

# Tratando HIV no futuro: novas drogas antirretrovirais

Max Igor Banks Ferreira Lopes

Grandes avanços foram alcançados no tratamento do HIV/AIDS. Várias coortes ao redor do mundo mostram que em torno de 90% dos pacientes em tratamento estão com controle máximo da replicação viral. No Brasil, dados demonstram que 90% dos pacientes tratados com 18 anos de idade ou mais vivem com carga viral (CV) < 50 cópias/mL. O grande sucesso alcançado aumenta o nível de exigência para novos medicamentos. Exige-se potência com tolerabilidade e segurança e também a possibilidade de coformulação.

A busca por novos medicamentos no tratamento do HIV deve ser sempre justificada. A necessidade do desenvolvimento de medicamentos de novas classes é mais facilmente percebida pela ausência de resistência cruzada com as classes estabelecidas e pelo potencial de atividade nos pacientes em que as drogas disponíveis não fazem mais efeito. Mas, mesmo assim, os medicamentos de novas classes têm que passar por um alto crivo de eficácia e segurança. Por outro lado, novos medicamentos de classes já estabelecidas precisam provar muito mais: geralmente, buscam-se medicamentos com maior potencial de atividade frente a mutações de resistência às outras opções da mesma classe, e na ausência desses atributos é quase obrigatório apresentar maior eficácia e/ou segurança.

A tabela 1 exhibe os medicamentos em fases mais avançadas de desenvolvimento.

A seguir, discutiremos mais detalhadamente cada um desses novos antirretrovirais.

## Inibidor de transcriptase análogo de nucleosídeos

Com quase 30 anos de existência dos antirretrovirais, os inibidores de transcriptase análogos de nucleosídeos (ITRNs), primeira classe desenvolvida, ainda permanecem como base para a composição dos esquemas terapêuticos. Desse modo, a busca por compostos mais ativos e menos tóxicos é fundamental.

Nos últimos anos, quase toda a expectativa ficou centrada em uma pró-droga do tenofovir (TDF) que, por sua eficácia, é administrada em um décimo da dose do TDF, o que por sua vez facilita a coformulação e, por outro lado, reduz a toxicidade.

## Tenofovir alafenamida

Desenvolvido para melhorar a atividade do TDF e diminuir sua toxicidade, o tenofovir alafenamida (TAF) hoje é aprovado pelo Food and Drug Administration, nos EUA, em três coformulações: TAF + emtricitabina (FTC) + rilpivirina (RPV) (Odefsey®); TAF + FTC + elvitegravir (EVG) + cobicistat (COBI) (Genvoya®); e TAF + FTC (Descovy®). Interessante notar que todos os produtos aprovados são coformulações.

O uso do TAF esteve associado com eficácia equivalente ao TDF e menor toxicidade óssea e renal

**Tabela 1** Antirretrovirais em fases mais adiantadas de desenvolvimento.

Composto	Classe	Empresa	Status
Tenofovir alafenamida fumarato (TAF)	ITRNt (pró-droga do tenofovir)	Gilead	Fase III – aprovado pelo FDA em algumas coformulações
Doravirina (MK-1439)	ITRNN	MSD	Fase III
Rilpivirina nanopartículas	ITRNN	Janssen	Fase IIb
Fostemsavir (BMS-663068)	Inibidor de ligação (gp120)	BMS	Fase III
BMS-955176	Inibidor de maturação	BMS	Fase II
Cabotegravir oral e nanopartículas	INI (evolução do dolutegravir)	ViiV Healthcare	Fase IIb
Bictegravir (GS-9883)	INI	Gilead	Fase II

INI, inibidores de integrase; ITRN, inibidores de transcriptase análogos de nucleosídeos; ITRNN, inibidores de transcriptase não análogos de nucleosídeos; ATV, atazanavir; FTC, emtricitabina; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir.

O uso do TAF esteve associado com eficácia equivalente ao TDF e menor toxicidade óssea e renal.<sup>1</sup> Sua eficácia foi avaliada separadamente em quatro populações-chave: adultos sem tratamento prévio, adolescentes sem tratamento prévio, pacientes multiexperimentados (como *switch*) e pacientes com alterações renais.

### Inibidor de transcriptase não análogo de nucleosídeos

Os inibidores de transcriptase não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) perderam para os inibidores de integrase (INI) o posto de opção preferencial para início de tratamento em pacientes HIV positivos há algum tempo. O principal motivo tem a ver com a tolerabilidade, o que no longo prazo também reduz a eficiência do medicamento. Dessa maneira, novos ITRNNs têm sido buscados.

### Doravirina

Esse ITRNN apresenta algumas características importantes: tem posologia única diária, não é nem indutor, nem inibidor de

citocromo P450 (CYP3A4), e não apresenta interação com bombas de prótons.

A doravirina (MK-1439) está em avaliação em estudos fase II. A primeira parte desses estudos tentou definir a posologia diária do medicamento entre as seguintes dosagens: 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg. A dose escolhida para desenvolvimento futuro foi a de 100 mg/d. Na segunda parte do estudo, foram avaliadas a segurança e a eficácia da doravirina comparadas ao efavirenz (EFV), ambos combinados com TDF/FTC.<sup>2</sup>

Foram avaliados 132 pacientes sem tratamento prévio, com CV basal > 1.000 cópias/mL e CD4 > 100 células/mL, compondo um total de 66 pacientes para doravirina e 66 para EFV. Após 48 semanas, a taxa de pacientes com CV < 40 cópias/mL foi equivalente entre os braços – 77,8% para doravirina e 78,7% para EFV. Menos eventos adversos foram observados no grupo doravirina (31,5% versus 56,5%), principalmente relacionados a uma importante redução dos eventos neurossensoriais.

### Inibidores de integrase

Os inibidores de integrase (INI) têm se destacado em relação a aspectos de segurança

e eficácia. Assim, essa classe tem sido indicada como opção preferencial para o tratamento inicial dos pacientes com HIV. Temos como INI três medicamentos, todos com posologia simples de um a dois comprimidos/dia. Um deles exige intensificação farmacológica com COBI, e os outros dois existem em coformulação de um comprimido/dia. Desse modo, pouco pode ser alcançado em relação à melhoria das opções existentes.

Por outro lado, na busca por romper conceitos e propor novas opções de tratamento, encontra-se em desenvolvimento um novo INI de administração parenteral e de longa meia-vida, o cabotegravir (S/GSK1265744). Esse INI apresenta estrutura química próxima ao dolutegravir (DTG) e tem sido testado em uma apresentação ligado a nanopartículas que aumentam a meia-vida do medicamento para 21 a 50 dias. Tal característica permite vislumbrar a possibilidade de administração em períodos prolongados de um mês ou mais.

## Cabotegravir

O cabotegravir tem sido estudado tanto para tratamento inicial quanto para prevenção do HIV. Os estudos de tratamento inicial foram feitos sobre o acrônimo LATTE (Long-Acting Antiretroviral Treatment Enabling) em estudos multicêntricos realizados no Canadá e nos EUA. Foram realizados dois estudos fase IIb.

O primeiro estudo foi uma prova de conceito utilizando uma formulação oral do cabotegravir,<sup>3</sup> em que foram comparadas três posologias (10 mg, 30 mg e 60 mg) do cabotegravir oral versus EFV, todos combinados a dois ITRNs. Após 24 semanas, os pacientes em uso de cabotegravir e com CV indetectável foram alocados para uma extensão com esquema poupador de ITRNs com cabotegravir + RPV 25 mg/d por mais 72 semanas. A taxa de resposta com CV < 50 cópias/mL foi crescente conforme maior a dose do cabotegravir:

68% (15 mg), 75% (30 mg) e 84% (60 mg); e foi de 63% para o grupo EFV. Eventos adversos associados ao tratamento foram reportados para 51% dos pacientes de cabotegravir versus 68% dos pacientes com EFV. A frequência de saída dos estudos por eventos adversos também foi menor para cabotegravir (3%) versus EFV (15%).

Já o estudo LATTE II4 utilizou o cabotegravir e a RPV sob apresentação de nanopartículas. Foram avaliados 309 pacientes virgens de tratamento e com contagem de CD4 > 200 células/mL. Como no primeiro estudo, foi realizado um período de indução com cabotegravir 30 mg + abacavir (ABC)/lamivudina (3TC) por 20 semanas. A partir desse ponto foram comparadas três estratégias. A primeira, com 56 pacientes, avaliou a manutenção do cabotegravir e ABC/3TC por via oral. Os outros dois braços utilizaram a formulação de nanopartículas por via intramuscular com 600 mg/400 mg de RPV/cabotegravir a cada quatro semanas ou de 900 mg/600 mg de RPV/cabotegravir a cada oito semanas. Foi realizada uma análise na semana 32. Nesse ponto, 94% dos pacientes com uso de cabotegravir a cada quatro semanas versus 95% daqueles que fizeram uso a cada oito semanas versus 91% da formulação oral apresentavam carga viral indetectável. Apenas dois pacientes apresentaram critério de falha virológica na fase de manutenção (um deles no uso oral e outro no uso intramuscular a cada oito semanas – nesse segundo caso não foram detectados níveis de RPV no sangue nas semanas 4 e 8, sugerindo algum problema na administração da mesma). Em nenhum momento foram encontradas mutações de resistência a qualquer classe antirretroviral.

## Bictegravir

O bictegravir (GS 9883) é uma evolução do EVG, porém não necessita de intensificação farmacológica. Ainda não teve dados amplamente divulgados, e está sendo

Na busca por romper conceitos e propor novas opções de tratamento, encontra-se em desenvolvimento um novo INI de administração parenteral e de longa meia-vida, o cabotegravir

## O fostemsavir é o primeiro medicamento da classe de inibidores de ligação

comparado ao DTG para início de tratamento, ambos combinados a ITRNs.

### Inibidores de maturação

Trata-se de nova classe de medicamentos. Há somente uma molécula em desenvolvimento mais avançado que tenta suplantar o beverimat, que foi um inibidor de maturação que teve estudos interrompidos após não apresentar a eficácia esperada em estudos fase II por polimorfismos na região GAG. Esses polimorfismos desfavoráveis foram observados em até 50% dos pacientes.

### BMS-955176

Em um estudo fase II preliminar<sup>5</sup> foi observado o efeito de duas dosagens desse medicamento associados ao atazanavir (ATV). Foram randomizados quatro braços: BMS-176 (40 mg) + ATV/ritonavir (300 mg/100 mg); BMS-176 (40 mg) + ATV (400 mg); BMS-176 (80 mg) + ATV (400 mg); e ATV/ritonavir (330 mg/100 mg) + TDF/FTC. Os antirretrovirais foram administrados por 28 dias, porém foi observado efeito na redução da CV até o dia 42. A redução mediana na CV após 42 dias pode ser observada na tabela 2.

Não foram descritos eventos adversos sérios. Apenas um paciente apresentou neutropenia transitória. Hiperbilirrubinemia foi detectada em 10 pacientes, porém foi descrita como leve na totalidade dos casos.

### Inibidores de ligação

Pela primeira vez é desenvolvido um medicamento que tem como alvo uma fenda na GP120 que, uma vez coberta, leva à impossibilidade de o vírus se ligar ao CD4. Como inibe a ligação do HIV ao CD4, a atividade dessa molécula é independente do tropismo celular, pois se localiza no passo anterior à ligação no correceptor CCR5 ou CXCR4. Como depende de determinada característica conformacional da GP-120, não apresenta atividade no grupo O do HIV e nem no subtipo AE.

### Fostemsavir

O fostemsavir (BMS-663068) é o primeiro medicamento da classe de inibidores de ligação. A maior expectativa é em relação à atividade em pacientes com opções limitadas de tratamento.

Em um primeiro estudo de definição de dose, o fostemsavir foi comparado em quatro braços versus ATV/r, sempre associados ao TDF + raltegravir (RAL).<sup>6</sup> As doses utilizadas de fostemsavir foram 400 mg e 800 mg duas vezes/dia e 600 mg e 1.200 mg em dose única diária. Foram incluídos pacientes com experiência a pelo menos um antirretroviral prévio, mas que mostrassem atividade a todos os medicamentos do estudo em exame genotípico basal. Cada grupo contou com aproximadamente 50 pacientes. A taxa de pacientes com CV < 50 cópias/mL após 48 semanas foi de

**Tabela 2** Redução mediana máxima na replicação viral entre os dias 0 e 42.

Atividade virológica	Redução mediana máxima (log/mL) da carga viral entre o dia 0 e o dia 42
BMS-955176 40 mg + ATV 300 mg + RTV 100 mg (n = 8)	- 2,02
BMS-955176 40 mg + ATV 400 mg (n = 8)	- 1,86
BMS-955176 80 mg + ATV 400 mg (n = 8)	- 2,23
ATV 300 mg + RTV 100 mg + TDF/FTC (n = 4)	- 2,39

ATV, atazanavir; FTC, emtricitabina; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir.

91% (400 mg 2×), 73% (800 mg 2×), 69% (600 mg 1×), 79% (1.200 mg 1×) e 88% (ATV/r). Nesse estudo foi observada uma tendência a melhor resposta nos pacientes com contagem de CD4 > 200 células/mL. Mais recentemente, foram apresentados os resultados de 96 semanas desse estudo. A partir da semana 48, a dose de 1.200 mg em dose única diária foi selecionada e administrada a todos os pacientes do braço fostemsavir. Assim, na semana 96, 122 de 200 pacientes (61%) com fostemsavir + RAL + TDF alcançaram CV < 50 cópias/mL, enquanto no braço ATV/r + RAL + TDF, 27/51 (53%) atingiram essa resposta.<sup>7</sup> Quanto à segurança, foi equivalente o número de eventos adversos sérios entre os braços (aproximadamente 13%), porém a descontinuação por evento adverso foi de 10% no grupo ATV/r versus 2,5% no grupo fostemsavir.

Atualmente, está em andamento um estudo de fostemsavir para pacientes com falha a múltiplos tratamentos e de, no máximo, duas classes de antirretrovirais com atividade.

## Considerações finais

Apesar do enorme avanço alcançado no tratamento do HIV com a grande diversidade de opções terapêuticas, ainda existem novos alvos a serem perseguidos. A evolução dos fármacos tem sido constante, tanto com o desenvolvimento de formulações mais potentes e menos tóxicas quanto com novos compostos mais toleráveis dentro de classes já existentes. A mudança de paradigma com o uso de antirretrovirais em nanopartículas com longa

meia-vida pode revolucionar o tratamento antirretroviral e também a prevenção. Essa mudança de paradigma exigirá uma rápida adaptação das equipes, a fim de manter e ampliar os excelentes resultados encontrados hoje.

## Referências

1. Pozniak A, Arribas JR, Gupta SK, et al. Safety of tenofovir alafenamide in renal impairment. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 23–26, 2015; Seattle, USA. [Abstract 795].
2. Gatell JM, Raffi F, Plettenberg A, et al. Doravirine 100 mg QD vs. efavirenz + TDF/FTC in ART-naïve HIV+ patients: week 48 results. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 22–25, 2016; Boston, USA. [Abstract 470].
3. Margolis DA, Brinson CC, Smith GH. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1145–55.
4. Margolis DA, González-García J, Stellbrink HJ, et al. Cabotegravir + rilpivirine as long-acting maintenance therapy: LATTE-2 week 32 results. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 22–25, 2016; Boston, USA. [Abstract 31LB].
5. Hwang C, Schürmann D, Sobotha C, et al. Second-generation HIV-1 maturation inhibitor BMS-955176: antiviral activity and safety with atazanavir +/- ritonavir. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; July 19–22, 2015; Vancouver, Canada. [Abstract TUAB0106LB].
6. Feinberg J, Lalezari JP, Martins M, et al. HIV-1 attachment inhibitor prodrug BMS-663068 in antiretroviral-experienced subjects: 48-week subgroup analysis. In: IDWeek 2015; October 7–11, 2015; San Diego, California. [Abstract 1075].
7. De Jesus E, Martins M, Stoehr A, et al. Attachment Inhibitor Prodrug BMS-663068 in ARV-Experienced Subjects: Week 96 Analysis. In: 2016 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 22–25, 2016; Boston, USA. [Abstract 470].

Apesar do enorme avanço alcançado no tratamento do HIV com a grande diversidade de opções terapêuticas, ainda existem novos alvos a serem perseguidos