

# A UTILIZAÇÃO DO MESILATO DE NELFINAVIR NA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL DE COMBATE A AIDS

VANDESSA CRISTINA DA SILVA MONTEIRO<sup>1</sup>  
JOSÉ GUEDES DE SENA FILHO<sup>1</sup>  
ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA<sup>1,3</sup>  
FLÁVIA PATRÍCIA MORAIS DE MEDEIROS<sup>1,3</sup>  
MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE<sup>2</sup>  
PEDRO JOSÉ ROLIM NETO<sup>1,3</sup>

1. Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Av. Prof. Arthur de Sá, S/N, Cidade Universitária. 50.740-020, Recife, PE.
2. Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Av. Prof. Arthur de Sá, S/N, Cidade Universitária. 50.740-020, Recife, PE.
3. Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco-LAFEPE, Largo de Dois Irmãos, 1117, Dois Irmãos, 52.171-010, Recife, PE.

Autor responsável V.C.S. Monteiro. E-mail: vandessamonteiro@yahoo.com.br

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi descrita, em 1981. Os primeiros casos foram identificados, devido à alta incidência de casos de Sarcoma de Kaposi e pneumonia por *Pneumocystis carinii*, quadros acompanhados de comprometimento do sistema imune em pacientes homossexuais masculinos procedentes das grandes cidades norte-americanas Nova York, Los Angeles e São Francisco (TOLEDO, 2004). A rápida evolução da doença com conseqüente morte dos pacientes levou à conclusão de que se tratava de uma enfermidade ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível (ALVES, 2004).

O HIV foi isolado, em 1983, pelos pesquisadores Robert Gallo, nos EUA, e Luc Montaigner, na França, recebendo os nomes de HTLV-III (*Human T-Lymphotropic Virus* ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III) e LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus* ou Vírus Associado a Linfadenopatia) respectivamente, nos dois países. Em 1986, um comitê internacional recomendou o termo HIV (*Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Humana), reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos (VASCO, 2004).

Neste mesmo ano, foi identificado um outro agente etiológico com características semelhantes ao HIV, sendo denominado HIV-2 (ALVES, 2004; VASCO, 2004). Ambos são retrovírus, com genoma RNA, pertencentes à família *Retroviridae* (retrovírus), à subfamília *Lentiviridae* e ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos, potencialmente capazes de causar a AIDS (ALVES, 2004). Têm sido descritas variantes genômicas de ambos os vírus, em pacientes infectados de diferentes regiões demográficas.

O HIV-1, disseminado por todo o mundo, apresenta-se classificado em dois grupos M (major) e O (outlier). No grupo M identificam-se dez subtipos (A-J) e no grupo O apenas um. Em relação ao HIV-2, descrevem-se cinco subtipos (A-E). Embora ainda não estudada, especula-se a possibilidade de essas variantes virais possuírem diferentes índices de transmissibilidade e/ou patogenicidade (ALVES, 2004; BRASIL, 2004a; VASCO, 2004).

Para que as partículas virais infectantes penetrem em suas células-alvo, há necessidade de que ocorra interação molecular entre glicoproteínas do envelope viral externo e receptores expressos nas membranas celulares. Participam desta interação inicialmente a gp120 (glicoproteína viral) e a molécula CD4<sup>+</sup> (glicoproteína de superfície presente em várias células do sistema hematopoiético) (VASCO, 2004). Os linfócitos TCD4<sup>+</sup> constituem o alvo principal do HIV já que exibem grandes concentrações da molécula CD4 em suas membranas. Os monócitos, macrófagos e células dendríticas também apresentam o CD4<sup>+</sup> em sua superfície, porém em menor concentração, constituindo assim um alvo alternativo na infecção (MANGANO, 2004).

Os principais passos do ciclo vital do HIV estão descritos a seguir (ALVES, 2004):

1. Ligação de glicoproteínas virais (gp120) ao receptor específico da superfície celular (principalmente linfócitos TCD<sub>4</sub>);
2. Fusão do envelope do vírus com a membrana da célula hospedeira;
3. Liberação do "core" do vírus para o citoplasma da célula hospedeira;
4. Transcrição do RNA viral em DNA complementar, dependente da enzima transcriptase reversa;

5. Transporte do DNA complementar para o núcleo da célula, onde pode haver integração no genoma celular (provírus), dependente da enzima integrase, ou a permanência em forma circular, isoladamente;

6. O provírus é reativado e produz RNA mensageiro viral, indo para o citoplasma da célula;

7. Proteínas virais são produzidas e quebradas em subunidades, por intermédio da enzima protease;

8. As proteínas virais produzidas regulam a síntese de novos genomas virais, e formam a estrutura externa de outros vírus que serão liberados pela célula hospedeira; e

9. O vírion recém-formado é liberado para o meio circundante da célula hospedeira, podendo permanecer no fluído extracelular, ou infectar novas células.

A interferência em qualquer um destes passos do ciclo vital do vírus impede a multiplicação e/ou a liberação de novos vírus. Atualmente estão disponíveis comercialmente drogas que interferem em duas fases deste ciclo: a fase 4 (inibidores da transcriptase reversa - RTIs) e a fase 7 (inibidores da protease-IP) (VASCO, 2004).

A característica fundamental da doença é a deterioração gradual dos linfócitos TCD4+. 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 (MERCK SHARP & DOHME, 2004). Algumas semanas após a infecção pelo HIV, podem surgir sinais de uma síndrome viral aguda (fase aguda) como febre, calafrios, sudorese e mialgia, os quais desaparecem, em torno de duas a três semanas.

Passada esta fase, o paciente atravessa um período variável (oito a dez anos), durante o qual não apresenta nenhum sintoma (fase assintomática) (BRASIL, 2004a). A fase sintomática da doença reflete progressiva deterioração do sistema imunológico e apresenta como sinais de alerta: emagrecimento progressivo, febre intermitente, fadiga etc. Na fase avançada, esses sintomas tendem a se agravar e ainda surgem as doenças infecciosas e as neoplasias.

As doenças oportunistas mais comuns são tuberculose, pneumonia pneumocística, toxoplasma, citomegalovirose, Sarcoma de Kaposi e outras neoplasias (ALVES, 2004; BURLAMAQUI, 2004). A ocorrência de formas graves ou atípicas de doenças tropicais como Paracoccidiodomicose, Leishmaniose e Doença de Chagas têm sido observadas no Brasil (BRASIL, 2004a).

### 1.1 AIDS no mundo

A AIDS tem se constituído um dos mais sérios agravos já enfrentados pela humanidade (BRASIL, 2004a). Atualmente, existem cerca de 38 milhões de pessoas em todo o mundo portadoras do HIV, segundo o último relatório divulgado pelas Nações Unidas (AGÊNCIA BRASIL, 2004). No

mundo, 8.000 pessoas morrem diariamente em decorrência da infecção pelo vírus HIV e a situação se agrava nas nações mais pobres.

A situação é mais crítica, nos continentes africano e asiático, onde a quantidade de indivíduos tratados ainda é muito pequena em relação ao número de infectados. O pior índice de infecção por HIV, pertence a Botsuana, na África: cerca de 40% da população (CAMPOS, 2004). Essa doença ainda se espalha rapidamente pela América Latina e Caribe. Em 2003, a doença matou 120.000 pessoas e mais de 250.000 se contaminaram. Nessa área, o País mais atingido é o Haiti com 5,6% da população infectada (VITÓRIA, 2004).

### 1.2 AIDS no Brasil.

Os primeiros casos de AIDS confirmados, no Brasil, surgiram, em São Paulo, no ano de 1982 (BIBLIOMED, 2004). Inicialmente, a doença se manteve restrita a São Paulo e Rio de Janeiro, maiores regiões metropolitanas do País. Porém, a partir do final daquela década, disseminou-se para as demais regiões do Brasil (DHALLIA, 2004). Desde 2001, a região Sul superou a sudeste em registro de novos casos e, hoje, estas duas regiões somam 84,8% dos casos de AIDS. (BRASIL, 2004b).

A taxa de mortalidade por AIDS, no Brasil, vem mostrando uma tendência de estabilização, desde 1999. Esta tendência começou a apresentar queda significativa, a partir de 1996, quando o Governo brasileiro introduziu a Política Nacional de Medicamentos para Combate a AIDS, garantindo o acesso universal e gratuito ao tratamento anti-retroviral no Sistema Único de Saúde (SUS).

O último relatório mundial do Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (Unaid) aponta o programa brasileiro de prevenção e combate à doença como modelo para outras nações. O Brasil conta atualmente com 235.000 pessoas infectadas, estando 141.000 em utilização da terapia-anti-retroviral e 94.000 em acompanhamento, havendo ainda a estimativa da existência de 365.000 que desconhecem ser portadoras do vírus HIV. (BRASIL, 2004c).

## 2. TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

O principal objetivo da terapia anti-retroviral é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada. A primeira droga com atividade anti-retroviral, Zidovudina (AZT), foi aprovada pelo FDA, em 1986. Esta se revelou uma droga com impacto discreto sobre a mortalidade dos pacientes infectados, além de ser eficaz em algumas situações particulares (TOLEDO, 2004).

Oito anos depois, surgiram três outros análogos nucleosídicos inibidores da transcriptase reversa – NRTIs (Di-

danosina, Lamivudina e Estavudina), que passaram a ser empregados isoladamente ou em associação, sem que resultados muito melhores fossem alcançados (SILVA, 2002; TOLEDO, 2004). Entre o final da década de 80 e início da década de 90, pouco se conseguiu de concreto na luta contra a AIDS, o que permitiu que a doença adquirisse proporções de pandemia (TOLEDO, 2004).

De 1995 até 1998, oito novos fármacos anti-retrovirais foram aprovados, inclusive os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa – NNRTIs (Nevirapina, Delavirdina e Efavirenz) e os inibidores da protease – PI (Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir e Amprenavir) (SILVA, 2002). Esta última classe de drogas revelou potente efeito antiviral *in vitro* e seu uso *in vivo*, isoladamente ou em associação com RTIs apresentou excelentes resultados (TOLEDO, 2004).

O tratamento padrão da infecção pelo HIV, comumente chamado de Terapia Anti-retroviral de Alta Atividade (HA-ART) foi publicado no Guia para tratamento da AIDS e propõe a utilização da associação de agentes anti-retrovirais (ELION, 1999; TURNER et al., 2003). A implantação desta terapia nasceu da necessidade de se evitar o desenvolvimento de resistência viral às drogas e minimizar o potencial da dose em causar efeitos colaterais. Esta terapêutica tem aumentado consideravelmente o sucesso do tratamento da AIDS, tendo a sua eficácia virológica, imunológica e clínica comprovadas em estudos realizados (BEACH, 1998; ROCA et al., 2000a).

A estratégia terapêutica mais utilizada consiste na associação de dois inibidores da transcriptase reversa com um inibidor da protease (HURWITZ & SCHINAZI, 2002). Os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zidovudina e zalcitabina) impedem a produção do DNA viral por serem incorporados a cadeia nucleosídica (AYWARD et al., 2000; TURNER et al., 2003). Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) ligam-se diretamente ao sítio alostérico da enzima inibindo o RNA e DNA dependente e a DNA polimerase (AYWARD et al., 2000; GRANJEIRO, 2001).

Pesquisas atuais concentram esforços em busca de novos compostos anti-retrovirais pertencentes às classes já utilizadas e drogas que atuem em outras fases do ciclo como (De CLERCQ, 2002):

- *Inibidores de adsorção* - Atuam impedindo a ligação da glicoproteína do envelope viral (gp120) à superfície da célula hospedeira (Ex.: polisulfetos, polisulfonatos, policarboxilatos, polioximetallatos e polinucleotídeos).

- *Antagonistas de coreceptores virais* – Após a ligação da glicoproteína viral gp 120 ao receptor celular específico, para haver a entrada do vírus na célula é preciso que haja a interação viral com coreceptores celulares (CXCR 4

para células T e CCR5 para macrófagos). Os compostos em estudo AMD 3100 e TAK779 atuam bloqueando estes receptores.

- *Inibidores de fusão* – A interação da glicoproteína gp 120 com os coreceptores celulares é seguida da ação da também viral glicoproteína gp 41 a qual “ancora” seus grupamentos amino terminais na célula alvo iniciando o processo de fusão das duas bicamadas lipídicas (envelope viral e membrana plasmática). As substâncias T-20 e T-1249 impedem este processo ligando-se a glicoproteína gp 41.

- *Inibidores de integrase* – Assim como outros retrovírus, o HIV não pode replicar-se sem integrar-se ao cromossomo da célula hospedeira e este processo requer a ação da enzima viral integrase. São exemplos de drogas capazes de inibir esta enzima, o 4-*aril-2,4-ácido dioxibutanoicos* e derivados.

Como exemplos de compostos em fase experimental, pertencentes às classes já utilizadas, podemos citar: NR-TIs (emtricitabina, tidoxil, fozivudina e amdoxovir), NNRTIs (emivirina, capravirina e tiocarboxanilida UC-781), PI não peptidomiméticos (4-*hidroxicumarina*, 4-*hidroxi-2-pirona*, derivados sulfonamídico, uréias cíclicas e cianoguanidinas cíclicas) (De CLERCQ, 2002).

### 3. INIBIDORES DA PROTEASE

#### 3.1. Descoberta da protease

A síntese de um grande precursor protéico seguida de seu processamento proteolítico para maturar e ativar proteínas é ciclo comum em várias famílias de vírus. Para alguns precursores protéicos virais, o hospedeiro cumpre com o evento da clivagem proteolítica, em outros casos o vírus utiliza sua própria protease. De qualquer forma, a produção de vírus infectantes requer invariavelmente a ação de uma protease. Tendo isto em vista, as proteases virais atraíram crescente atenção como alvo para pequenas moléculas de inibidores (SWANSTROM & ERONA, 2000).

#### 3.2. Avaliação da protease como alvo

A mais clara demonstração do papel crítico da protease viral no ciclo de replicação veio a partir de abordagens genéticas, onde mutações no genoma do HIV que inativaram a protease viral levaram à produção de partículas virais incapazes de causar infecção. Este estudo comprovou o conceito de que um inibidor da protease viral poderia ser efetivo no bloqueio do ciclo de vida viral (SWANSTROM & ERONA, 2000).

#### 3.3. Uso clínico dos inibidores da protease

O potencial dos inibidores da protease sugerido em experimentos *in vitro* foi extensamente avaliado em estudos clínicos. Nos ensaios iniciais, estas drogas foram ad-

ministradas em doses únicas e múltiplas para se definir os parâmetros farmacocinéticos e a atividade antiviral de cada agente. Os inibidores de protease inicialmente desenvolvidos apresentaram pequena biodisponibilidade oral e foram administrados por infusão intravenosa. Entretanto, melhorias na solubilidade dos agentes pertencentes a esta classe levaram ao desenvolvimento de compostos que apresentaram biodisponibilidade oral adequada, permitindo assim a realização de estudos clínicos em larga escala (SWANSTROM & ERONA, 2000).

Em consequência destes avanços, os inibidores da protease constituem, hoje, uma potente classe de drogas anti-retrovirais que mudou o tratamento e evolução da infecção pelo HIV (SARASA-NACENTA et al., 2001). A disponibilidade destas drogas possibilitou o desenvolvimento de combinações terapêuticas capazes de diminuir a replicação viral em indivíduos infectados e interferir no curso da doença causada pela infecção do HIV (SWANSTROM & ERONA, 2000).

Estas drogas atuam no estágio final do ciclo de reprodução viral impedindo a ação da protease na clivagem do precursor poliprotéico em proteínas estruturais e funcionais (De CLERCQ, 2002). O impedimento deste processo proteolítico ocasiona a formação de vírus imaturos incapazes de infectar novas células (De CLERCQ, 2002; SWANSTROM & ERONA, 2000). O resultado é o declínio dos níveis plasmáticos do RNA viral, o que está correlacionado com a redução da morbidade e da mortalidade dos pacientes (JUSTESEN et al., 2003). Desta forma, os Inibidores da protease bloqueiam a produção de vírus infecciosos, o que os Inibidores da Transcriptase Reversa não fazem (SWANSTROM & ERONA, 2000).

Os cinco primeiros inibidores da protease aprovados para o tratamento da infecção pelo HIV foram Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Amprenavir e Nelfinavir (CHI et al., 2002). Atualmente, além destes, encontra-se disponível comercialmente o Lopinavir (LPV), sendo também aprovado pela FDA e pela European Agency for the Evaluation Medicinal Products (EMA) para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV (JUSTESEN et al., 2003). Todos são reportados por causarem marcante redução da carga viral plasmática, especialmente quando em associação com outros anti-retrovirais (CHI et al., 2002; LAMOTTE et al., 1999).

#### 3.4. Perspectivas clínicas

Desde a introdução dos inibidores de protease (PI) na terapia anti-retroviral observou-se uma redução significativa da incidência de Sarcoma de Kaposi (KS). Este sarcoma é um câncer angioproliferativo particularmente freqüente e agressivo em indivíduos infectados pelo HIV, mas também presente em HIV negativos. O fato do KS ser

uma doença angioproliferativa (composta por vasos sanguíneos e proliferação de células endoteliais) sugeriu-se a possibilidade de atuação dos PI no bloqueio de mecanismos específicos relacionados ao câncer e a angiogênese, que envolvem uma série de proteases. Estudos realizados indicaram que os PI são potentes substâncias antiangiogênicas e antitumorais que inibem as proteases celulares necessárias envolvidas nestes processos, resultando numa potente inibição do desenvolvimento do tumor ou na sua regressão.

Como estas drogas já demonstraram ser seguras e eficazes para uso humano, podem rapidamente ser desenvolvidas também para o tratamento de diferentes tumores ou doenças angiogênicas. Neste sentido, está sendo implantado na Itália um centro de estudos clínicos voltado para avaliação da utilização dos PI no tratamento destas doenças em indivíduos HIV-negativos (ENSOLI, 2002).

#### 4. MESILATO DE NELFINAVIR

O Mesilato de Nelfinavir é um Inibidor de Protease não peptídico que se mostra ativo contra o HIV-1 e o HIV-2 (ESTADOS UNIDOS, 2004; GOODMAN & GILMAN, 1999). Ele inibe a protease através de sua ligação reversível ao sítio ativo da enzima, impedindo o processamento de polipeptídeos e a subsequente maturação do vírus (GOODMAN & GILMAN, 1999).

Aprovado pela FDA em março de 1997, o Nelfinavir é extensamente utilizado no tratamento da infecção pelo HIV devido a sua alta atividade antiviral e eficácia clínica (EASTERBROOK et al., 2001; HERFORT et al., 2002; ZOOK et al., 2000). É freqüentemente usado como droga controle em ensaios clínicos para avaliação de drogas assim também como tratamento alternativo para pacientes onde a terapia inicial falhou (ALBRECHT et al., 2001; PODZAMCZER et al., 2001; ROCA et al., 2000b; RUANE et al., 2001; SEMINARI et al., 1999).

O Nelfinavir se apresenta na forma de um sal, o Mesilato de Nelfinavir, sendo representado quimicamente por {[3S-(3R\*, 4aR\*, 8aR\*, 2'S\*, 3'S\*)]-2-[2'-hydroxy-3'-phenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3'-hydroxyphenyl)pentyl]-decahydroisoquinoline-3N-tertbutylcarboxamide methanesulfonic acid salt}(LAMOTTE et al., 1999).

Caracteriza-se como um pó branco, higroscópico, com fórmula molecular  $C_{32}H_{45}N_3O_4S.CH_3SO_3H$  e peso molecular 663,90. É bastante solúvel em metanol, etanol, isopropanol e propilenoglicol e solúvel em água apenas em pH menor ou igual a 4,0 (ESTADOS UNIDOS, 2004).

Este medicamento é fabricado pela indústria Roche nas formas farmacêuticas pó e comprimido revestido, sendo comercializado com o nome de Viracept® (DEF, 2000).

O regime de administração do Mesilato de Nelfinavir pode ser realizado de duas maneiras: 750mg três vezes ao dia ou 1250mg duas vezes ao dia (SWANSTROM & ERONA, 2000).

O Nelfinavir é absorvido lentamente e atinge concentração plasmática máxima entre 2 e 4 horas, a sua administração concomitante a alimentos aumenta de 2 a 3 vezes a porcentagem do fármaco absorvido (GOODMAN & GILMAN, 1996). Possui uma biodisponibilidade maior que 75% e tempo de meia-vida de 3,5 a 5 horas (SILVA, 2002; SWANSTROM & ERONA, 2000). Sua ligação a proteínas plasmáticas é estimada em mais de 98%, sendo a  $\alpha$ -1-ácido glicoproteína a principal proteína de ligação para o Nelfinavir (HERFORT et al., 2002).

O fármaco se distribui extensamente pelos tecidos, particularmente no tecido linfóide. Esta é uma importante característica devido ao fato deste tecido poder atuar como reservatório para o vírus (BEACH, 1998). É encontrado no líquido cefalorraquidiano em concentração inferior a 1% da concentração plasmática, devido em parte à sua extensa ligação às proteínas plasmáticas (GOODMAN & GILMAN, 1996). Não há referência quanto a sua passagem através da placenta, assim como de sua distribuição no leite humano. Entretanto, ele é encontrado no leite de ratas (ESTADOS UNIDOS, 2004).

Assim como muitos inibidores da protease, o Nelfinavir é metabolizado hepaticamente pelo CYP450, principalmente pela isoenzima CYP3A4 (GOODMAN & GILMAN, 1996; PFISTER et al., 2002). Além destas, outras isoenzimas, como CYP2C19, CYP2D6 e CYP2C9 estão envolvidas no seu metabolismo *in vitro* (TURNER et al., 2003). Seu principal metabólito, o hydroxy-tert-butilamide (M8), apresentou em vários estudos *in vitro* atividade antiviral comparável a do fármaco original, contribuindo substancialmente na eficácia antiviral do Nelfinavir após sua metabolização (BEACH et al., 1998; GOODMAN & GILMAN, 1996; JUSTESEN et al., 2003; LAMOTTE et al., 1999).

A principal via de eliminação desta droga e seus metabólitos é a biliar, sendo menos de 2% do fármaco excretado de forma inalterada na urina (BEACH et al., 1998; GOODMAN & GILMAN, 1996). A presença de hepatopatia moderada ou grave pode prolongar o tempo de meia-vida e aumentar a concentração plasmática do fármaco original (GOODMAN & GILMAN, 1996).

Estudos *in vitro* demonstraram que o Nelfinavir, como outros Inibidores da Protease, inibe as enzimas metabólicas do citocromo P450, especificamente as da família CYP3A4, o que pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de drogas amplamente metabolizadas por esta família (BEACH et al., 1998; PFISTER et al., 2002). Em estudos *in vitro*, o Nelfinavir mostrou diminuir o metabolismo da terfenadina, saquinavir e rifambutina. Conhecidos indutores

do sistema CYP450 como rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína mostraram diminuir os níveis plasmáticos do Nelfinavir, ao contrário do ritonavir e cetoconazol que mostraram aumentar seus níveis plasmáticos (BEACH et al., 1998).

A ocorrência de diarreia constitui um efeito colateral muito comum ao Nelfinavir. Essa complicação é geralmente leve e menos de 2% dos pacientes interrompem o tratamento devido a ela. Outros efeitos colaterais incluem diabetes, intolerância à glicose, aumento de triglicédeos e dos níveis de colesterol (BEACH et al., 1998; GOODMAN & GILMAN, 1996).

Resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que o Nelfinavir induz mutações na seqüência de aminoácidos dos códons 30, 35, 36, 46, 71, 77, 84 e 88 do gene da protease do HIV. A mutação na posição 30 foi a mais freqüentemente observada e resultou numa diminuição de cinco vezes na susceptibilidade do vírus ao fármaco. Mutações no codon 84 foram associadas ao desenvolvimento de resistência a outros medicamentos da classe (BEACH et al., 1998).

A combinação do Nelfinavir com Inibidores da Transcriptase Reversa tem apresentado bons resultados. Em estudos realizados com pacientes sem tratamento prévio, a tripla terapia com Estavudina (d4T), Didanosina (ddI) e Nelfinavir (NFV) foi bem tolerada e apresentou pouca toxicidade, resultando numa substancial redução da carga viral de 2log e também num aumento significativo nas células CD4+ de 111 células/mm<sup>3</sup> acima da linha basal (ELION et al., 1999). Como outro exemplo de associação a NRTIs temos a utilização da terapia Nelfinavir/Zidovudina/Lamivudina a qual resultou num aumento da eficácia anti-retroviral (ROCA et al., 2000a).

Em outro estudo, realizado com crianças que receberam tratamento prévio com Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTIs) e apresentavam uma média de 10.000 RNA viral acima da linha basal, a combinação do Nelfinavir com o Efavirenz (NNRTIs) e um NRTIs ocasionou uma concentração de RNA viral menor que 400 cópias/mL em 76% dos pacientes, num prazo de 48 semanas (GIBB et al., 2002).

## 5. CONCLUSÕES

O progresso obtido no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da AIDS foi extraordinário. A progressão da monoterapia para a terapia combinada foi possível graças ao esforço conjunto da academia, da química médica e das indústrias farmacêuticas para sintetizar novos agentes para o tratamento desta doença. O amplo número de drogas disponíveis possibilita à clínica a criação de regimes terapêuticos particulares.

A utilização dos inibidores da protease, isoladamente ou em associação com outros agentes anti-retrovirais, apresentou um impacto enorme na história da infecção pelo HIV, havendo diminuição da mortalidade imediata, melhora dos indicadores de imunidade e recuperação de infecções oportunista, o que representa melhoria da qualidade da sobrevivência dos portadores do HIV. Estes fatos aqui relatados refletem a importância do desenvolvimento farmacotécnico-industrial do Nelfinavir na forma comprimido revestido com vistas à manutenção da colaboração na política brasileira de medicamentos anti-retrovirais no combate a AIDS.

A obtenção tecnológica da forma farmacêutica comprimido revestido de Mesilato de Nelfinavir encontra-se em desenvolvimento, bem como o protocolo de estudo de estabilidade acelerada e de longa duração.

A metodologia analítica de doseamento para o fármaco já foi desenvolvida e validada a partir de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), visto que este método não se encontra descrito em nenhuma farmacopéia ou compêndios oficiais. Com passos firmes na Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) para obtenção e viabilidade de novos medicamentos, o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) e a rede pública continuarão dando grandes contribuições para a vitoriosa política de DST-AIDS, hoje executada como modelo em vários países do mundo.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGÊNCIA BRASIL. *Conferência Mundial de AIDS discutirá acesso ao tratamento*. Disponível em: <http://www.noolhar.com/internacional/381771.html>. Acesso em: 15 jul. 2004.
- ALBRECHT, MA et al. Nelfinavir, efavirenz or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *New England Journal Medicine*, v.407, p. 345-398, 2001.
- ALVES, S.P. *AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento*. Disponível em: <http://www.salves.com.br/virtua/aidsaids.htm>. Acesso em: 12 mai. 2004.
- AYWARD, G. et al. Determination of twelve antiretroviral agents in human plasma using reversed-phase high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, v. 744, p.227-240, 2000.
- BEACH, J.W. Chemotherapeutic Agents for Human Immunodeficiency Virus Infection: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Metabolism and adverse Reactions. *Clinical Therapeutics*, v. 20, nº 1, p. 02-25, 1998.
- BIBLIOMED, *A Juventude e o HIV/AIDS*. Disponível em: <http://www.boasaude.uol.com.br>. Acesso em 10 out. 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *AIDS. Aspectos clínicos*. Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/Agravos/AIDS/aspectos\\_epidemiologicos.htm](http://www.saude.pr.gov.br/Agravos/AIDS/aspectos_epidemiologicos.htm). Acesso em 28 out. 2004a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim epidemiológico AIDS: Dados do Brasil*. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>. Acesso em: 27 mai. 2004b.
- BRASÍL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Programa Nacional de DST-AIDS*. Ministério da Saúde. Brasília, 2004c.
- BURLAMAQUI, L. *História natural da infecção pelo HIV*. Disponível em: [http://www.hiv.org.br/internas\\_materia.asp?cod\\_secao=atualiza&cod\\_materia=851](http://www.hiv.org.br/internas_materia.asp?cod_secao=atualiza&cod_materia=851). Acesso em: 15 jul. 2004.
- CAMPOS, R. Brasil é modelo no combate à AIDS. *Revista Indústria Farmacêutica*. Rio de Janeiro, ano I, n. 04, p.08-13, jan/fev 2004.
- CHI, J. et al. Simultaneous determination of five HIV protease inhibitors nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir and amprenavir in human plasma by LC/MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 30, p. 675-684, 2002.
- De CLERCQ, E. New developments in anti-HIV chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1587, p. 258-275, 2002.
- DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 29º Ed. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas LTDA- EPUC, 2000. p.1070-1072.
- DHALIA, C. A *AIDS NO BRASIL: Histórico da AIDS no Brasil*. Disponível em: <http://www.cic.unb.br/docentes/fatima/imi/imi200/r/Inicio/DST/historico.htm>. Acesso em 20 jul. 2004.
- EASTERBROOK, PJ et al. Comparison of virologic, immunologic and clinical response of five different initial protease inhibitor-containing and nevirapine-containing regimens. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome*, v.27, p.350-364, 2001.
- ELION, R. et al. The Safety Profile and antiviral Activity of the Combination of Stavudine, Didanosine and Nelfinavir in Patients with HIV infection. *Clinical Therapeutics*, v. 21, nº 11, p. 1853-1863, 1999.
- ENSOLI, B. HIV protease inhibitors have specific anti-cancer effects. *Nature Medicine*, v. 8, p. 225-228, 2002.
- ESTADOS UNIDOS. Department of Health and Human Services of the U.S. Nelfinavir mesylate. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov>. Acesso em: 29 out. 2004.
- GIBB, D. M. et al. Comparison of dual nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 have not previously been treated. *The Lancet*, v.359, p. 733-740, 2002.
- GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9ª Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. 1436 p.
- GRANJEIRO JÚNIOR, S. *Desenvolvimento Farmacotécnico, Validação da Metodologia, Estudo de Estabilidade e Equivalência Farmacêutica da Nevirapina*. 2001. 100f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Recife. 2001.

- HERFORT, C. et al. Determination of nelfinavir free drug concentrations in plasma by equilibrium dialysis and liquid chromatography/tandem mass spectrometry: important factors for method optimization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.15, p.185-195, 2002.
- HURWITZ, S. J.; SCHINAZI, R. F. Development of a pharmacodynamic model for HIV treatment with nucleoside reverse transcriptase and protease inhibitors. *Antiviral Research*, v. 56, p.115-127, 2002.
- JUSTESEN, U. S. et al. Simultaneous quantitative determination of the HIV protease inhibitors indinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, nelfinavir and the nelfinavir active metabolite M8 in human plasma by liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, v. 783, p.491-500, 2003.
- LAMOTTE, C. et al. Determination of nelfinavir, a potent HIV protease inhibitor, and its active metabolite M8 in human plasma by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *Journal of Chromatography B*, v. 735, p.159-170, 1999.
- MANGANO, A. M. M. *Virus de la Inmunodeficiencia Humana*. Disponível em: <http://www.microbiologia.com.ar/virologia/eucariontes.php?Mostrar=hiv>. Acesso em: 21 mai. 2004.
- Merck Sharp & Dohme. *HIV e AIDS: fatos clínicos e epidemiologia*. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com/content/patients/suasaude/aids/informacao/doenca/aids11.html>. Acesso em: 15 jul. 2004.
- PFISTER, M. et al. Effect of coadministration of nelfinavir, indinavir and saquinavir on the pharmacokinetics of amprenavir. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 72, nº 2, p.133-141, 2002.
- PODZAMCZER, D. et al. Final 12-month results from the combine study: a randomized, open, multicenter trial comparing zidovudine (AZT/3TC) plus nelfinavir or nevirapine in HIV+ naive patients. In: THE FIRST IAS CONFERENCE ON HIV PATHOGENESIS AND TREATMENT, 2001, Buenos Aires. *Program and Abstracts of The First IAS Conference*, Buenos Aires : 2001, Abstract 7.
- ROCA, B. et al. Adherence, Side Effects and Efficacy of Stavudine plus Lamivudine plus Nelfinavir in Treatment-experience HIV-infected Patients. *Journal of Infection*, v. 41, p.50-54, 2000a.
- ROCA, B. et al. A randomized, comparative, study of lamivudine plus stavudine, with indinavir or nelfinavir in treatment-experience HIV-infected patients. *AIDS*, v.14, p. 157- 161, 2000b.
- RUANE, P. Kaletra vs. nelfinavir in antiretroviral naïve subjects: week 60 comparison in a phase III, blinded, randomized clinical trial. In: THE FIRST IAS CONFERENCE ON HIV PATHOGENESIS AND TREATMENT, 2001, Buenos Aires. *Program and Abstracts of The First IAS Conference*, Buenos Aires : 2001, Abstract 7.
- SARASA-NACENTA, M. et al. Simultaneous determination of the HIV-protease inhibitors indinavir, amprenavir, ritonavir, saquinavir and nelfinavir in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, v. 757, p.325-332, 2001.
- SEMINARI, E. Efavirenz, nelfinavir and stavudine rescue combination therapy in HIV-1-positive patients heavily pretreated with nucleoside analogues and protease inhibitors. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome*, v.22, p.453-460, 1999.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 6.Ed., São Paulo: Editora Guanabara, 2002. p.1128-1131.
- SWANSTROM, R.; ERONA, J. Human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitors: therapeutic success and failures, suppression and resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 86, p.145-170, 2000.
- TOLEDO, L. *Histórico da AIDS*. Disponível em: <http://www.gapasjc.org.br/didatica/aids/tratamento.htm>. Acesso em: 10 out. 2004.
- TURNER, M. et al. Simultaneous of nine antiretroviral compounds in human plasma using liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, v. 784, p. 331-341, 2003.
- VASCO, C.R. *O que é HIV?*. Disponível em: <http://br.geocities.com/crvasco2001/webdoc1.htm>. Acesso em 10 out. 2004.
- VITÓRIA, M.. *OMS e UNAIDS divulgam dados sobre situação da epidemia de AIDS*. Disponível em: <http://www.hiv.org.br/>. Acesso em: 15 jul. 2004.
- ZOOK, S. E. et al. A concise synthesis of the HIV-protease inhibitor nelfinavir via an unusual tetrahydrofuran rearrangement. *Tetrahedron Letters*, v. 41, p. 7017-7021, 2000.