

# Uma nova proposta terapêutica para tratamento da AIDS: da monoterapia à dose fixa combinada

## A new therapeutical proposal for AIDS treatment: from monotherapy to fixed-dose combination

Sílvia Renata Queiroz de Farias<sup>1,4</sup>, Zênia Maciel Lavra<sup>1,4</sup>, Flávia Patrícia Morais de Medeiros<sup>2,4</sup> & Pedro José Rolim Neto<sup>3</sup>

**RESUMO** – É prioridade de saúde pública mundial a introdução de novos agentes anti-retrovirais no mercado. Atualmente, são utilizadas quatro classes terapêuticas para esta terapia: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo, inibidores de protease e inibidores de fusão. Por se tratar de uma doença com alto nível de replicação, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) contribui para a ocorrência de mutações e, conseqüentemente, resistência aos medicamentos existentes. O tratamento anti-retroviral padrão sempre deve incluir três fármacos, podendo ser utilizadas separadamente ou na forma de dose fixa combinada, sendo esta última, a melhor opção, uma vez que este tipo de esquema resulta em melhor adesão e conseqüentemente, diminuição do índice de falhas na terapia. O desenvolvimento da associação de anti-retrovirais, utilizados individualmente na prática médica, viabilizou três fármacos em uma mesma forma farmacêutica (comprimidos revestidos), como nova proposta terapêutica, oferecendo oportunidades de melhora da potência, durabilidade e conveniência da terapia anti-HIV. Neste contexto, o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco em parceria com o Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, está desenvolvendo medicamentos em forma de dose fixa combinada (DFC) a base de Zidovudina, Lamivudina, Nevirapina e Estavudina, podendo ser de grande valia principalmente para países em desenvolvimento, na América, Ásia e África.

**PALAVRAS-CHAVE** – Dose fixa combinada (DFC), anti-retrovirais, HIV (vírus da imunodeficiência humana).

**SUMMARY** – The introduction of new antiretroviral agents in the market is a public health priority worldwide. Nowadays four therapeutical classes are used for the antiretroviral therapy: reverse transcriptase inhibitors nucleosidic analogues, reverse transcriptase inhibitors non-nucleosidic analogues, protease inhibitors and fusion inhibitors. Since we are dealing with a disease with a high replication level, the HIV contributes to the occurrence of mutations and, consequently, to the appearance of resistance to currently marketed drugs. The standard antiretroviral therapy must always include three drugs, that may be used separately or in the fixed-dose combination, the last one being the best option, since this kind of treatment results in a best adherence and consequently in a reduction in the therapy flaws rate. The development of the antiretrovirals association, used individually in the medical practice, made possible three drugs in a single pharmaceutical form (coated tablets), as a new therapeutic proposal, offering opportunities for increasing strength, durability and convenience of the anti-HIV therapy. In this context, the Pharmaceutical Laboratory from Pernambuco State in partnership with the Medicine's Technology Laboratory, is developing medicines in fixed-dose combination form, containing Zidovudine, Lamivudine, Nevirapine and Stavudine, that may be a great value, mostly in developing countries, in America, Asia and Africa.

**KEYWORDS** – Fixed dose combination (FDC), antiretrovirals, HIV(Human Immunodeficiency Virus).

### INTRODUÇÃO

Os vírus causam algumas das maiores destruições que afligem a humanidade. Dentre eles destaca-se o vírus da Imunodeficiência Humana que afeta cerca de 40 milhões de pessoas no mundo (Jerome, 2005), e tem matado mais de 25 milhões de pessoas desde que foi reconhecido em 1981 fazendo desta, uma das mais destrutivas epidemias relatadas na história (Unai, 2005).

A síndrome clínica da AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) foi primeiramente descoberta nos anos 80,

mais precisamente em 1981, e o vírus HIV-1 foi identificado um pouco depois dessa época, pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA, recebendo os nomes de LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus* ou Vírus Associado à Linfadenopatia) e HTLV-III (*Human T-Lymphotropic Virus* ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III), respectivamente. Em 1986, um comitê internacional recomendou o termo HIV (*Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Humana) para denominá-lo, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos. Nesse mesmo ano, foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, com características semelhan-

Recebido em 01/8/2006

<sup>1</sup>Mestranda em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco - Av. Prof. Arthur de Sá, S/N, Cidade Universitária - 50740-521 - Recife - PE;

<sup>2</sup>Doutoranda em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco; <sup>3</sup>Professor Adjunto do Departamento de Ciências Farmacêuticas - Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Université Montpellier - I, UMI, França; <sup>4</sup>Laboratório de Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE -

Largo de Dois Irmãos, 1117, Dois Irmãos - 52171-010

tes, denominado HIV-2 (Alves, 2004; Vasco, 2004).

O HIV, um retrovírus da subfamília *Lentiviridae*, apresenta um ciclo de vida que requer a transcrição única do seu código genético RNA em DNA pela ação de uma enzima conhecida como transcriptase reversa (TR), fazendo com que o material genético transcrito integre-se ao genoma do hospedeiro (Jerome, 2005). Após a transcrição reversa, o DNA de filamento duplo circula e penetra no núcleo. A integração do DNA pró-viral no cromossomo do hospedeiro é mediada por uma segunda enzima viral essencial, a integrase. Uma vez incorporado ao cromossomo do hospedeiro, o DNA pró-viral pode ser transcrito em RNA do HIV pela maquinaria de transcrição celular. Os vírus maduros sofrem um processo de maturação mediada pela enzima protease, terceira enzima essencial ao HIV.

A evolução natural da infecção se caracteriza por intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos celulares e anatómicos, que resulta principalmente na destruição e disfunção de linfócitos T que expressam o antígeno de membrana CD4 (linfócitos T-CD4<sup>+</sup>) e de outras células do sistema imune (Barry, 1998). A característica fundamental da doença é a deteriorização gradual dos linfócitos T-CD4<sup>+</sup>. Essas células, eliminadas durante a evolução da doença, são essenciais para a resposta imunológica, atuando como sinalizadoras de outras células do sistema imune para o desempenho de suas funções (Monteiro, 2005).

A penetração do vírus no organismo ocorre através das células de Langerhans presentes nas mucosas, que os apresentam aos linfócitos da sua superfície, ocorrendo então a fusão e infecção destes linfócitos. Em poucos dias, o vírus já atinge os linfonodos regionais e entra na circulação sanguínea, caracterizando intensa viremia (índices elevados de RNA-HIV). Ao atingir a circulação sistêmica, ele também atinge os tecidos linfóides e o sistema nervoso central. O tempo entre a infecção e o início da viremia varia de 4 a 11 dias. Após este período, o organismo reage à infecção com intensa resposta imune, inicialmente através dos linfócitos T citotóxicos (CD8) e em seguida com os linfócitos B, reduzindo a carga viral, mas sem eliminar o vírus (Figueira *et. al*, 2004).

Por esta razão, o quadro clínico da AIDS é caracterizado em função da contagem sanguínea de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> no indivíduo infectado, e a caracterização das condições clínicas relacionados à infecção com o HIV (Peçanha, 2002). A depleção progressiva dos linfócitos T-CD4<sup>+</sup> em conjunto com todas estas alterações quantitativas e qualitativas do sistema imune, leva à imunodeficiência, que em sua forma mais grave manifesta-se pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias que caracterizam a AIDS. Assim, a supressão máxima e contínua da replicação viral é desejável para reduzir ou reverter o dano imunológico (Ministério da Saúde, 2004).

A infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases: aguda, assintomática e sintomática. A síndrome aguda acomete 50 a 70% dos indivíduos contaminados que podem apresentar os sintomas 2 a 4 semanas após a exposição ao vírus, apresentando febre alta, faringite, *rash* cutâneo, mialgia, astenia, diarreia, vômitos, cefaléias, dentre outras, que duram um período de 10 a 15 dias. Em seguida o paciente entra na fase assintomática por tempo variável onde o vírus se mantém num estado replicativo de pequena intensidade. A fase sin-

tomática é caracterizada pelo surgimento de sinais e sintomas inespecíficos, de intensidade variável, além da instalação das doenças oportunistas que se desenvolvem em decorrência da alteração imunitária do hospedeiro. Estas doenças são geralmente de origem infecciosa ou neoplasias (Figueira *et. al*, 2004).

Diversas etapas do ciclo replicativo do HIV foram identificadas como alvos para intervenção farmacológica. Assim, vários compostos são candidatos a fármacos terapêuticamente úteis, uma vez que inibem as etapas do ciclo de replicação viral (Jerome, 2005). Atualmente, estão disponíveis comercialmente fármacos que interferem em três fases do ciclo: inibidores da transcriptase reversa (TR), inibidores da protease (IP) e inibidores de fusão (IF).

A terapia combinada, o notório coquetel anti-AIDS, permite manter níveis extremamente baixos ou mesmo indetectáveis de partículas virais circulantes.

Infelizmente, apesar desses inúmeros avanços e prolongamento da expectativa de vida, a cura da AIDS ainda não foi alcançada, uma vez que, vírus residentes em linfócitos T "de memória" não são erradicados através da terapia disponível. Estes vírus latentes se replicam continuamente, quando na descontinuidade da terapia ou no surgimento de mutações que confirmam a estes, resistência aos fármacos utilizados (Peçanha, 2002).

## Desenvolvimento

### • Incidência no mundo

Dados epidemiológicos da AIDS mostram que em 2005 o número de pessoas vivendo com HIV chega a 43 milhões, destes, 38 milhões são adultos, sendo 17,5 milhões de mulheres, e 2,3 milhões de crianças abaixo de 15 anos (UNAIDS, 2005).

O HIV/AIDS é a quarta maior causa de morte no mundo. Uma estimativa de 14 pessoas/dia (5 milhões de pessoas/ano, incluindo 600.000 crianças com menos de 15 anos de idade) estejam sendo infectadas com HIV, com mais de 95% delas vivendo em regiões subdesenvolvidas do mundo (Girard, 2006).

O número de infecções do HIV é igualmente distribuído entre homens e mulheres, mas a proporção da infecção em mulheres jovens é quase três vezes maior quando comparada com homens na mesma faixa etária, o que pode ser entendido também como a falta de educação e informação em saúde própria da realidade dessas mulheres (Girard, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 15% das pessoas em países em desenvolvimento (cerca de 1 milhão de pacientes) que precisam de terapia anti-retroviral (TARV) podem ter acesso a estes medicamentos, mas pelo menos 3 milhões poderão ser capazes de adquiri-los em 2006, e um novo objetivo para alcançar um acesso universal em 2010 foi estabelecido (OMS, 2005).

### • A doença na América Latina

O número de pessoas com AIDS na América Latina é de aproximadamente 1,8 milhões. Em 2005, cerca de 66.000 pessoas morreram de AIDS e 200.000 foram infectadas (UNAIDS, 2005).

Devido as suas grandes populações, países como Argentina, Brasil e Colômbia são os que apresentam maior número de portadores do HIV. O Brasil sozinho é responsável por mais de um terço das 1,8 milhões de

peças que vivem com HIV na América Latina. A maior prevalência do HIV, no entanto, é encontrada em pequenos países, como Belize, Guatemala e Honduras, onde aproximadamente 1% ou mais dos adultos foram infectados pelo HIV até o fim de 2003. No Chile e no Uruguai, a maioria das infecções por HIV está concentrada em áreas urbanas. Já no Paraguai o HIV tem aparecido nas áreas rurais, especialmente nas que fazem fronteira com Brasil e Argentina (UNAIDS, 2005).

O acesso a TARV tem se expandido consideravelmente, e o feito do Brasil nesta área permanece inigualável. De acordo com as diretrizes do país, pacientes portadores de HIV são detectados pelo sistema nacional de saúde e tratados com a terapia adequada. O índice de adesão entre os pacientes em tratamento tem sido estimado em 75%. A cobertura do tratamento também é alta na Argentina, Chile, Cuba, México, Uruguai e Venezuela. Na Costa Rica e no Panamá o acesso ao tratamento tem melhorado consideravelmente reduzindo a mortalidade pela AIDS. Por outro lado, em países pobres da América Central e na região andina da América do Sul, o avanço tem sido bastante lento. Em 2004 menos de 1.000 pacientes equatorianos tinham acesso ao tratamento (UNAIDS, 2005).

#### • Política Nacional de Medicamentos para AIDS

No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi identificado em 1980 e até junho de 2005 já foram notificados cerca de 371 mil casos. Do total de casos, mais de 80% concentram-se nas regiões Sudeste e Sul. Em 2004, uma pesquisa de abrangência nacional estimou que no Brasil cerca de 593 mil pessoas entre 15 a 49 anos de idade vivem com HIV e AIDS. Deste número, cerca de 204 mil são mulheres e 389 mil são homens (Brasil, 2006a).

É prioridade de saúde pública no mundo, a introdução de novos agentes anti-retrovirais no mercado; e no Brasil, o Ministério da Saúde (MS), através da Política de Medicamentos de AIDS, tem garantido acesso universal e gratuito ao TARV, de acordo com a Lei nº 9.313/96, disponibilizando tratamento mais adequado aos pacientes infectados pelo HIV (Ministério da Saúde, 2006).

Em 1986, foi criado pelo governo brasileiro o Programa Nacional DST/AIDS e em 1991, iniciou-se o processo para a aquisição e distribuição gratuita de medicamentos anti-retrovirais (Ministério da Saúde, 2006). Três anos após (1993), a Zidovudina, primeiro medicamento utilizado no combate ao vírus da AIDS, passou a ser produzido pelo LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco), sendo este o primeiro laboratório oficial do país a produzi-lo. Em 1999, com o aumento de medicamentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde, teve-se como consequência a queda de 50% na mortalidade e a melhora da qualidade de vida dos portadores do HIV (Brasil, 2006b).

Em 2001, o Brasil ameaçou quebrar patentes e conseguiu negociar com a indústria farmacêutica internacional a redução no preço dos medicamentos utilizados na terapia. Dezesesseis anos após a criação (2002), o Programa Nacional de DST/AIDS é considerado por diversas agências de cooperação internacional como referência mundial (Brasil, 2006b). O número de brasileiros em TARV tem continuado a aumentar e alcançou aproximadamente 170.000 pacientes em setembro de 2005 (OMS, 2005).

A produção nacional de medicamentos anti-retrovi-

rais é fator essencial para a viabilidade da distribuição universal e gratuita dessas drogas para as pessoas que vivem com AIDS. Hoje, o Brasil produz oito anti-retrovirais, dentre eles: didanosina (ddI), lamivudina (3TC), zidovudina (AZT), estavudina (d4T), indinavir (IND), ritonavir (RTV), nevirapina (NVP) e a associação AZT+3TC num mesmo comprimido (Ministério da Saúde, 2006).

#### • A terapia antiretroviral (TARV)

O advento da TARV, em 1996, conduziu a uma revolução no cuidado de pacientes com HIV/AIDS no mundo. Embora os tratamentos não sejam a cura e apresentem novos desafios com relação aos efeitos adversos e resistência às drogas, eles têm radicalmente reduzido a razão de mortalidade e morbidade, tem aumentado a qualidade de vida das pessoas que vivem com AIDS, e tem transformado comunidades. Além disso, HIV/AIDS é agora percebido mais como doença crônica do que propriamente como praga, como até pouco tempo este termo poderia ser utilizado (OMS, 2005).

Em 1987, surgiu a primeira droga que conseguiu com sucesso agir em nível de TR do HIV, o AZT, droga pertencente à classe de ITRN, demonstrando grande eficácia em pacientes em estágios avançados de AIDS. Desde a aprovação do AZT, o número de fármacos disponíveis para o tratamento do HIV tem aumentado consideravelmente, e novos mecanismos de ação anti-retroviral tem sido descobertos (Turner, 2003). A partir do ano de 1987 até meados de 1990, o mundo científico viveu de grandes esperanças e muito poucos resultados com a administração de tratamentos à base de apenas um tipo de droga (monoterapia). A partir do ano de 1995, um grupo de pesquisadores atraiu a atenção da comunidade científica, a respeito de um novo esquema terapêutico, que seria a combinação de dois análogos de nucleosídeos. Estes estudos demonstraram maior eficácia quando comparados a esquemas monoterápicos; estava aí determinado um novo padrão de tratamento para portadores do HIV (Hofman, 2003).

O crescimento das possibilidades de combinações oferece oportunidades de melhora da potência, durabilidade e conveniência da TARV, mas também pode ocasionar complicações de tolerância, interações entre fármacos e resistência à terapia. Espera-se que os novos regimes sejam seguros e toleráveis, tenham uma baixa carga de comprimidos/cápsulas e horários de dosagens simplificados, possam ser administrados com outros fármacos, e tenham baixos efeitos colaterais (Goodman & Gilman, 2003).

Os inibidores da transcriptase reversa foram a primeira classe de drogas, introduzidos como agente anti-retroviral para o tratamento do HIV e têm sido a base da terapia anti-HIV (Goodman & Gilman, 2003). Para inibir a replicação viral, quatro classes terapêuticas têm sido desenvolvidas (Legrand, 2000): ITRNs, ITRNNs, IP e IF. Nos Estados Unidos, há atualmente sete inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, três inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa, sete inibidores da protease, e um inibidor de fusão, aprovados pelo "Food and Drugs Administration" (FDA), sendo utilizados em combinações de três ou mais fármacos (Nachega *et al*, 2005). Ao compor o esquema terapêutico estes devem ser iniciados ao mesmo tempo e em doses completas, evitando assim o risco de desenvolvimento de resistência viral e ineficiência da terapia

(Ministério da Saúde, 2006). Dentre as classes terapêuticas utilizadas temos:

• **Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa**

São pró-drogas análogas de dideoxinucleosídeos, que requerem fosforilação intracelular em seu correspondente derivado trifosfatado. O metabólito trifosfato então, compete com a transcriptase reversa por agir como um substrato alternativo para a enzima, e uma vez que o metabólito é incorporado à cadeia terminal do DNA em desenvolvimento, interrompe o alongamento desta (De Clercq, 2004). Os ITRNs previnem a continuidade da síntese de DNA viral sendo incorporadas na cadeia nucleosídica de DNA que está sendo produzida pela TR, interrompendo futuras ligações nucleosídicas (Turner *et al*, 2003). Os fármacos desta classe impedem a infecção aguda das células suscetíveis, mas exercem pouco efeito sobre as células já infectadas pelo HIV (Goodman & Gilman, 2003). Dentre os inibidores de nucleosídeos destacam-se: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina, estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), tenofovir (TDF), entricitabina e andoxovir

• **Inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa**

São compostos sintéticos clinicamente distintos, inibidores alostéricos não competitivos que diminuem a razão da incorporação do nucleotídeo e bloqueiam a transcriptase reversa por meio de sua ligação adjacente ao sítio ativo da enzima, induzindo a alterações na configuração deste local (Goodman & Gilman, 2003). Esta classe de drogas possui maior eficácia contra o HIV-1 do que contra o HIV-2 (De Clerck, 1998). É ativo no seu estado nativo e não requer fosforilação. A forma ideal de utilização destes fármacos é na terapia combinada com análogos de nucleosídeos e inibidores de protease, onde a atividade sinérgica deles é mais potente (De Clerck, 2004). Dentre os inibidores não nucleosídicos destacam-se: efavirenz (EFZ) e nevirapina (NVP).

• **Inibidores de protease**

A exposição das células infectadas a inibidores de protease do HIV resulta na produção de vírus imaturos que carecem de nucleocapsídeo típico e que, portanto, não são infecciosos. Isto ocorre devido ao impedimento da clivagem de poliproteínas no estágio final do processamento da proteína viral, impedindo a montagem e resultando numa partícula viral defeituosa e não infecciosa (De Clerck, 2004). Dentre estes destacam-se: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (r) (adjuvante farmacológico), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV) e atazanavir (ATV).

• **Inibidores de Fusão**

Uma nova classe de anti-retrovirais, os inibidores de fusão, até o momento representada por um único medicamento disponível na prática clínica, a enfuvirtida (ENF), passou a ser disponibilizada para terapia de resgate (Ministerio da Saúde, 2006). Inibem a etapa inicial do ciclo de vida do HIV (fixação do vírus) e, conseqüentemente, a entrada viral na célula. Testes clínicos têm mostrado que inibidores de fusão reduzem a carga viral mais rápido que a terapia convencional (Goodman & Gilman, 2003).

Pesquisas atuais concentram esforços em busca de novos compostos anti-retrovirais pertencentes às classes já utilizadas e também na busca de fármacos que

atuem em outras fases do ciclo (De Clerck, 2002), como por exemplo: inibidores de adsorção e antagonistas de co-receptores virais, inibidores de integrase.

Devido a uma rápida seleção de vírus resistentes às drogas presentes no mercado, e graças ao aumento do número de drogas anti-HIV aprovadas pelo FDA, as multiterapias têm exercido papel importante na eficácia dos tratamentos atuais. O padrão atual de tratamento do HIV refere-se à terapia anti-retroviral de alta atividade (HAART), a qual combina pelo menos três drogas anti-retrovirais. Neste tipo de terapia tem-se a associação de dois ITRNs associados a um ou dois IPs ou um ITRNNs. Devido à terapia de fármacos atual não ser curativa, o tratamento da infecção por HIV requer um regime com efeito, no tempo de vida, cujo objetivo é maximizar a expectativa e qualidade de vida do paciente (OMS, 2005).

O Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis, sugere os seguintes esquemas terapêuticos, como regimes de 1ª e 2ª linha nos tratamentos da AIDS, respectivamente: dois ITRN (AZT + 3TC) + ITRNN (EFZ) ou um IP (LPV/r ou ATV/r); e dois ITRN (ABC + 3TC) ou ddI + 3TC ou TDF + 3TC + ITRNN (NVP) ou um IP (ATV ou NFV ou SQV/r) (Ministério da Saúde, 2006)

A TR do HIV é extremamente propensa a erros, cerca de uma mutação por genoma transcrito. O resultado desta transcrição errônea é a geração de múltiplas variantes do HIV, que diferem por uma ou mais mutações que estão simultaneamente presentes dentro de um indivíduo infectado com o HIV. Estas mutações podem conferir resistência às terapias convencionais, ou até mesmo a classes inteiras de drogas. O aparecimento de resistência às drogas é associado com uma resposta diminuída à terapia e falha virológica (Mugavero, 2004).

A fim de melhorar a conveniência do tratamento, formulações multidrogas na forma de dose-fixa estão sendo amplamente promovidas como regime de 1ª linha em programas de acesso ao tratamento anti-retroviral (Kapoor *et. al*, 2006).

O termo dose fixa-combinada (DFC) refere-se a associações de classes variadas de drogas em diversas combinações, sendo que os regimes terapêuticos mais potentes são aqueles que combinam dois ITRNs e um ITRNN associados numa única forma farmacêutica. Dentre as vantagens desta associação: baixo custo; eficácia e tolerabilidade semelhantes a outros esquemas terapêuticos; melhor adesão ao tratamento; menor número de comprimidos/cápsulas ingeridos. Sendo esta última, uma das mais importantes características, visto ser um dos pré-requisitos da eficácia de grande parte dos tratamentos (Laurent, 2004); melhoramento de propriedades farmacocinéticas e biofarmacêuticas (solubilidade e permeabilidade) dos fármacos envolvidos, resultando em formulações mais estáveis também foi observado (Kapoor *et. al.*, 2006).

Nos sistemas terapêuticos utilizados atualmente, o regime inicial varia de 2 a 16 cápsulas ou comprimidos por dia (Hoffman, 2003). Através do esquema de dose fixa combinada, é requerida uma menor quantidade de formas farmacêuticas ingerida pelo paciente (Brasil, 2006a), que é uma consideração importante na escolha do tratamento.

### • Início do tratamento

O principal objetivo da TARV é retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada. O tratamento é recomendado para todos os pacientes infectados pelo HIV que sejam sintomáticos, independente da contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> e para os assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> abaixo de 200/mm<sup>3</sup> (Ministério da Saúde, 2006).

Em casos onde não exista possibilidade de se realizar a contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> deve-se introduzir a TARV mesmo que o paciente não apresente qualquer sinal de infecção (assintomáticos). A realização de exames simples como o hemograma pode dar uma estimativa da infecção, como por exemplo: uma quantidade de linfócitos em torno de 1000 mm<sup>3</sup> e hemoglobina abaixo de 13g/dL, indicam provavelmente uma baixa carga de linfócitos T-CD4<sup>+</sup>, e possivelmente a presença do vírus (Ministério da Saúde, 2006).

Segundo Wood *et al.* (2005), a fase apropriada para se começar a terapia anti-retroviral de alta atividade seria em pacientes com uma contagem de células T-CD4<sup>+</sup> entre 200 e 350 cel/μL e em pacientes que apresentem grandes quantidades de HIV no plasma.

As características individuais do paciente, incluindo co-infecção, adesão dentre outros parâmetros, são importantes na hora da escolha da terapia, a fim de que seja definido o melhor esquema terapêutico para cada pessoa, assegurando assim melhores resultados (Wood *et al.*, 2005). As terapias anti-retrovirais têm demonstrado uma redução drástica na quantidade de níveis circulantes de HIV no plasma, com isso um aumento na quantidade de células T-CD4<sup>+</sup> e conseqüentemente, redução na morbidade e mortalidade para pacientes que as recebem (Wood *et al.*, 2005).

### • O que motiva a pesquisa na área

A adesão do paciente para a TARV é reconhecida como a chave principal da eficácia da terapia, isto geralmente está associada com o desenvolvimento de mutações de resistência à droga, progressão da doença e morte. Evidências recentes indicam que a relação entre adesão e resistência é postulada por uma curva dose-resposta, tal que o risco à resistência aumenta com moderados níveis e diminui com a completa adesão. Observações recentes indicam que a diminuição da resposta está associada com o desenvolvimento de variados tipos de resistências para diferentes classes de anti-retrovirais (Mugavero, 2004).

A falha de resposta ao esquema terapêutico é multifuncional, incluindo estágio muito avançado da doença, presença de co-morbidades, resistência viral prévia a um ou mais fármacos, absorção gastrointestinal alterada, interações medicamentosas, baixa potência do esquema terapêutico, falta de informação, efeitos colaterais, uso de medicamentos em sub-doses ou de forma irregular (aceleração do processo de seleção de cepas virais resistentes) e número elevado de comprimidos/cápsulas por dia (Ministério da Saúde, 2004).

## CONCLUSÃO

Depois de anos de árdua e frustrante luta contra o HIV, atualmente têm sido vistos inúmeros avanços em termos de descobertas da biologia do vírus, assim como, novidades em termos de regimes terapêuticos e desco-

brimento de novos fármacos. Tudo isso tem mudado a condição da AIDS como doença inevitavelmente fatal, para ser definida como um processo crônico e controlável.

O desenvolvimento contínuo de fármacos ativos contra cepas de HIV resistentes é necessário, uma vez que seu alto nível de replicação contribui para a ocorrência de mutações e conseqüentemente de resistência aos medicamentos existentes no mercado. Baseado nisto, faz-se necessário e urgente o desenvolvimento de novos medicamentos, assim como novos regimes terapêuticos a fim de que garantam uma melhor qualidade e expectativa de vida aos pacientes.

Atualmente, o tratamento anti-retroviral padrão sempre deve incluir três fármacos, podendo ser utilizadas separadamente ou na forma de dose fixa combinada, sendo esta última a melhor opção, uma vez que este tipo de esquema resulta em melhor adesão e, conseqüentemente, diminuição do índice de falhas na terapia.

O LAFEPE, juntamente com o Laboratório de Tecnologia de Medicamentos (LTM), vem contribuindo na pesquisa e desenvolvimento destes medicamentos. Atualmente, encontra-se em fase de obtenção tecnológica a forma farmacêutica comprimido revestido, associando três dos principais medicamentos anti-retrovirais utilizados no país na forma de dose fixa combinada num único comprimido, com as seguintes associações: estavudina 40mg + lamivudina 150mg + nevirapina 200mg e zidovudina 300mg + lamivudina 150mg + nevirapina 200mg. Desta forma, este é um grande passo para o tratamento da AIDS, visto que estas associações são inéditas no país e garantirão uma maior eficácia aos tratamentos já utilizados, além de contribuir com a política nacional de AIDS do Ministério da Saúde, que garante tratamento adequado, universal e gratuito.

## REFERÊNCIAS

1. Alves, S. P. *AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento*. Disponível em: <http://www.salves.com.br/virtua/aidsaids.htm>. Acesso em: 12 mai. 2004.
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Aids no Brasil*. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS13F4BF21PTBRIE.htm>. Acesso em: 19/03/2006a.
3. Brasil. Ministério da Saúde. *Historia da AIDS*. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS13F4BF21PTBRIE.htm>. Acesso em: 19/03/2006b.
4. Barry M., *et al.* Antiretroviral therapy for patients with HIV disease. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 221-228p.;
5. Carrasco, D.A.; Straten M.V. & Tyring S.K. A review of antiretroviral drugs. *Dermatology Therapy*, 2000; 13: 305-317p.;
6. De Clercq, E. New development in anti-HIV chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2002; 1587: 258-275p.;
7. De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *IL Farmaco*, 1998; 54: 26-45p.;
8. De Clercq, E. Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of clinical virology*, 2004; 30: 115-133p.;
9. Figueira, N. A.; Costa Junior, J. I.; Leitão, C. C. S.; Lucena, V. G.; Melo, H. R. L.; Brito, C. A. A. *Conduitas em clínica médica*. 3ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan; 2004. 759-772p.;
10. Girard, P. M.; Osmanov, K. S.; Kieny, M. P. A review of vaccine research and development: The human immunodeficiency virus (HIV). *Vaccine*, 2006; 24: 4061-4081p.;
11. Goodman, L.S. & Gilman, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 1011 - 1033 p.;
12. Hoffman C.; Rockckstroh, J.; Kamps, B. S.. *HIV Therapy*. *HIV Medicine*, 2003. 163-193p.;
13. Jerome, K. R. The road to new antiviral therapies. *Clinical and applied Immunology Reviews*, 2005. 5: 65-76p.;
14. Kapoor, N.; Khandavalli S.; P anchagnula R.. Simultaneous determination of lamivudine, stavudine and nevirapine in antiretroviral fixed dose combinations by high performance liquid chromatography. *Analytica Chimica Acta*, 2006; 570: 41-45p.;
15. Kapoor, N.; Khandavalli S.; P anchagnula R.. Simultaneous determination of lamivudine and stavudine in antiretroviral fixed dose combinations by first derivative spectrophotometry and high performance liquid chromatography. *Jour-*

- nal of Pharmaceutical and biomedical analysis*, 2006; 41: 761-765p.;
16. Laurent C. *et al.* Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *The Lancet*. France, 2004; 364: 29-34p.;
  17. Legrand, G.A.M; Diqet, N.T.B. Determination of twelve antiretroviral agents in human plasma sample using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*. France, 2000; 744: 227-240p.;
  18. Maat, M. M. R. *et al.*; Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*., 2004; 29: 121-130p.;
  19. Ministério da Saúde. Recomendações para a terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília (DF); 2006.
  20. Monteiro, V. C. S. *Tecnologia de Obtenção de Anti-Retroviral à Base de Mesilato de Nelfinavir*. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Recife. 2005.
  21. Mugavero, M.J.; Hicks C.B. HIV resistance and the effectiveness of combination antiretroviral treatment. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2004; 14: 529-535p.;
  22. Nachega, J. B. *et al.*; HIV/AIDS and antiretroviral treatment knowledge, attitudes, beliefs, and practices in HIV-infected adults in Soweto, South Africa; *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2005, 38: 196-201p.;
  23. OMS. 2005 Revision of WHO ARV Treatment Guideline of adults and adolescents in Resource-limited Settings.; Suíça; Junho/2005
  24. Peçanha, E.P.; Tanuri, A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. *Química Nova*, 2002; 25: 1108-1116p.;
  25. Turner, M. L.; Reed-Walker, K.; King, J. R.; Acosta, E. P. Simultaneous determination of nine antiretroviral compounds in human plasma using liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 2003 784: 331-341p.;
  26. UNAIDS. 2. Joint United Nations Programme on AIDS (UNIAIDS) /World Health Organization (OMS). AIDS epidemic update - special report on HIV prevention, Dezembro, 2005.
  27. Vasco, C. R.. *O que é HIV?*. Disponível em: <http://br.geocities.com/crvasco2001/webdoc1.htm>. Acesso em 10 out. 2004.
  28. Wood E.; Hoog, R. S.; Harrigan, P. R.; Montaner, J.S.G.. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a review for clinicians and patients. *Lancet inf. Dis*, 2005; 5: 407-414p.

---

*Endereço para correspondência*

Sílvia Renata Queiroz de Farias

Universidade Federal de Pernambuco - Dep de Ciências Farmacêuticas

Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos

Av. Arthur de Sá, S/N, Cidade Universitária - 50740-521 - Recife - PE