

VI Jornada de Farmacologia na Clínica

Novas opções no tratamento da infecção pelo HIV

Flávia Andrade Ribeiro

Epidemiologia da infecção pelo HIV/SIDA

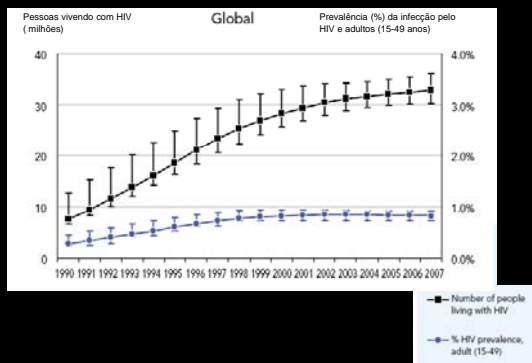
Situação Mundial até dezembro de 2007



Prevalência: 33 (30,3 – 36,1) milhões

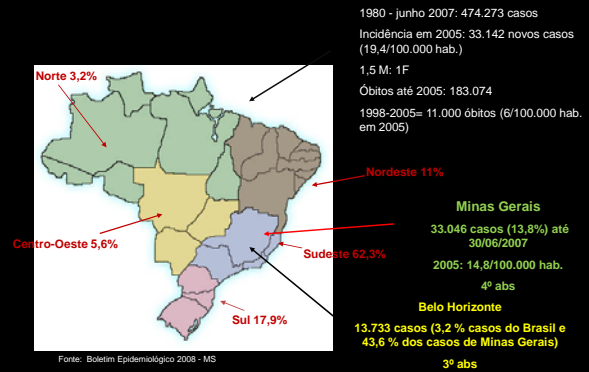
Adaptado, 2008 Report on the global AIDS epidemic - UNAIDS

Evolução temporal da infecção pelo HIV



Adaptado, 2008 Report on the global AIDS epidemic - UNAIDS

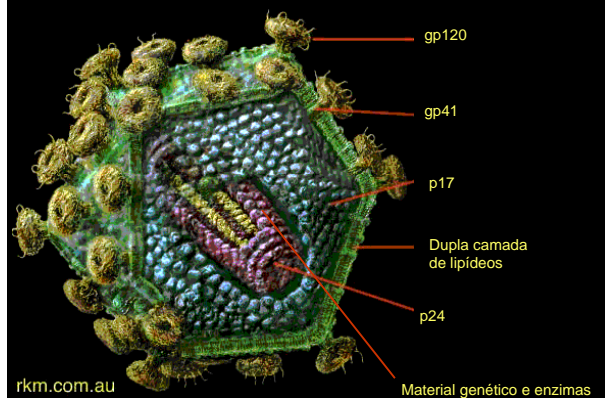
Situação da epidemia de AIDS no Brasil



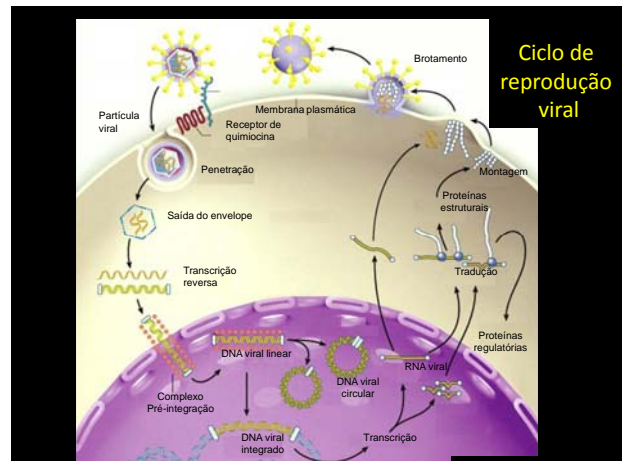
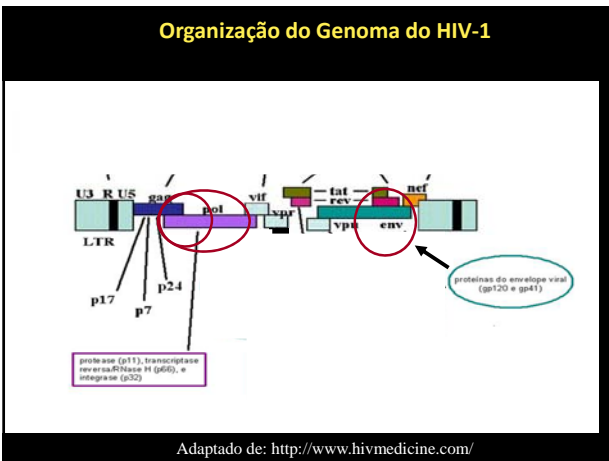
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

- Família *Retroviridae*
- RNA vírus dependente do DNA para replicação
- HIV-1
- HIV-2 (raramente encontrado no Brasil)

Partícula viral - HIV



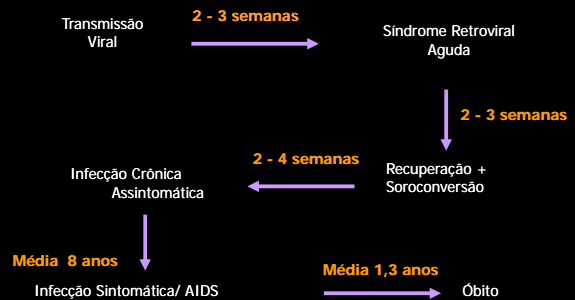
Organização do Genoma do HIV-1



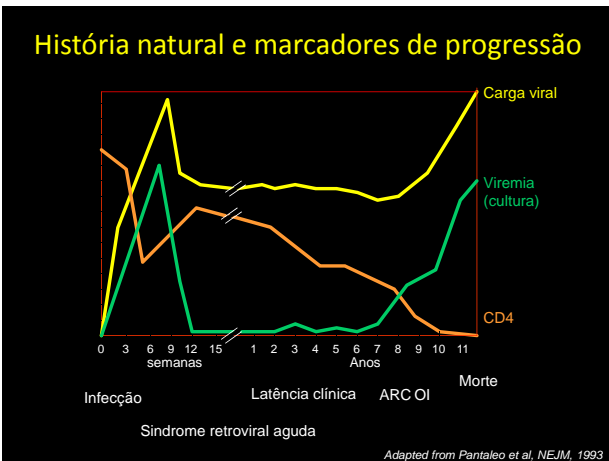
História Natural da Infecção pelo HIV

- Perda progressiva de células CD4+ (média de 30-60 células CD4+/ano).
- A maior parte dos pacientes evolui de forma assintomática durante vários anos (progressores típicos).
- Alguns pacientes permanecem com contagens estáveis de células CD4+ por vários anos (não progressores).
- Cerca de 5% evolui para AIDS em 1 ou 2 anos após a infecção primária (progressores rápidos).

História natural da infecção viral não tratada



História natural e marcadores de progressão



Dinâmica viral

- 10^9 a 10^{10} partículas virais são produzidas por dia
- 93 a 99% provém de linfócitos (meia vida de 1,5 dias)
- 1 a 7% provém de macrófagos (meia vida de 14 dias)
- < 1% provém de células T de memória (meia vida de 145 dias)

✓ **TODAS AS POSSIBILIDADES DE MUTAÇÃO SÃO GERADAS A CADA DIA**

TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

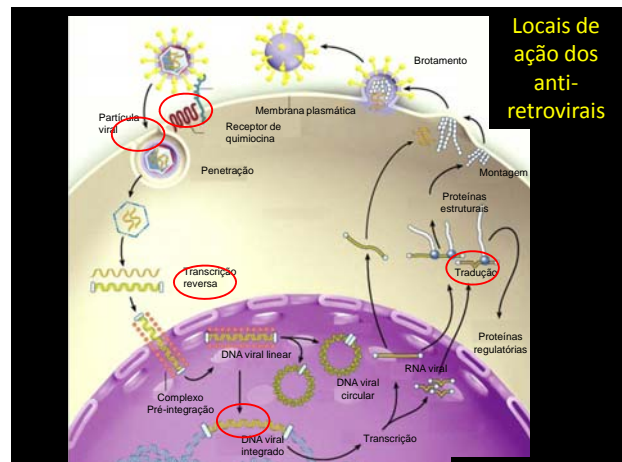
OBJETIVOS DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

- Retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar a imunidade
- Melhorar o TEMPO e a QUALIDADE de vida da pessoa infectada
- HAART = terapia combinada ou altamente ativa = 3 drogas ativas pertencentes a no mínimo 2 classes diferentes de anti-retrovirais

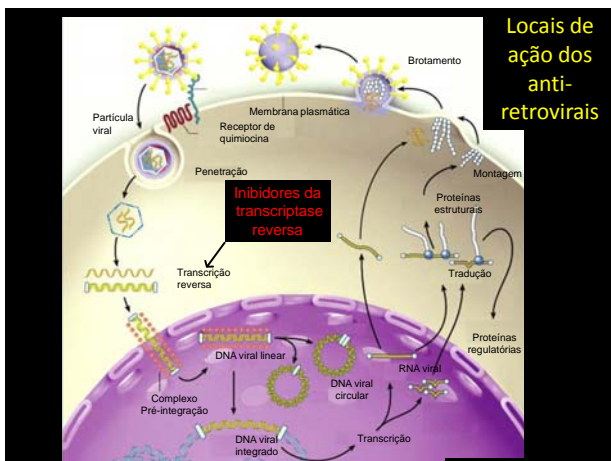
A erradicação do HIV não pode ser obtida com os esquemas terapêuticos disponíveis atualmente

Anti-retrovirais aprovados para uso no Brasil

CLASSES	MEDICAMENTOS
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos	3TC, ABC, AZT, d4T, ddC, ddI, ddI EC, FTC, TDF
Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleotídeos	DLV, EFV, etravirine, NVP
Inibidores da protease	APV, ATV, darunavir, FOS-APV, IDV, LPV/RTV, NFV, RTV, SQV, TPV.
Inibidor da fusão	T-20
Inibidores de entrada*	Maraviroc
Inibidores da integrase*	Raltegravir



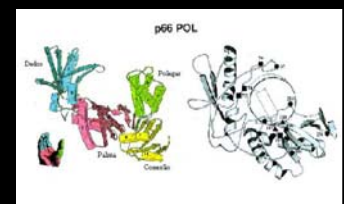
Locais de ação dos anti-retrovirais



Locais de ação dos anti-retrovirais

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA

- Inibem a transformação do RNA viral para DNA (transcrição reversa)



INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA

ITR análogos aos Nucleosídeos

- DDI - A (adenina)
- 3TC - C (citosina)
- DDC - C
- AZT - T (timidina)
- D4T - T
- Abacavir - G (guanina)

ITR análogos aos Nucleotídeos

- Tenofovir - A (adenina)

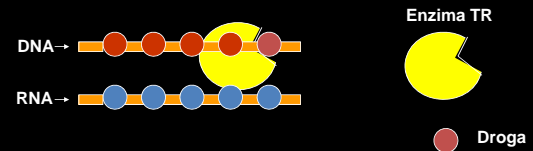
ITR não análogos aos Nucleosídeos

Nucleosídeo (base purínica ou pirimidínica + açúcar)
+
ácido fosfórico
=
Nucleotídeo

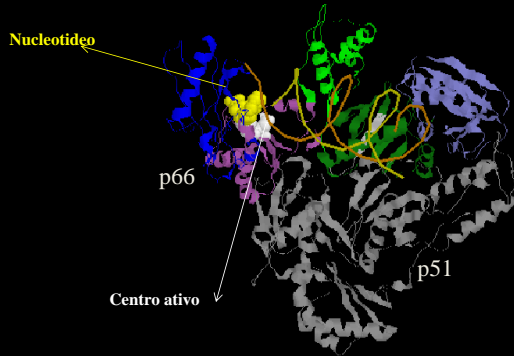
Conjunto de nucleotídeos
=
Ácidos nucleicos (RNA, DNA)

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOTÍDEO/ NUCLEOSÍDEO

- Agem competitivamente com os nucleosídeos/nucleotídeo naturais que formam o vírus, na ligação com a enzima.

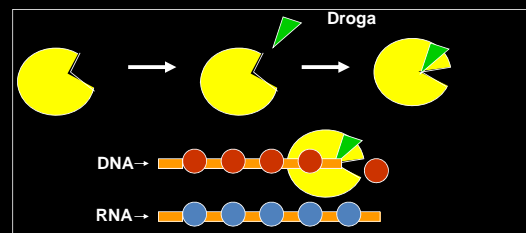


RT do HIV-1 Ligada ao RNA molde e DNA primer

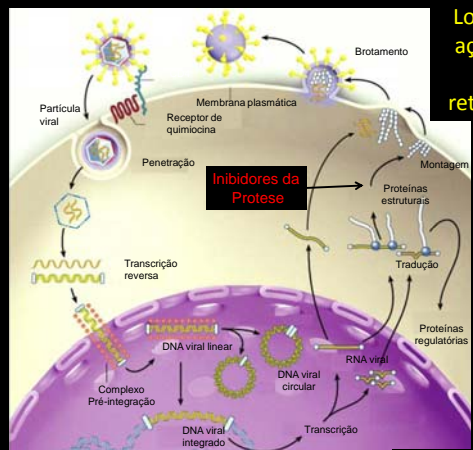
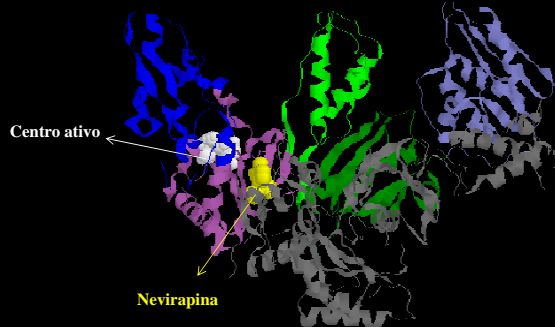


INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO-ANÁLOGOS DE NUCLEOTÍDEO/ NUCLEOSÍDEO

- Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV)
- Inibição não competitiva: alteração estrutural da enzima

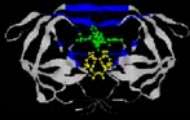


RT do HIV-1 Ligada a Nevirapina (ITRNN)



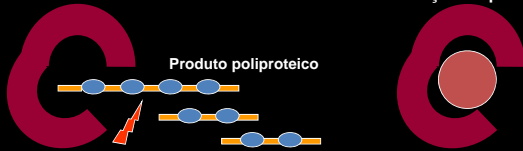
Locais de ação dos anti-retrovirais

Inibidores da protease

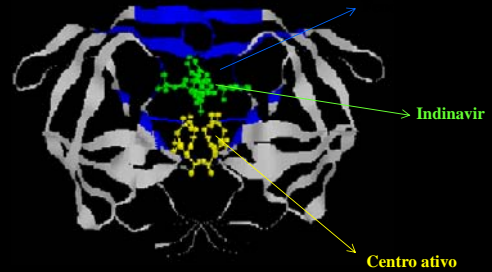


Mecanismo de ação:
Inibição competitiva da enzima.

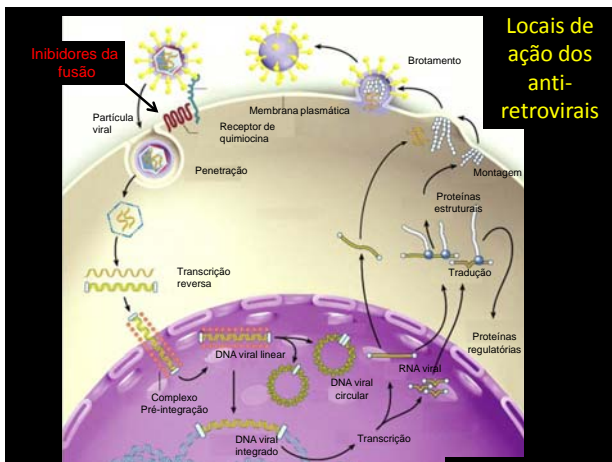
Droga inibindo a ação da protease



Protease do HIV-1 ligada ao Indinavir

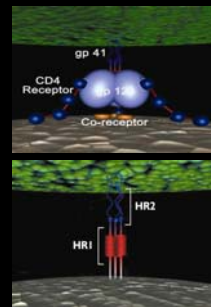


Locais de ação dos anti-retrovirais

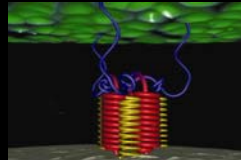


ENFUVIRTIDA

- Para entrar na célula, o HIV dispõe de 2 glicoproteínas: a gp120 e a gp41, responsáveis pela adesão e pela fusão do HIV à célula respectivamente.
- A gp120 liga-se ao CD4 e ao co-receptor (CCR5 ou CXCR4).
- Ocorre mudança na conformação da gp120, expondo a gp41.
- Esta é a visão estrutural da gp41 com 2 domínios (regiões): HR1 e HR2 ("heptad repeat")



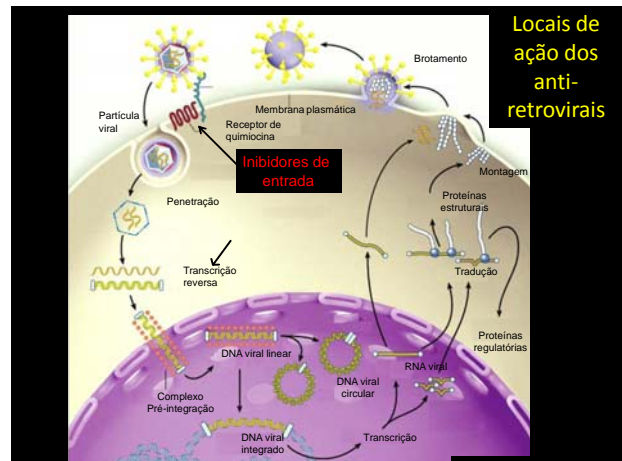
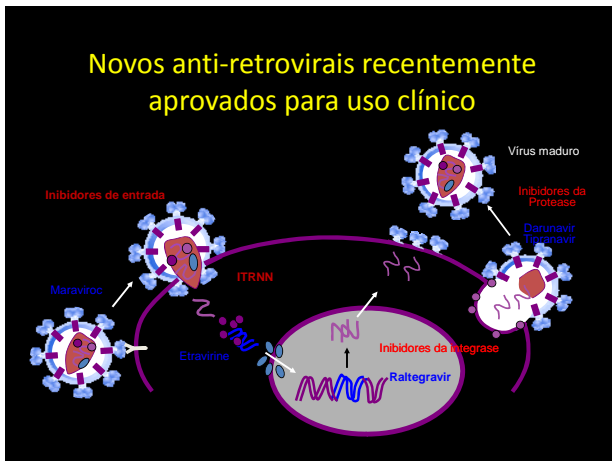
Mecanismo da Fusão



- O domínio HR2 (azul) liga-se ao HR1 (vermelho) pelo mecanismo chamado de zipagem. A ligação HR2-HR1 promove a aproximação do HIV à célula.
- A gp41 perfura a membrana celular e o material genético do HIV é introduzido na célula.
- A ENF mimetiza o HR2 e se liga irreversivelmente ao HR1, impedindo a ligação HR2-HR1 e não haverá aproximação nem fusão

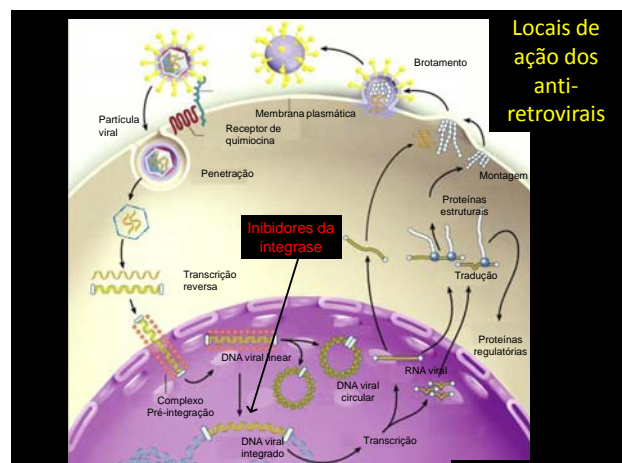
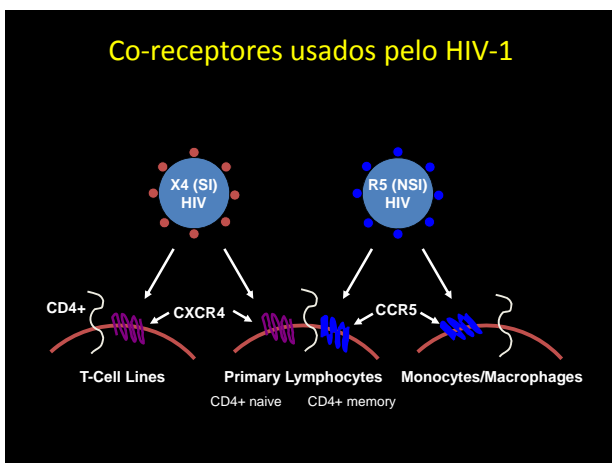
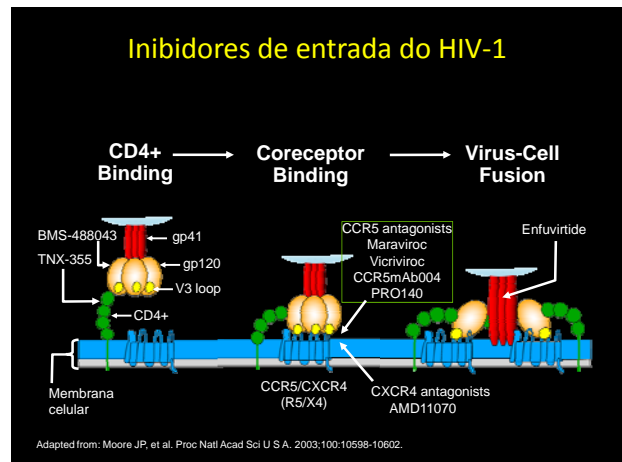
Drogas em Desenvolvimento

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • NRTIs/NtRTIs <ul style="list-style-type: none"> - Amdoxovir (DAPD) - Apricitabine (AVX754) - Compound X - Dextelvucitabine (D-d4FC) - Racivir (± FTC) - SN1212 | <ul style="list-style-type: none"> • NNRTIs <ul style="list-style-type: none"> - BILR 355 BS - CSIC - DAPY/DATA - Etravirina (TMC125) - TMC120 (microbicide) - Rilpivirina (TMC278) - UC781 | <ul style="list-style-type: none"> • Inibidores de entrada <ul style="list-style-type: none"> - BMS-488043 - Maraviroque - NB-2, NB-64 - PRO140 - TNX-355 - Vicriviroc - KRH-3955 - KRH-3140 - TRI-999 - TRI-1144 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Inibidores de protease <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir - Brecanavir (GW640385) - P-1946 | <ul style="list-style-type: none"> • Inibidores de integrase <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir (GS-9137) - Raltegravir (MK-0518) | <ul style="list-style-type: none"> • Inibidores de maturação <ul style="list-style-type: none"> - PA-457 |



Co-receptores usados pelo HIV-1

- Receptores celulares para quimiocinas – pequenas moléculas da família das citocinas que promovem movimento celular por quimiotaxia;
- Ligação receptor-quimiocina: ativação celular, importante resposta imune inata e adaptativa (Lederman, 06);
- Proteínas de superfície CCR5 e CXR4: co-receptores do HIV



Raltegravir

- **Mecanismo de ação:** impede a integração do DNA viral ao DNA do hospedeiro.
- **Foi bem tolerado:**
 - perfil de segurança comparável ao placebo
 - poucos eventos adversos
 - Não é metabolizado pelo citocromo P450
 - Metabolizado pela *uridina difosfato-glucuronosyl transferase (UGT1A1)*. Outros ARV: OK(?)
 - Cuidado *fenobarbital, fenitoína*.

ANTI-RETROVIRAIS

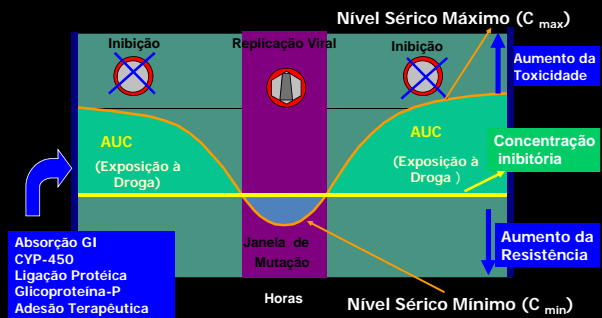
- Modo de administração: via oral, exceto Enfuvirtide (SC).
- Metabolismo: hepático e renal
- Intervalo de administração: 12-24 hs
- Eventos adversos e interações medicamentosas : **Inúmeros**
- Uso permitido na gestação: ITRN, Nevirapina, LPV/r

Farmacologia na prática clínica da assistência aos portadores da infecção pelo HIV/SIDA

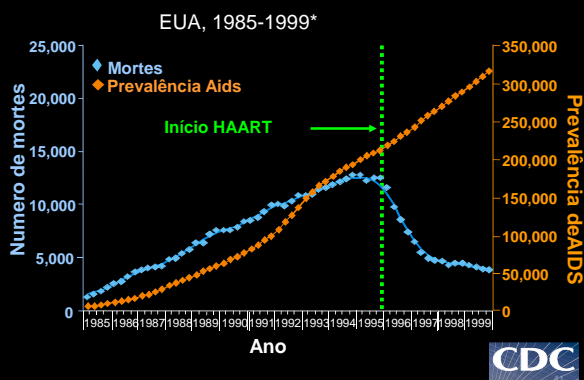
- Garantir níveis séricos nos sítios da ação
- Manejo dos eventos adversos
- Interações medicamentosas
- Interações com alimentos
- Pacientes com comorbidades (ajustes renal e hepático)
- Mutações e barreira genética X concentração sérica do medicamento

CONCENTRAÇÕES INADEQUADAS DE ARV

Implicações dos parâmetros de PK sobre Eficácia, Toxicidade e Resistência Viral



Prevalência e mortes por AIDS

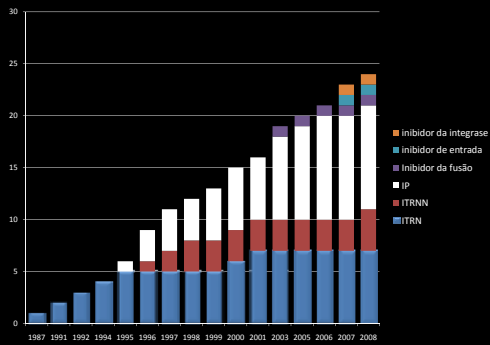


Farmacologia na prática clínica da assistência aos portadores da infecção pelo HIV/SIDA

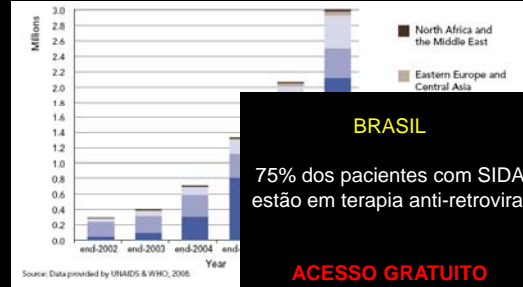
Desafios:

- Melhorar a posologia das medicações para facilitar a adesão (forma de administração, número de cp, número de doses).
- Melhorar a tolerância aos ARVs.
- Novas drogas para pacientes multifalhadados.
- Custo da medicação

Medicamentos anti-retrovirais por ano de aprovação pelo FDA



Pessoas recebendo terapia anti-retrovirais em países em desenvolvimento 2002 - 2007



BRASIL
75% dos pacientes com SIDA estão em terapia anti-retroviral

ACESSO GRATUITO

Adaptado, 2008 Report on the global AIDS epidemic - UNAIDS

A PREVENÇÃO AINDA É O MELHOR REMÉDIO PARA O CONTROLE DA INFECÇÃO PELO HIV



OBRIGADA !

