interacção para evitar exposição insuficiente aos fármacos e detectar eventuais efeitos adversos.

/ Gestação

Neste contexto, a terapêutica anti-retrovírica tem por objectivos tratar a mulher e prevenir a transmissão vertical do VIH. Isto implica a selecção de esquemas de tratamento potentes, para obter/manter a supressão da replicação vírica, e compostos por fármacos com adequado perfil de segurança para a mãe e para o feto.

A terapêutica anti-retrovírica combinada baseada em IPs tem sido largamente usada na mulher grávida, dadas as limitações ao uso dos fármacos pertencentes ao grupo dos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNITRs) – risco de teratogenicidade com o efavirenze e hepatotoxicidade da nevirapina em mulheres com contagem de linfócitos CD4 >250/mm^3. O nelfinavir é o fármaco para o qual existe maior experiência e continua a ser recomendado na gestação. Contudo, a demonstrada superioridade dos IPs potenciados no tratamento do adulto[12], justifica a sua preferência também no tratamento da grávida infectada por VIH.

Por serem escassos, ou não existirem, dados sobre o uso do FPV, ATV, TPV e DRV durante a gestação, estes fármacos não são correntemente recomendados. Quanto ao IDV, não está esclarecida qual a dosagem adequada da combinação IDV/RTV para atingir níveis séricos apropriados durante a gravidez; existe ainda o risco teórico de exacerbação da hiperbilirrubinemia fisiológica do recém-nascido.

Não está ainda determinada qual a posologia óptima, durante a gestação, da nova formulação do LPV/r em comprimidos – estudos de farmacocinética efectuados no 3º trimestre de gravidez com as cápsulas de gelatina mole na posologia habitual (3 cáps cada 12 horas), revelaram níveis significativamente inferiores comparativamente aos registados no período pós-parto e em adultos infectados. Estão em curso estudos de farmacocinética do LPV/r na gestação, com a actual apresentação de comprimidos[13].

O SQV/r demontrou, em estudos efectuados durante a gravidez, possuir eficácia e segurança, a curto prazo, para a mãe e para o recém-nascido. Os estudos de farmacocinética disponíveis[14,15] revelam que são atingidos níveis adequados do fármaco durante a gravidez, com as doses habitualmente recomendadas no adulto.

/ Perspectivas futuras

Está disponível uma "nova geração" de IPs (tipranavir, darunavir) que, potenciados com o RTV, têm demonstrado possuir potente actividade antivírica, permitindo obter esquemas terapêuticos supressores da replicação vírica (Estudos RESIST[16] e POWER[17]) em doentes com prévias falências terapêuticas e múltiplas mutações de resistência vírica.

Tal como aconteceu com o LPV/r (e com fármacos de outras classes, como o tenofovir e o abacavir), é possível que pelo menos um destes fármacos venha a posicionar-se para o tratamento de 1.ª linha em esquemas baseados em IPs. Para isso será necessário que sejam demonstradas claras vantagens em termos de tolerabilidade, toxicidade, conveniência posológica, durabilidade e perfil de resistências, comparativamente com os IPs actualmente usados no tratamento de doentes *naive*. Embora o estudo do uso do TPV (comparado com o LPV/r) em doentes *naive* tenha sido abandonado por toxicidade e inferior eficácia

virológica nas doses estudadas (500/200mg – hepatotoxicidade superior; 500/100mg – virologicamente inferior)[18] estão em curso, ou planeados, estudos do DRV em doentes *naive*, administrado em dose única diária, ou na posologia habitual tendo como comparador o LPV/r.

Conclusão

O uso de IPs potenciados com RTV é actualmente recomendado nos esquemas iniciais de tratamento anti-retrovírico baseados em IPs, devido aos baixos índices de insucesso virológico e de emergência de mutações primárias de resistência aos IPs. A selecção do fármaco a utilizar deverá ter em conta factores como a eficácia, tolerabilidade, segurança e potenciais interacções farmacológicas.

A demonstrada superioridade dos IPs potenciados, *versus* não potenciados, no tratamento do adulto e os dados disponíveis sobre segurança da sua administração durante a gestação, justificam a sua preferência também no tratamento da grávida infectada por VIH, tanto para o tratamento da mulher, como para a prevenção da transmissão vertical do VIH.

Pelo menos um dos IPs de "nova geração" poderá vir a ser, no futuro, utilizado no tratamento de doentes *naive* ou com exposição relativamente limitada aos anti-retrovíricos.

/ Bibliografia

1. Hicks C, King MS, Gulick RM, *et al.* Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. AIDS 2004;18 (5):775-779.

2. Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, *et al.* "Absence of resistance mutations in ART-naïve patients treated with ritonavir-boosted saquinavir". Antivir Ther 2006;11(5):631-635.

3. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, *et al.* A prospective, randomized, phase III trial of NRTI, PI, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV infection--ACTG 5142. XVI International AIDS Conference 2006. Abstract THLB0204.

4. Kempf DJ, Kings MS, Bernstein B, *et al.* Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. J Infect Dis 2004; 189 (1):51-60.

5. Hammer AM, et al. Treatment for Adult HIV Infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2006; 296(7): 827-843.

6. Eron J, Yeni P, Gathe J, *et al.* The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial.
Lancet 2006; 368(9534):476-82. Erratum in: Lancet 2006;368(9543):1238.

7. Shelton MJ, Ford SL, Borland J, *et al.* Coadministration of esomeprazole with fosamprenavir has no impact on steady-state plasma amprenavir pharmacokinetics. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;42 (1):61-67.

8. Slim J, Avihingsanon A, Ruxrungtham K, *et al.* Saquinavir/r *bid* vs. lopinavir/r *bid* plus emtricitabine/tenofovir *qd* in ARV-*naive* HIV-1 infected patients: Gemini study. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2006. Poster PL2.5.

9. Riddler SA, Smit E, Cole SR, *et al.* Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA 2003;289(22):2978-2982

10. DHSS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. October 10, 2006. http://*AIDSinfo*.nih.gov. Acedido em 22 de Janeiro de 2007.

11. Winston A, Back D, Fletcher C, *et al.* Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. AIDS 2006;20(10):1401-1406.

12. Walmsley S, Bernstein B, King M, *et al.* Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV-infection. N Engl J Med 2002;346(26): 2039-2046.

13. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. October 12, 2006. http://*AIDSinfo*.nih.gov. Acedido em 22 de Janeiro de 2007.

14. Acosta EP, Bardeguez A, Zorrilla CD, *et al.* Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(2):430-436.

15. Tung MY, Boffito M, Taylors S, *et al.* Pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of boosted saquinavir 500 mg film-coated tablets in a regimen of 1000mg/100mg bid plus two nucleosides (NRTIs) in HIV+ pregnant women. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2006. Abstract P383.

16. Gazzard B, Antinori A, Cheli C. Combined analysis of RESIST 96 week data: durability and efficacy of tipranavir/r in treatment-experienced patients. Program and abstracts of the 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2006. Abstract P23.

17. Cohen C, Falcon RW, Rinehart A, *et al.* Factors influencing TMC114/r efficacy in treatment-experienced HIV patients: POWER 1, 2 and 3 pooled 24-week analysis. 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 2006. Abstract 688.

18. Cooper D, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Chavez L. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naive patients: results of BI 1182.33. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2006. Abstract PL13.4.