



Fármacos recentes usados para o tratamento da infecção pelo HIV-1: enfuvirtida, maraviroc, raltegravir e etravirina

Brito, M.A.^{1*}

¹Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, UFF, Niterói, RJ, Brasil.

Recebido 18/06/2010 / Aceito 17/04/2011

RESUMO

AIDS é uma doença humana causada pelo HIV, que afeta o sistema imunológico deixando o organismo incapacitado de se defender. Em todo o mundo, a infecção pelo HIV já matou mais de 30 milhões de pessoas desde o momento em que o vírus foi oficialmente reconhecido, em 1981, mostrando-se uma das epidemias mais destrutivas da história. Considerando apenas o ano de 2008 e a despeito do acesso ao tratamento antirretroviral em muitas regiões do mundo, a epidemia da AIDS atingiu 2,7 milhões de pessoas, das quais 430 mil são crianças. Esses números mostram o desafio que os pesquisadores têm pela frente no sentido de combater o HIV, que adquire resistência a passos largos. O estudo de seu ciclo replicativo possibilitou a identificação de alguns alvos macromoleculares suscetíveis à intervenção terapêutica. Pensando nesse dado, este trabalho enfoca os quatro mais novos fármacos aprovados desde 2003 para o tratamento da infecção pelo HIV-1 (subtipo mais disseminado): enfuvirtida, maraviroc, raltegravir e etravirina. Todos apresentam mecanismo de ação completamente elucidado e alguns são também eficazes para vírus resistentes. A análise dos dados clínicos mostra que esses medicamentos possuem eficácia e segurança para o uso clínico.

Palavras-chave: AIDS, HIV-1, Terapia antirretroviral, Inovações terapêuticas.

INTRODUÇÃO

Vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)

O vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV), um lentivírus pertencente à família *Retroviridae* (NCBI, 2010), é um parasita do sistema imunológico humano, causador de uma doença infecciosa conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome*, AIDS) (Gallo et al., 1984; Barre-Sinoussi et al., 1983).

Dois tipos de HIV foram identificados, o HIV-1 e o HIV-2 (Clavel et al., 1986). O HIV-1 é predominante, mais disseminado pelo mundo e apresenta maior taxa de mutação. O HIV-2 apresenta índices de patogenicidade e de transmissibilidade inferiores aos do HIV-1; como consequência, os indivíduos infectados apenas com o HIV-2 possuem, em geral, sobrevida mais longa (Bird et al., 2003; Clavel et al., 1986). O HIV-2 está mais restrito à África Ocidental, a países como Senegal, Guiné, Gâmbia e Cabo Verde (Ntemgwa et al., 2009; Clavel et al., 1986).

A AIDS é uma doença que afeta o sistema imunológico, em que o organismo torna-se incapacitado de se defender. A doença é caracterizada por perda de peso acentuada, astenia e pela suscetibilidade a infecções (Luetkemeyer et al., 2010; Volberding & Deeks, 2010; AIDS Education Global Information System, 2010). Os alvos de infecção do HIV nos humanos são células que contêm uma glicoproteína de membrana denominada CD4, como macrófagos, células dendríticas e, principalmente, linfócitos T, que são células do sistema imunológico diretamente envolvidas na defesa do organismo contra micro-organismos invasores (Raffanti & Haas, 2006). Ao infectar os linfócitos T CD4, o HIV conduz à falta de coordenação do sistema imunológico e à sua progressiva inoperância, acabando por estabelecer um quadro de imunodeficiência e permitindo o desenvolvimento de infecções oportunistas (De Clercq, 2002).

Epidemiologia

Em todo o mundo, a infecção pelo HIV já matou mais de 30 milhões de pessoas desde o momento em que foi oficialmente reconhecida, em 1981, mostrando-se uma das epidemias mais destrutivas da história (AIDS Epidemic

Autor correspondente: Monique Araújo de Brito - Universidade Federal Fluminense - Faculdade de Farmácia - Departamento de Farmácia - Rua Dr. Mário Viana, 523 - Santa Rosa - Niterói - RJ - CEP.24241-000 - telefones: 21-2629-9599 - e-mail: moniquebrito@id.uff.br

Update, 2009). O número total de pessoas que vivem com o vírus alcançou um nível elevado, estimado em cerca de 33 milhões até 2010 (AIDS Epidemic Update, 2009). Considerando apenas o ano de 2008, e a despeito do acesso ao tratamento antirretroviral (TARV) em muitas regiões do mundo, a epidemia da AIDS atingiu 2,7 milhões de pessoas, das quais 430 mil são crianças (AIDS Epidemic Update, 2009). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, de 1980 a junho de 2007 foram notificados 474.273 casos de AIDS. Nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, a incidência da doença tende à estabilização. Já no Norte e no Nordeste, a tendência é de crescimento (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1443). Esses números mostram o desafio que os pesquisadores têm pela frente no sentido de combater o HIV (Brito, 2008). Além dos esforços sociais, políticos e econômicos, as Indústrias Farmacêuticas e Universidades de grandes centros mundiais estão colocando em prática pesquisas para identificar novos alvos e novas classes de fármacos para combater o HIV (AIDS Education & Training Centers National Resource Center, 2010; AIDS Education Global Information System, 2010; Albany Medical College Division of HIV Medicine, 2010; CDC National Prevention Information Network, 2010; HIV Clinical Resource, New York State Department of Health AIDS Institute, 2010; Johns Hopkins AIDS Service).

Ciclo replicativo do HIV

O ciclo replicativo do HIV pode ser dividido esquematicamente em cinco etapas: (i) fusão, (ii) transcrição reversa, (iii) integração, (iv) transcrição e (v) tradução/formação de proteínas virais (Brito, 2008).

Na etapa (i), o vírus funde-se à membrana celular após reconhecimento molecular via interações entre as glicoproteínas do envelope viral gp41 e gp120 e os receptores CD4 e correceptores (quimiocinas, como CXCR4 e CCR5) da célula hospedeira (Raffanti & Haas, 2006). Um dos fármacos apresentados neste trabalho atua nessa etapa da replicação viral.

Na etapa (ii), após a liberação do conteúdo viral no citosol, ocorre a transcrição reversa da fita simples de RNA viral para DNA, catalisada pela enzima transcriptase reversa (TR). Essa enzima constitui o alvo de duas classes de fármacos antirretrovirais, os inibidores nucleosídeo/nucleotídeo (INTR) e os inibidores não nucleosídeos (INNTR) (Brito, 2008; Brito et al., 2008; De Clercq, 2002). Um dos fármacos mostrados neste trabalho atua como INNTR.

Na etapa (iii), após a transcrição reversa, ocorre a incorporação da fita dupla de DNA pró-viral ao DNA humano no núcleo celular, catalisada pela enzima integrase (Balzarini, 2004). Um dos fármacos novos discutidos atua nessa etapa.

Na etapa (iv), uma vez incorporado ao cromossomo humano, o DNA pró-viral é transcrito em RNA viral, que pode sofrer tradução em poliproteínas virais - etapa (v) - ou ser incorporado a vírions imaturos, que sofrem maturação e brotamento pela membrana celular. A maturação exige a clivagem de poliproteínas virais pela enzima protease (PR) viral (Albuquerque et al., 2007). Os vírions maduros

podem então infectar outras células suscetíveis (Raffanti & Haas, 2006).

Alvos farmacológicos mais antigos em uso clínico

O estudo do ciclo replicativo do HIV possibilitou a identificação de alguns alvos macromoleculares suscetíveis à intervenção terapêutica. Os fármacos ARVs em uso clínico têm como principais alvos as enzimas virais descritas abaixo (De Clercq, 2010):

(i) Transcriptase reversa

Como exemplos de INTR, tem-se zidovudina (AZT), abacavir e entricitabina, enquanto que nevirapina, delavirdina e efavirenz são INNTR.

(ii) Protease

Saquinavir, nelfinavir e indinavir são exemplos de fármacos inibidores dessa enzima.

Coquetel de Fármacos (HAART)

O tratamento que utiliza uma combinação de antivirais tendo como alvos a TR e a PR do HIV é abreviado HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), popularmente conhecido como “coquetel” (Granich et al., 2010; Janssen et al., 2005), terapia antirretroviral combinada de alta potência.

O uso de combinações de fármacos é uma estratégia mais eficiente do que os regimes monoterápicos (De Clercq, 2010; Fattorusso et al., 2005; De Clercq, 2004) por retardar o surgimento de variantes resistentes (WHO/UNAIDS, 2010; Fattorusso et al., 2005). As combinações mais comuns incluem dois ou três inibidores da TR e um inibidor de PR (Janssen et al., 2005).

Em 1996, foi instituído no Brasil o primeiro consenso em terapia antirretroviral, que regulamenta a prescrição dos medicamentos. O tríplice esquema de antirretrovirais, que combina dois inibidores de transcriptase reversa e um de protease, começa, então, a ser utilizado. A Lei 9.313 estabelece a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV (Fundação Oswaldo Cruz, 2010).

Novos alvos, novos fármacos

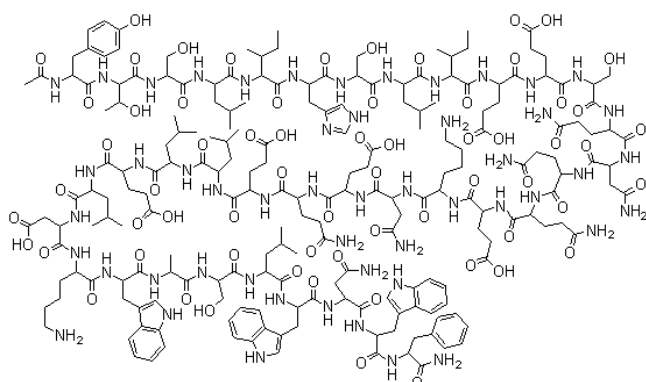
Quatro fármacos foram aprovados pelo órgão norte-americano de controle sobre produtos alimentícios e farmacêuticos (*Food and Drug Administration*, FDA) desde 2003: (a) enfuvirtida, (b) maraviroc, (c) raltegravir e (d) etravirina (De Clercq, 2010). Os três primeiros são inovações terapêuticas, sendo, portanto, os primeiros fármacos para alvos recentemente descobertos ou identificados. A etravirina é o quarto inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa.

(a) Enfuvirtida

Seu nome comercial é Fuzeon™ (Trimeris/Roche) e foi aprovado em março de 2003 como fármaco ARV para pacientes que já fizeram tratamento prévio (De

Clercq, 2010; De Clercq, 2004; LaBonte et al., 2003). É o primeiro fármaco de uma nova classe a ser aprovado desde a introdução dos inibidores de protease sete anos atrás.

A enfuvirtida, também conhecida como T-20, é um polipeptídeo linear com 36 aminoácidos (Figura 1) produzido sinteticamente em um processo que envolve mais de 100 passos para resultar no pó para injeção subcutânea (FDA Enfuvirtide, 2003). É uma molécula quiral composta por resíduos de aminoácidos na forma natural L. Seu peso molecular (P.M.) é de 4.492 g/mol.



CH₃CO-Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe-NH₂

Figura 1. Estrutura química e sequência de aminoácidos do fármaco enfuvirtida.

Mecanismo de ação

O envelope glicoprotico do HIV-1 consiste de duas subunidades associadas não covalentemente, gp120 e gp41. Após ligação do HIV-1 às células alvo contendo o receptor CD4, gp120 interage com o receptor CD4, o que inicia uma série de alterações conformacionais nas proteínas gp120 e gp41 e que leva à inserção de uma região de gp41 à membrana da célula hospedeira e à formação de um intermediário chamado “pré-grampo” (*pre-hairpin*) (Wild et al., 1994). Alterações subsequentes na conformação de gp41 levam proximidade suficiente entre as membranas viral e da célula hospedeira para a fusão com a membrana. O fármaco enfuvirtida liga-se a uma região de gp41 que medeia essa alteração conformacional de intermediário “pré-grampo” para estrutura de fusão ativa, prevenindo a fusão e a entrada viral na célula humana (Lalezari et al., 2003; Kilby et al., 1998). Esse fármaco é o primeiro inibidor de fusão do HIV-1 às células TCD4.

Avaliação clínica e Indicações

A enfuvirtida foi avaliada em dois estudos de fase clínica III envolvendo 995 pacientes que satisfizeram as seguintes condições: (i) tratamento prévio de três a seis meses com fármacos INTR, INNTR ou IPR, (ii) resistência documentada a essas classes, ou ambos, e (iii) no mínimo 5.000 cópias/ml de RNA viral no plasma (Lalezari et al., 2003; FDA Enfuvirtide, 2003). Os pacientes receberam enfuvirtida em doses únicas diárias de 90 mg em combinação com três a cinco outros ARV.

Após as 24 semanas, os níveis de RNA virais foram 1,52 log₁₀ cópias/ml para pacientes recebendo enfuvirtida e os outros ARVs, comparado com 0,73 log₁₀ cópias/ml para pacientes recebendo apenas os ARVs, sem a enfuvirtida (FDA Enfuvirtide, 2003).

O efeito adverso mais comum associado à enfuvirtida foi reação no local de injeção.

Outros estudos clínicos mais recentes avaliaram a eficácia da enfuvirtida (Cooper et al., 2010; Santos et al., 2009; Sozio et al., 2009).

Enfuvirtida é indicada para o tratamento de infecção por HIV-1 em combinação com outros ARVs em pacientes que já fizeram tratamento anterior e não obtiveram sucesso (FDA Enfuvirtide, 2003).

Vantagens e Desvantagens

Embora não seja indicado como monoterapia, o uso de enfuvirtida pode ser favorável devido à ausência de competição com outros fármacos da mesma classe, ao fato de não haver ainda resistência na população e de ter sido mais bem tolerado e comparado a outros ARVs.

Alguns fatores podem limitar a aceitação inicial do fármaco no mercado. O primeiro é que ele não será usado em pacientes em terapia ARV estável, o que responde pelas maiores vendas (US\$3,2 bilhões), e sim usado em populações limitadas (LaBonte et al., 2003). O segundo é que, a despeito de seu perfil de efeitos adversos ser mais favorável comparado a outros ARVs, a adesão à enfuvirtida pode ser baixa devido à injeção subcutânea duas vezes ao dia e às reações no local da injeção.

(b) Maraviroc

O maraviroc (Selzentry™, Pfizer) é um fármaco inovador inibidor da entrada do HIV-1 em células humanas (De Clercq, 2010). Foi aprovado pelo FDA em agosto de 2007 como o primeiro fármaco para o tratamento de infecções pelo HIV-1 com especificidade para o receptor CCR5, novo alvo terapêutico, atuando em combinação com outros ARVs (Kuritzkes et al., 2008). Na Europa, foi aprovado em setembro de 2007 com o nome de Selzentry™.

A estrutura química do maraviroc encontra-se na Figura 2. Seu nome IUPAC é 4,4-difluoro-N-{(1S)-3-[exo-3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-riazol-4-yl)-1-fenilpropil]}ciclohexanocarboxamida. Ele possui um centro quiral com configuração absoluta S. Sua fórmula química é C₂₉H₄₁F₂N₅O e seu P.M.= 513,67 g/mol.

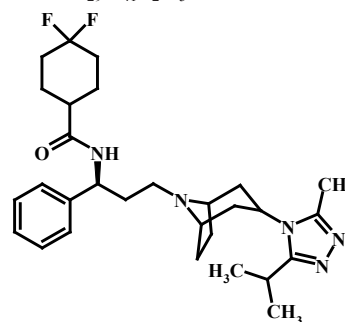


Figura 2. Estrutura química do fármaco maraviroc.

Mecanismo de ação

A entrada do HIV-1 nas células é um processo de várias etapas. A ligação da proteína do envelope viral gp120 ao receptor CD4 das células suscetíveis é seguida pela atração e o reconhecimento de receptores específicos de quimiocinas (CCR5 ou CXCR4), levando a rearranjos na subunidade transmembrânica do envelope viral, o que resulta na fusão com a membrana. O maraviroc é um antagonista seletivo dos receptores de quimiocinas. Esse fármaco previne a interação da glicoproteína gp120 com o receptor CCR5 necessário para a entrada do vírus nas células (Tsibris & Kuritzkes, 2007).

A possibilidade de intervenção terapêutica nesse processo de fusão foi primeiramente validada pelo sucesso da enfuvirtida, o inibidor de fusão peptídico injetável discutido acima (De Clercq, 2010).

O receptor CCR5 atraiu considerável interesse como alvo terapêutico quando se descobriu que indivíduos com a mutação natural CCR5-Δ32 e que, portanto, tinham ausência de receptores CCR5 expressos na superfície das células, possuíam um elevado grau de resistência a infecção pelo HIV-1, com nenhuma aparente consequência ou efeito adverso (Tsibris & Kuritzkes, 2007; Dorr et al., 2005).

Comparado com o CXCR4, o receptor CCR5 é o correceptor para a maior parte dos subtipos de HIV-1 transmitidos (Kuritzkes et al., 2008; Tsibris & Kuritzkes, 2007; Dorr et al., 2005).

As populações virais que utilizam o receptor CCR5 são designadas como HIV-1/R5 e observadas em fases iniciais da doença, ao passo que as populações virais que utilizam o receptor CXCR4 são designadas como HIV-1/X4 e detectadas em estágios mais avançados da doença (Schweighardt et al., 2004).

Avaliação clínica e Indicações

Evidências para a eficácia e a segurança do maraviroc são derivadas de análises de dados de 24 semanas de dois estudos controlados por placebo, randomizados, duplo-cegos, envolvendo mais de 600 pacientes adultos que já tinham passado por tratamento ARV prévio e estavam infectados com o HIV/R5 (população viral dominante) (FDA Maraviroc, 2007).

Para participar do estudo clínico, era necessário que os pacientes apresentassem níveis de RNA viral >5.000 cópias/ml com terapia anterior de seis meses com pelo menos um fármaco das quatro classes de fármacos ARVs disponíveis (INTR, INNTR, IPR e o enfuvirtida) ou resistência documentada ou intolerância a pelo menos um fármaco de qualquer classe. Todos os pacientes receberam, além do maraviroc, tratamento com três a seis fármacos ARVs (excluindo o ritonavir) selecionados com base na história prévia de tratamento e avaliações de resistência viral genotípica e fenotípica. Além do tratamento paralelo, os pacientes foram randomizados com maraviroc ou placebo (FDA Maraviroc, 2007).

Depois de 24 semanas de terapia, a proporção de pacientes com níveis de RNA viral <400 cópias/ml recebendo maraviroc duas vezes ao dia comparado com placebo foi de 61% e 28%, respectivamente. A média nas

mudanças dos níveis de RNA virais no plasma do começo do tratamento para a semana 24 foi $-1.96 \log_{10}$ cópias/ml para pessoas recebendo maraviroc comparado com $-0.99 \log_{10}$ cópias/ml para pessoas recebendo placebo. A média do aumento na contagem de células CD4 foi mais alta com o uso do maraviroc duas vezes ao dia (106,3 cel/mm³) do que com placebo (57,4 cel/mm³) (FDA Maraviroc, 2007).

Além disso, outro estudo randomizado e duplo-cego também foi conduzido em pacientes infectados com HIV-1 que usam tanto o receptor CCR5 quanto o CXCR4 (vírus misto) ou apenas o CXCR4 (vírus X4) (European Medicines Agency, 2007). Nenhum risco de infecção ou progressão da doença foi observado em pacientes que receberam maraviroc. O uso do maraviroc não foi associado com a diminuição significativa dos níveis de RNA viral se comparado com placebo nesses pacientes e não foi observado efeito anormal na contagem de células CD4.

O maraviroc mostrou-se clinicamente potente contra 200 pseudovírus, dos quais 100 derivavam de vírus resistentes a outras classes de fármacos (FDA Maraviroc, 2007).

Outros estudos de fase clínica vêm sendo reportados na literatura com o maraviroc em combinação com outros fármacos (Hardy et al., 2010; Nelson et al., 2010; Sierra-Madero et al., 2010).

Estudos iniciais em pacientes com populações de HIV-1/R5 mostraram que doses orais de maraviroc levaram a significativa redução da carga viral.

O maraviroc foi aprovado pelo FDA para uso em combinação com outros ARVs em pacientes adultos que já fizeram tratamento prévio, que tenham evidência de variantes de HIV-1 resistentes a múltiplos fármacos e que usem o receptor CCR5 (FDA Maraviroc, 2007; European Medicines Agency, 2007).

Vantagens e Desvantagens

Como os dados clínicos mostraram a inclusão do maraviroc em esquema de tratamento de pacientes que já usaram vários ARV, aumentou substancialmente a resposta virológica e imunológica desses pacientes. Para pacientes infectados com o HIV-1 multirresistente R5, a combinação do maraviroc com outros fármacos recentemente aprovados, como o darunavir e o tipranavir e o inibidor de integrase raltegravir, pode levar a um aumento da supressão virológica em quase todos os casos.

Aproximadamente metade dos pacientes com doença avançada possui vírus que pode usar o receptor alternativo CXCR4 e não são candidatos para o tratamento com maraviroc. O uso do correceptor CXCR4 deve ser determinado em laboratório através de testes com o vírus do paciente.

O papel do maraviroc no tratamento de pacientes *naive* a qualquer ARV ainda é incerto. Em um estudo de fase clínica III com pacientes *naive*, comparou-se o maraviroc com o efavirenz (ambos administrados junto com zidovudina e lamivudina); nesse estudo, o maraviroc não atingiu o limite de RNA viral abaixo de 50 cópias/ml de plasma (FDA Maraviroc, 2007; European Medicines Agency, 2007).

Embora o maraviroc tenha se mostrado seguro nas avaliações clínicas conduzidas até agora, assim como

qualquer outro fármaco, questões sobre sua segurança em longo prazo permanecem incertas. Em particular, problemas na resposta imune devido ao bloqueio do receptor CCR5 podem tornar-se evidentes com o tempo.

Outra preocupação é a consequência em longo prazo da emergência de vírus mistos (R5/X4) ou X4 em pacientes tratados com maraviroc (Wilkin et al., 2007). Devido ao curso natural da infecção pelo HIV, esses vírus emergem em aproximadamente metade dos pacientes e estão associados com a progressão acelerada da doença.

(c) Raltegravir

Em outubro de 2007, o raltegravir (Isentress™, Merck), um fármaco inibidor da integrase do HIV-1, tornou-se o primeiro fármaco dessa classe a ser aprovado pelo FDA para o tratamento de infecções pelo HIV-1 em combinação com outros ARVs (De Clercq, 2010; Deeks et al., 2008).

O raltegravir contém um anel pirimidinona central e subunidades aromáticas (anéis oxadiazol e fenil) nas extremidades, unidas ao anel central por espaçadores amídicos (Figura 3). É comercializado como um sal de potássio e sua nomenclatura IUPAC é N-[(4-fluorofenil) metil]-1, 6- diidro- 5- hidróxi -1- metil - 2 - [1 - metil-1-[[5-metil-1,3,4 -oxadiazol-2-il) carbonil] amino] etil]-6-oxo-4-pirimidinocarboxamida. Sua fórmula química é $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$ e seu PM= 482,51 g/mol.

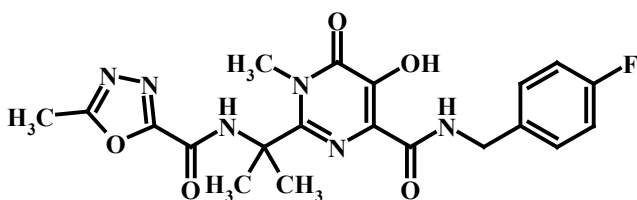


Figura 3. Estrutura química do fármaco raltegravir.

Mecanismo de ação

O raltegravir é um inibidor da integrase, enzima responsável pela integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira, o que é essencial para a replicação viral (Brito, 2008; Pommier et al., 2005).

Assim como a transcriptase reversa e a protease, o papel-chave da integrase no ciclo de replicação do vírus torna essa enzima um alvo terapêutico atrativo, o que leva a considerável esforço para o desenvolvimento de inibidores (Albuquerque et al., 2007).

Avaliação clínica e Indicações

Evidências para a eficácia e a segurança do raltegravir foram baseadas em análises de dados de pesquisa clínica de 24 semanas de estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo em 436 pacientes infectados pelo HIV-1 (FDA Raltegravir, 2007; Grinsztejn et al., 2007). Os pacientes eram adultos com 16 anos no mínimo e tomaram 400 mg de raltegravir diariamente por via oral, com e sem outros fármacos associados. Era necessário que

eles tivessem o vírus com resistência documentada a pelo menos um fármaco inibidor da TR ou PR.

Após as 24 semanas, a proporção de pacientes com níveis de RNA viral <400 cópias/ml foi de 76% para aqueles que estavam usando o raltegravir e de 33% para aqueles que estavam usando outros fármacos exceto o raltegravir (FDA Raltegravir, 2007).

A proporção de pacientes com níveis de RNA viral <50 cópias/ml foi de 63% para aqueles que usaram o raltegravir e 33% para aqueles que usavam apenas outros fármacos (sem o raltegravir). A média de detecção de RNA viral no plasma a partir do começo do estudo foi de $-1.85 \log_{10}$ cópias/ml para pacientes recebendo raltegravir em comparação com $-0.84 \log_{10}$ cópias/ml para pacientes recebendo placebo (FDA Raltegravir, 2007).

Além disso, o aumento na contagem de CD4 foi maior com raltegravir (89 cel/mm³) do que sem raltegravir (35 cel/mm³). Não houve evidência de toxicidade ao fármaco e poucos pacientes interromperam o tratamento devido a efeitos adversos (FDA Raltegravir, 2007).

Outros estudos clínicos mais recentes vêm sendo realizados com o raltegravir em associação com outros fármacos (Lennox et al., 2010; Eron et al., 2010; Markowitz et al., 2009).

O raltegravir foi aprovado pelo FDA para uso em combinação com outros fármacos ARVs para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em pacientes adultos que já foram submetidos a tratamento e que tenham evidência de resistência a múltiplos ARVs (Deeks et al., 2008; FDA Raltegravir, 2007; Grinsztejn et al., 2007).

Vantagens e Desvantagens

Os dados sugerem que o raltegravir é bem tolerado, o que torna a aderência mais fácil (Lennox et al., 2010; Eron et al., 2010; Markowitz et al., 2009).

O fato de o fármaco precisar ser administrado duas vezes ao dia para garantir respostas duradouras é talvez sua maior limitação, pois experiências clínicas sugerem que a administração uma vez ao dia é preferida para fármacos que precisam ser usados indefinidamente (Claxton et al., 2001).

Dados de Grinsztejn et al, (2007) sugerem que a resistência ao raltegravir pode se desenvolver rapidamente e que os vírus resistentes terão resistência cruzada ao elvitegravir, outro inibidor de integrase em estágio avançado de desenvolvimento.

(d) Etravirina

A etravirina (Intelence™, Tibotec) é um INNTR. Em janeiro de 2008, foi aprovada pelo FDA para o tratamento de infecção pelo HIV-1 em combinação com outros ARVs para o tratamento de pacientes que já fizeram algum tratamento prévio e que tenham variantes de HIV-1 resistentes a outros fármacos ARVs dessa classe (De Clercq, 2010; Haubrich et al., 2008).

A etravirina é uma diaril-pirimidina (Figura 4). Seu nome IUPAC é 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil) amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrila, sua fórmula química é $C_{20}H_{15}BrN_6O$ e seu P.M= 435,28 g/mol.

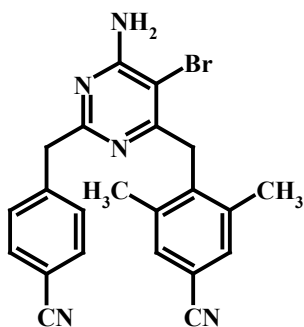


Figura 4. Estrutura química do fármaco etravirina.

Mecanismo de ação

A enzima TR tem um papel vital na replicação viral: transcreve a fita simples de RNA do vírus em DNA, que é então integrado ao genoma da célula hospedeira (Brito, 2008; Flexner, 2007; Pauwels, 2004). A etravirina se liga ao sítio alostérico da TR, próximo ao sítio catalítico (Brito et al., 2008).

Há três fármacos dessa classe aprovados para uso desde a década de 1990 em combinação com outros ARVs: nevirapina, efavirenz e delavirdina (Brito et al., 2008).

Avaliação clínica e Indicações

Evidências para a eficácia e a segurança da etravirina são derivadas de análise de dados de estudos clínicos de fase III de 24 semanas, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (FDA Etravirine, 2008; Madruga et al., 2007; Lazzarin et al., 2007). Esses estudos avaliaram a etravirina administrada em dose diária de 200 mg oralmente em combinação com um esquema de *background*, comparado com um grupo só com placebo e o regime de *background*. Todos os pacientes receberam darunavir e ritonavir como parte do regime de *background* com ou sem enfuvirtida. Os pacientes selecionados já haviam feito tratamento prévio e tinham níveis de RNA viral >5.000 cópias/mL sobre um regime estável com ARV por no mínimo oito semanas. Além disso, eles tinham uma ou mais mutações associadas à resistência aos INNTR de acordo com análises genotípicas anteriores e três ou mais mutações primárias na PR (FDA Etravirine, 2008; Madruga et al., 2007; Lazzarin et al., 2007). A randomização foi estratificada pelo uso do inibidor de fusão enfuvirtida no esquema de *background*, uso anterior de darunavir/ritonavir e teste da carga viral. A resposta virológica definida como carga viral não detectável nas 24 semanas foi de RNA <50 cópias/ml.

Após a 24ª semana, 59,8% dos pacientes recebendo etravirina atingiram <50 cópias/ml de RNA viral quando comparados com 40,2% dos pacientes no grupo placebo. A média da diminuição do RNA viral no plasma do começo da avaliação para a semana 24 foi -2,37 log₁₀ cópias/mL em pacientes recebendo etravirina e -1,68 log₁₀ cópias/mL em pacientes do grupo placebo (FDA Etravirine, 2008; Madruga et al., 2007; Lazzarin et al., 2007). A média na contagem de células CD4 aumentou do começo da pesquisa para pacientes recebendo etravirina de 81 cel/mm³

em relação a 64 cel/mm³ no grupo placebo. Dos pacientes que usaram ou não usaram enfuvirtida, 56,7% tratados com etravirina e 32,7% tratados com placebo alcançaram níveis de RNA viral <50 cópias/ml. Entre os pacientes usando enfuvirtida *de novo*, 68,6% dos tratados com etravirina e 61,3% dos do grupo do placebo alcançaram RNA viral <50 cópias/mL (FDA Etravirine, 2008; Madruga et al., 2007; Lazzarin et al., 2007).

Além disso, a etravirina apresentou atividade antiviral contra 55 das 65 linhagens de HIV-1 com substituições de aminoácidos simples associadas com resistência aos INNTRs, incluindo a mais comum encontrada, K103N (Haubrich et al., 2008).

Etravirina foi aprovada pelo FDA para uso em combinação com outros ARVs para tratamento de infecção pelo HIV-1 em adultos que já fizeram tratamento anterior e que possuam evidências de variantes de HIV-1 resistentes a fármacos INNTR e outros ARVs (Katlama et al., 2009; FDA Etravirine, 2008).

Vantagens e Desvantagens

Etravirina mostrou-se eficiente tanto na manutenção da contagem de células CD4 quanto ao atingir o nível de RNA viral <50 cópias/mL para todos os pacientes.

Esse fármaco é o primeiro INNTR a demonstrar atividade em pacientes cujo tratamento com outros INNTR apresentou falha virológica. O fármaco será usado nessa população, provavelmente em combinação com IPs ou INTRs com ou sem algum dos novos fármacos descritos aqui.

Depois de dez anos com apenas um esquema com INNTR, a etravirina fornece uma nova opção para tratamento (Brito, 2008; Brito et al., 2008). Combinado com outros novos fármacos com atividade contra vírus resistentes, renova-se a esperança de se obter a supressão do HIV na grande maioria dos pacientes, tanto os que já fizeram tratamento quanto os *naïve*.

Embora a etravirina possa ser ativa contra vírus com mutações clássicas na TR, como a K103N, o aumento de mutações reduz ou cessa a atividade da etravirina (Haubrich et al., 2008).

Considerações Finais

Os números epidemiológicos da infecção pelo HIV apresentados neste trabalho mostram o desafio que os pesquisadores têm pela frente no sentido de combater esse vírus. A TARV, combinando fármacos da classe dos inibidores da TR e da PR, transformou o tratamento da infecção pelo HIV-1 nos últimos anos e nas últimas décadas. Entretanto, necessita-se ainda de fármacos novos, em particular devido à emergência de vírus resistentes em muitos pacientes, em que as opções de tratamento tornam-se limitadas e complicadas. Fármacos de novas classes são desejáveis por causa do potencial de resistência cruzada para fármacos das classes existentes.

As recentes aprovações de fármacos mostradas nesta revisão são ativas contra vírus resistentes e fornecem uma nova esperança para o tratamento de muitos pacientes com resistência que já foram tratados com vários medicamentos.

Para indivíduos *naive* a qualquer tipo de tratamento que tem acesso a todos os 25 fármacos disponíveis hoje, vemos que é possível construir algumas combinações de fármacos que farão uma supressão viral adequada. O raltegravir e outros fármacos aprovados recentemente têm potencial para isso.

Uma das maiores barreiras ao sucesso da terapia ARV é a incapacidade de alguns pacientes de aderirem, de maneira séria, a terapia, pois uma aderência incompleta permite que o vírus se multiplique mesmo na presença dos fármacos, ou seja, permite o surgimento de linhagens resistentes.

Observa-se ainda a necessidade de pesquisas direcionadas para os alvos farmacológicos do HIV-2. Embora alguns dos fármacos usados na clínica tenham atividade contra esse subtipo, a maior parte deles demonstra maior potência frente ao HIV-1, como foi mostrado nos testes clínicos descritos neste trabalho com os fármacos mais novos.

AGRADECIMENTOS

Agradece-se à Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação (PROPPi) da Universidade Federal Fluminense.

ABSTRACT

Newer drugs used in the treatment of HIV-1 infection: enfuvirtide, maraviroc, raltegravir and etravirine

AIDS is a human disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV), which attacks the immune system, leaving the body unable to defend itself. Worldwide, HIV infection has killed more than 30 million people since the virus was officially recognized in 1981, making it one of the most destructive epidemics in history. In the year 2008 alone, in spite of access to antiretroviral treatment in many regions of the world, the AIDS pandemic infected 2.7 million people, of whom 430,000 were children. These numbers show the challenge that researchers face in combating HIV, which is acquiring resistance at a great pace. The study of the HIV replication cycle has allowed some macromolecular targets susceptible to therapeutic intervention to be identified. With this in mind, this article focuses on the four newest drugs approved since 2003 for the treatment of HIV-1 (the most widespread subtype): (a) enfuvirtide (b) maraviroc (c) raltegravir (d) and etravirine. All of these have fully elucidated mechanisms of action and some are also effective against resistant viruses. The analysis of clinical data shows that they are efficacious and safe for clinical use.

Keywords: AIDS, HIV-1, Antiretroviral therapy, Therapeutic Innovation.

REFERÊNCIAS

AIDS Education Global Information System 2010. Available from: <<http://www.aegis.com/>>.

AIDS Education & Training Centers National Resource Center 2010. Available from: <<http://www.aids-etc.org/>>.

AIDS Epidemic Update. UNAIDS Global Summary of the HIV/AIDS Epidemic. World Health Organization. Geneva, 2009. (WHO Report, UNAIDS/09.36E / JC1700E, 2009). Available from: <http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf>.

Albany Medical College. Division of HIV Medicine, 2010. Available from: <<http://www.amc.edu/>>.

Albuquerque MG, Brito MA, Cunha EFF, Alencastro RB, Antunes OAC, Castro HC, Rodrigues CR. Multidimensional-QSAR: Beyond the third dimension in drug design. In: Taft CA, Silva CHTP, editors. Current methods in medicinal chemistry and biological physics. Trivandrum: Research Signpost; 2007. p. 1-10.

Balzarini J. Current status of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Curr Top Med Chem*. 2004; 4:921-44.

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science*. 1983; 220:868-71.

Bird LE, Philip PC, Guillaume BE, Stewart-Jones JR, Stuart DI. Cloning, expression, purification, and crystallisation of HIV-2 reverse transcriptase. *Protein Expr Purif*. 2003; 27:12-18.

Brito MA, Cirino JJV, Rodrigues CR, Alencastro RB, Castro HC, Albuquerque MG. 3D-QSAR CoMFA of a Series of DABO Derivatives as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *J Chem Inf Model*. 2008; 39:456-62.

Brito MA. QSAR-3D de Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa do HIV-1: estudos independente e dependente da enzima. [Tese]. Rio de Janeiro: Programa de Pós-Graduação em Química, UFRJ; 2008.

CDC. National Prevention Information Network, (NPIN), 2010. Available from: <<http://www.cdcnpin.org>>.

Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent A, Dautet C, Katlama C, Rouzioux C, Klatzmann D, Champalimaud JL, Montagnier L. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986; 233:343-6.

Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23:1296-310.

Cooper DA, Cordery DV, Reiss P, Henry K, Nelson M, O'Hearn M, Reynes J, Arastéh K, Chung J, Rowell L, Guimaraes D, Bertasso A; for the TORO 1 and TORO 2 Study Groups. The effects of enfuvirtide therapy on body composition and metabolic parameters over 48 weeks in the TORO body imaging substudy. *HIV Med* 2010; in press.

- De Clercq E. Antiretroviral drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10:507–15.
- De Clercq E. New developments in anti-HIV-1 chemotherapy. *Biochim & Biophys Acta*. 2002; 1587:258-75.
- De Clercq E. HIV-chemotherapy and prophylaxis: new drugs, leads and approaches. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36:1800-22.
- De Clercq E. Strategies in the design of antiviral drugs. *Nature Rev Drug Discov*. 2002; 1:13–25.
- Deeks SG, Kar S, Gubernick SI, Kirkpatrick P. Raltegravir. *Nature Rev Drug Discov*. 2008; 7:117-9.
- Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, Mori J, Rickett G, Smith-Burchnell C, Napier C, Webster R, Armour D, Price D, Stammen B, Wood A, Perros M. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:4721–32.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fätkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010; 375(9712):396-407.
- European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. London, 2007. (EMA-000020-PIP01-07). [cited 2008 december 01] Available from: <<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/000020-PIP01-07.pdf>>.
- Fattorusso C, Gemma S, Butini S, Huleatt P, Catalanotti B, Persico M, De Angelis M, Fiorini I, Nacci V, Ramunno A, Rodriguez M, Greco G, Novellino E, Bergamini A, Marini S, Coletta M, Maga G, Spadari S, Campiani G. Specific Targeting Highly Conserved Residues in the HIV-1 Reverse Transcriptase Primer Grip Region. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel, Potent, and Broad Spectrum NNRTIs with Antiviral Activity. *J Med Chem*. 2005; 48:7153-65.
- FDA. Food and Drug Administration. Enfuvirtide. [cited 2003 june 12]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/021481lbl.pdf>.
- FDA. Food and Drug Administration. Maraviroc. [cited 2007 june 08] Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022128lbl.pdf>.
- FDA. Food and Drug Administration. Raltegravir. [cited 2007 december 10] Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022145lbl.pdf>.
- FDA. Food and Drug Administration. Etravirine. [cited 2008 january 18] Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022187lbl.pdf>.
- Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nature Rev Drug Discov*. 2007; 6:959–966.
- Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz. O vírus da AIDS 20 anos depois: a epidemia da AIDS através dos tempos. Rio de Janeiro, 2010. Available from: <<http://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/linhadotempo.html>>.
- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984; 224:500-3.
- Granich R, Crowley S, Vitoria M, Smyth C, Kahn JG, Bennett R, Lo YR, Souteyrand Y, Williams B. Highly active antiretroviral treatment as prevention of HIV transmission: review of scientific evidence and update. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5(4):298-304.
- Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, Gonzalez CJ, Chen J, Harvey CM, Isaacs RD. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:1261–9.
- Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J, Rajcic N, Goodrich J. Two-Year Safety and Virologic Efficacy of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients With CCR5-Tropic HIV-1 Infection: 96-Week Combined Analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(5):558-64.
- Haubrich R, Gubernick S, Yasothan U, Kirkpatrick P. Etravirine. *Nature Rev Drug Discov*. 2008; 7:287-9.
- Hightower M, Kallas EG. Diagnosis, antiretroviral therapy, and emergence of resistance to antiretroviral agents in HIV-2 infection: a review. *Braz J Infect Dis*. 2003; 7:7-15.
- HIV Clinical Resource. New York State Department of Health AIDS Institute. 2010. Available from: <<http://www.hivguidelines.org>>.
- Janssen P A J, Lewi PJ, Arnold E, Daeyaert F, de Jonge M, Heeres J, Koymans L, Vinkers M, Guillemont J, Pasquier E, Kukla M, Ludovici D, Andries K, Béthune M-P, Pauwels R, Das K, Clark AD, Frenkel YV, Hughes SH, Medaer B, De Knaep F, Bohets H, De Clerck F, Lampo A, Williams P, Stoffels P. In Search of a Novel Anti-HIV Drug: Multidisciplinary Coordination in the Discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile (R278474, Rilpivirine). *J Med Chem*. 2005; 48:1901-9.
- Johns Hopkins AIDS Service 2010. New York State Department of Health AIDS Institute. 2010. Available from: <<http://www.hopkins-aids.edu>>.

- Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, Schechter M, Peeters M, Picchio G, Vingerhoets J, Woodfall B, De Smedt G; DUET-1, DUET-2 study groups. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009; 23(17):2289-300.
- Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, Alldredge L, Hunter E, Lambert D, Bolognesi D, Matthews T, Johnson MR, Nowak MA, Shaw GM, Saag MS. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nature Med*. 1998; 4:1302-7.
- Kuritzkes D, Kar S, Kirkpatrick, P. Maraviroc. *Nature Rev Drug Discov*. 2008; 7:15-17.
- LaBonte J, Lebbos, J, Kirkpatrick, P. Enfuvirtide. *Nature Rev Drug Discov*. 2003; 2:345-7.
- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, Trottier B, Walmsley S, Cohen C, Kuritzkes, DR, Eron, JJ, Chung, J, DeMasi R, Donatucci L, Drobnes C, Delehanty J, Salgo M. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003; 22:2175-85.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, Towner W, Trottier B, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Baeten B, Beets G, Sinha R, Woodfall B. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:39-48.
- Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, Zhao J, Wan H, Gilbert CL, Teppler H, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(1):39-48.
- Luetkemeyer AF, Havlir DV, Currier JS. Complications of HIV disease and antiretroviral treatment. *Top HIV Med*. 2010; 18(2):57-65.
- Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, Pialoux G, Wilkin T, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Leopold L, Trefiglio R, Woodfall B. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:29-38.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwana W, Kovacs C, Prada G, Morales-Ramirez JO, Crumacker CS, Isaacs RD, Campbell H, Strohmaier KM, Wan H, Danovich RM, Teppler H; Protocol 004 Part II Study Team. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52(3):350-6.
- NCBI. National Center for Biotechnology Information. 2010. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/retroviruses/>>.
- Nelson M, Fisher M, Gonzalez-Garcia J, Rockstroh JK, Weinstein D, Valdez H, Mayer H, van der Ryst E, Goodrich JM, Dang N. Impact of baseline antiretroviral resistance status on efficacy outcomes among patients receiving maraviroc plus optimized background therapy in the MOTIVATE 1 and 2 trials. *HIV Clin Trials*. 2010; 11(3):145-55.
- Ntemgwa ML, D'Aquin T T, Brenner BG, Camacho RJ, Wainberg MA. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus type 2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(9):3611-9.
- Pauwels R. New non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in development for the treatment of HIV infections. *Curr Opin Pharmacol*. 2004; 4:437-46.
- Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature Rev Drug Discov*. 2005; 4:236-48.
- Portal da Saúde. Ministério da Saúde. AIDS Brasil 2010. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1443>.
- Raffanti S, Haas DW. Agentes Anti-Retrovirais. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. 1671 p.
- Santos JR, Llibre JM, Ferrer E, Domingo P, Imaz A, Moltó J, Martín-Iguacel R, Caum C, Podzamczek D, Clotet B. Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression. *HIV Clin Trials*. 2009; 10(6):432-8.
- Schweighardt B, Roy A-M, Meiklejohn DA, Grace EJ, Moretto WJ, Heymann JJ, Nixon DF. R5 Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Replicates More Efficiently in Primary CD4-T-Cell Cultures Than X4 HIV-1. *J Virol*. 2004; 78(17):9164-73.
- Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, Burnside R, McCracken J, Pontani D, Goodrich J, Heera J, Mayer H. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials*. 2010; 11(3):125-32.
- Sozio F, Polilli E, D'Annunzio M, Falconi L, Di Masi F, Tontodonati M, Cosentino L, Consorte A, Di Giammartino D, Parruti G. Efficacy and safety of a salvage regimen based on tipranavir, enfuvirtide and three nucleoside analogues in HIV1 infected patients with clinical progression: 96-week evaluation. *Infez Med*. 2009; 17(4):228-35.
- Tsibris AM, Kuritzkes DR. Chemokine antagonists as therapeutics: focus on HIV-1. *Annu Rev Med*. 2007; 58:445-59.

Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010; 376(9734):49-62.

WHO – World Health Organization. UNAIDS Global Summary of the HIV/AIDS Epidemic. WHO Report, 2009. Available from: <http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf>.

Wild CT. Peptides corresponding to a predictive α -helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91:9770–4.

Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R, Coakley E, Greaves W, Godfrey C, Skolnik PR, Timpone J, Rodriguez B, Gulick RM. Chemokine coreceptor tropism among antiretroviral-experienced patients screening for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group 5211. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:591–5.