

## Artigo

## Maraviroque: Uma Inovação Terapêutica para o Tratamento da AIDS

de Miranda, A. S.; Avila, C. M.;\* da Silva, F. C.; Lopes, R. O.

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (2), 130-139. Data de publicação na Web: 05 de outubro de 2010

<http://www.uff.br/rvq>

### Maraviroc: A Therapeutic Innovation for the AIDS Management

**Abstract:** This paper briefly describes the development of maraviroc, the first drug of a new antiretroviral class: the CCR5 antagonists. This drug was approved by FDA for the treatment of AIDS in 2007.

**Keywords:** Maraviroc; AIDS; HIV; CCR5 antagonists.

### Resumo

Este trabalho descreve, brevemente, o processo de desenvolvimento do maraviroque, o primeiro fármaco de uma nova classe de antirretrovirais: os antagonistas de CCR5. Esse fármaco foi aprovado pela FDA em 2007 para utilização no tratamento da AIDS.

**Palavras-chave:** Maraviroque; AIDS; HIV; antagonistas de CCR5.

\* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), CCS, Cidade Universitária, Caixa Postal 68.006, CEP 21944-910 Rio de Janeiro, RJ.

✉ [carolina.avila@iqm.unicamp.br](mailto:carolina.avila@iqm.unicamp.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20100012](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100012)

## Maraviroque: Uma Inovação Terapêutica para o Tratamento da AIDS

Amanda S. de Miranda,<sup>a,b</sup> Carolina M. Avila,<sup>a,c,\*</sup> Fernanda C. da Silva,<sup>c,d</sup> Raquel de O. Lopes<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Cidade Universitária, Caixa Postal 68.006, CEP 21.944-910 Rio de Janeiro, RJ.

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21949-9000, RJ, Brasil.

<sup>c</sup> Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21949-000, RJ, Brasil.

<sup>d</sup> Laboratório de Farmacologia Bioquímica & Molecular, ICB, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Cidade Universitária, CEP 21.941-902, Rio de Janeiro, RJ.

\*[carolina.avila@iqm.unicamp.br](mailto:carolina.avila@iqm.unicamp.br)

*Recebido em 11 de setembro de 2009. Aceito para publicação em 05 de outubro de 2010*

1. Introdução
2. Mecanismo de ação e bases da descoberta
3. Etapas da descoberta
4. Estudos para avaliar a eficácia e segurança do novo fármaco
5. Maraviroque na terapia da AIDS
6. Uso do Maraviroque no Brasil
7. Considerações Finais

### 1. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS, do inglês *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) foi diagnosticada pela primeira vez em 1981. A AIDS foi responsável, somente em 2007, pela morte de cerca de 2 milhões de pessoas no mundo, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde. Estima-se que cerca de 33,4 milhões de pessoas vivam atualmente com o Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*).<sup>1</sup> No Brasil, a taxa de prevalência da infecção por HIV na população de 15 a 49 anos é de 0,6%, somente em 2006 foram registrados 32.628 novos casos de AIDS, representando uma taxa de incidência de 19,5 casos a cada 100 mil habitantes.<sup>1,2</sup>

Os agentes etiológicos da AIDS são o HIV do tipo 1 (HIV-1) e o HIV do tipo 2 (HIV-2). Enquanto o HIV-1 é responsável pela pandemia, a infecção pelo HIV-2 causa uma doença similar à infecção por HIV-1, porém menos agressiva e restrita à África Ocidental.<sup>3</sup>

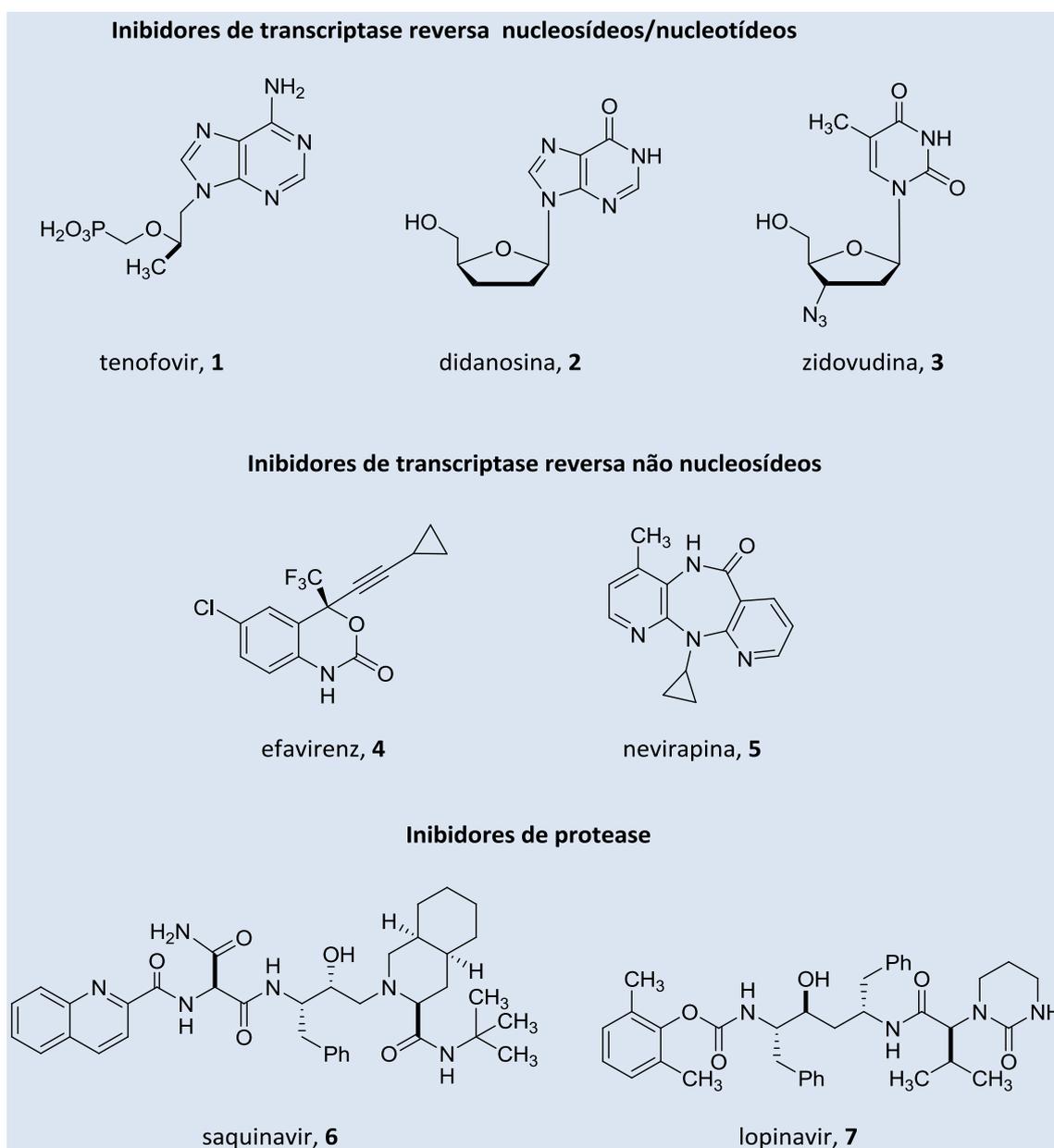
Atualmente, as terapias recomendadas para o tratamento da AIDS consistem em associações de fármacos antirretrovirais capazes de reduzir a carga viral, que corresponde à concentração de RNA viral no plasma, em níveis indetectáveis, resultando em melhoria para o paciente e aumento na expectativa de vida.<sup>4,5</sup> A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, do inglês *High Active Antiretroviral Therapy*) compreende a utilização de três ou mais antirretrovirais concomitantemente.<sup>6</sup> A estratégia de se utilizarem associações de medicamentos, conhecidas vulgarmente como “coquetéis”, baseia-se

em estudos realizados na década de 90, que mostraram que o HIV se replica rapidamente e possui uma meia vida plasmática de 48 horas. A determinação dessa meia vida curta evidenciou que interrupções da replicação do HIV diminuía drasticamente as concentrações do vírus no plasma enquanto que a rápida replicação levava o vírus a desenvolver rapidamente resistência aos fármacos, implicando a necessidade de se utilizarem as associações, com o objetivo de se alcançar maior eficácia e retardar o surgimento de resistência pelo vírus.<sup>6,7</sup>

Até recentemente, o arsenal de medicamentos antirretrovirais incluía fármacos pertencentes a três classes: a) inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos ou nucleotídeos (NRTIs/NtRTIs, do inglês *Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase*

*Inhibitors*); b) inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs, do inglês *Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*); c) inibidores de proteases (PIs, do inglês *Protease Inhibitors*), a exemplo da HIV-aspartil protease (Figura 1).<sup>8</sup>

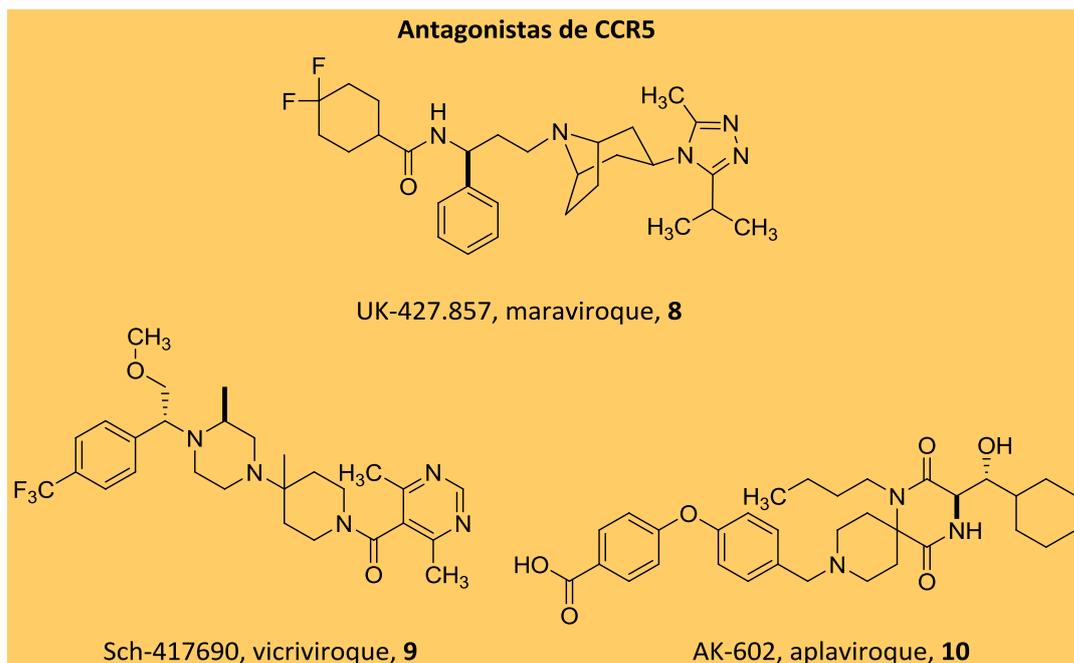
Nos últimos anos, entretanto, a necessidade de se buscar novas classes de antirretrovirais ficou mais evidente devido aos efeitos adversos causados pelos medicamentos existentes, à toxicidade severa observada em interações medicamentosas, à baixa adesão ao tratamento pelos pacientes e, sobretudo, à resistência do vírus.<sup>9,10</sup> O surgimento da resistência está relacionado a distintos fatores e varia entre as classes de antirretrovirais,<sup>9</sup> podendo ocorrer, inclusive, resistência cruzada,<sup>11</sup> e depende da eficácia da posologia e da adesão do paciente ao tratamento.<sup>9</sup>



**Figura 1.** Exemplos de antirretrovirais utilizados no tratamento da AIDS

Nesse contexto, moléculas capazes de atuar em novos alvos relacionados ao agente etiológico e à fisiopatologia da AIDS, e, portanto, não susceptíveis à resistência cruzada com os fármacos existentes, passaram a ser amplamente estudadas, propiciando o surgimento de novas classes de antirretrovirais. Em 2007, foi lançado no mercado farmacêutico o maraviroque (**8**, Figura 2), atuando através de novo mecanismo de ação e o primeiro antagonista de

receptores CCR5 (do inglês *Chemokine Co-Receptor 5*) a ser aprovado pelo órgão regulador norte-americano FDA (do inglês *Food and Drug Administration*). Com este mecanismo de ação inovador, os antagonistas de CCR5 (Figura 2) têm como alvo os receptores de quimiocina CCR5, presentes nos linfócitos T, as principais células do hospedeiro infectadas pelo HIV.<sup>12,13</sup>



**Figura 2.** Exemplos de substâncias antagonistas de CCR5: em uso na terapia da AIDS (**8**), em estudos clínicos de fase 2 e 3 em andamento (**9**) ou já concluídos ou interrompidos em virtude de efeitos hepatotóxicos (**10**).<sup>14,15</sup>

## 2. Mecanismo de Ação e Bases Racionais da Descoberta dos Antagonistas de CCR5

O receptor de quimiocinas CCR5 é um membro da família de receptores acoplados à proteína G, sendo expresso, majoritariamente, na superfície das células T e em monócitos em doenças inflamatórias crônico-degenerativas como artrite reumatoide, esclerose múltipla e AIDS. As quimiocinas exercem um papel chave na patogênese dessas doenças, induzindo o extravasamento de leucócitos e orientando a sua migração para sítios de lesão tecidual.<sup>16</sup>

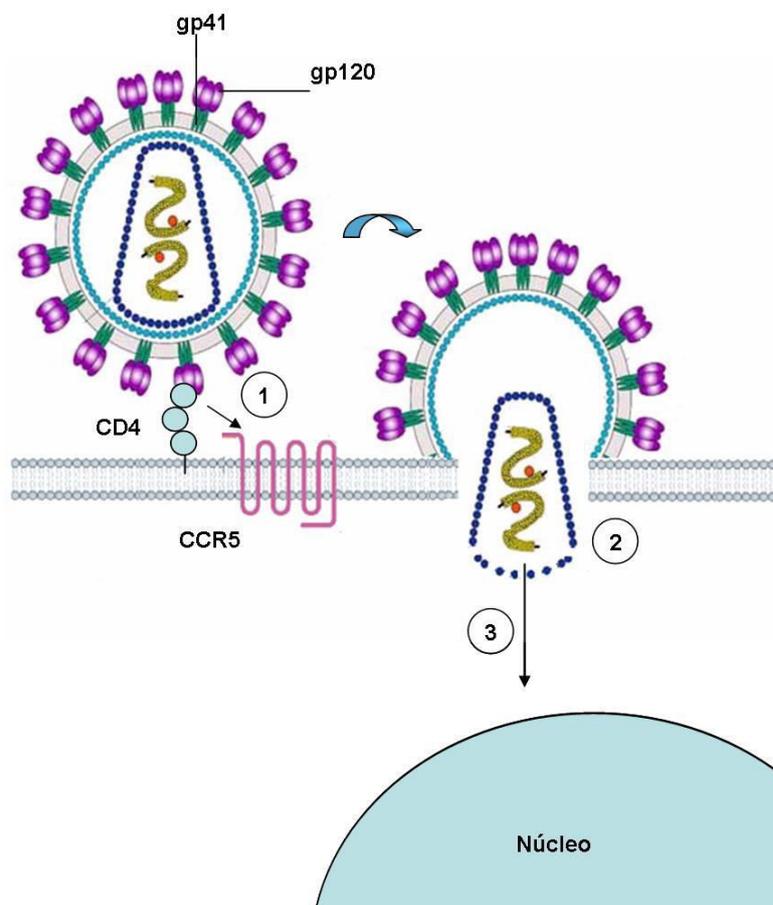
A internalização do HIV-1 nas células do hospedeiro é um processo multietapas que envolve uma cascata de interações moleculares entre glicoproteínas (proteínas que contêm carboidratos ligados covalentemente) do envelope viral com receptores e correceptores da superfície das células T. Uma das

etapas deste processo envolve a ligação da glicoproteína 120 (gp120) ao receptor CD4+ nos linfócitos T, induzindo uma mudança conformacional nesta glicoproteína que promove sua interação com um correceptor, necessária à liberação do genoma viral na célula do hospedeiro (Figura 3). Aproximadamente 12 correceptores são conhecidos, mas apenas dois participam do processo de internalização do HIV: CCR5 e CXCR4.<sup>17</sup> O vírus HIV que utiliza o correceptor CCR5 em seu ciclo viral é classificado como HIV-R5 em virtude deste tropismo para este receptor. Aquele que utiliza o correceptor CXCR4 é classificado como HIV-X4, e os não-seletivos são classificados como HIV-R5/X4.<sup>6</sup>

Desde a identificação do receptor de quimiocinas CCR5 como um correceptor ativo no processo de internalização do HIV-1 nas células T do hospedeiro, novos agentes com propriedades antivirais, capazes de se ligar a esse receptor, têm sido descritos na

literatura. Esses agentes compreendem anticorpos monoclonais e pequenas moléculas com atividade antirretroviral administradas por via oral, algumas em fase de estudos clínicos, mas ainda não aprovadas pela FDA para uso na terapia da AIDS, a exceção do maraviroque (MVC). A validação da inibição do processo de internalização do vírus HIV nas células do

hospedeiro como forma de intervenção terapêutica para o tratamento da AIDS, contudo, foi evidenciada originalmente em 2003 com o sucesso do enfuvirtide, um biofármaco de origem peptídica, utilizado por via parenteral, que interage com a glicoproteína viral gp41 impedindo a fusão do vírus às membranas das células do hospedeiro.<sup>18,19</sup>



**Figura 3.** Mecanismo de internalização do HIV-1 na célula do hospedeiro. **(1)** Inicialmente a glicoproteína gp120 se liga ao receptor CD4, o que promove sua ativação por mudança conformacional e induz à interação com o coreceptor CCR5. **(2)** Esta interação desencadeia a fusão do vírus à membrana celular e a entrada de seu RNA genômico na célula hospedeira. **(3)** O RNA genômico viral é transcrito em DNA pela transcriptase reversa, que se move para o núcleo via complexo de pré-integração e torna-se integrado à cromatina celular, iniciando a infecção crônica. (Figura de autoria própria).

Tendo o antagonismo de receptores CCR5 sido evidenciado como estratégia válida para o tratamento da infecção por HIV-1, as indústrias farmacêuticas (e.g. Pfizer, Takeda, Merck e Schering, entre outras) iniciaram uma autêntica *corrida* em busca de pequenas moléculas antirretrovirais ativas por via oral atuando por este novo mecanismo. Em 2007, a Pfizer lançou no mercado o maraviroque (Celsentri®), primeiro fármaco antagonista de CCR5, representando uma importante inovação terapêutica para o tratamento da AIDS. Para sua descoberta, aproximadamente 1000 compostos foram

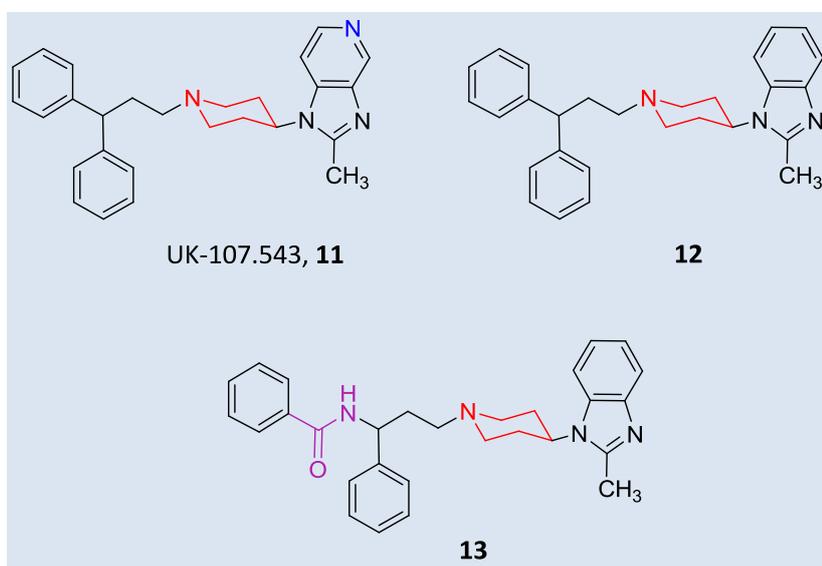
sintetizados em um processo que envolveu ensaios robotizados, previsão das propriedades farmacocinéticas e estudos de relação estrutura-atividade.

### 3. Etapas da Descoberta Racional do Maraviroque

O maraviroque (MVC, **8**, Figura 2) foi descoberto em um programa de pesquisas de química medicinal que visava a obtenção de ligantes de CCR5 com

atividade antiviral. A primeira etapa de sua descoberta foi a identificação de compostos-*hits* em ensaios de screening *maciço* robotizado (HTS, do Inglês *high-throughput screening*) de inibição da ligação do radioligante MIP-1 $\beta$  ao receptor CCR5.<sup>12</sup> Este processo, largamente empregado nos laboratórios de pesquisa de empresas farmacêuticas engajadas no desenvolvimento de novos fármacos, freqüentemente leva à identificação de grande número de compostos lipofílicos, com restritas propriedades de eficácia oral.<sup>21</sup> Para minimizar essa limitação, os compostos-*hits* identificados neste processo foram selecionados segundo os parâmetros de Lipinski (“Regra dos Cinco”)<sup>22</sup> e de seus coeficientes de partição (LogP), chegando-se a cinco

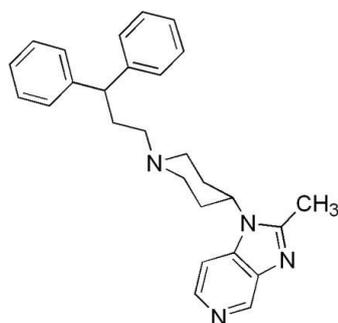
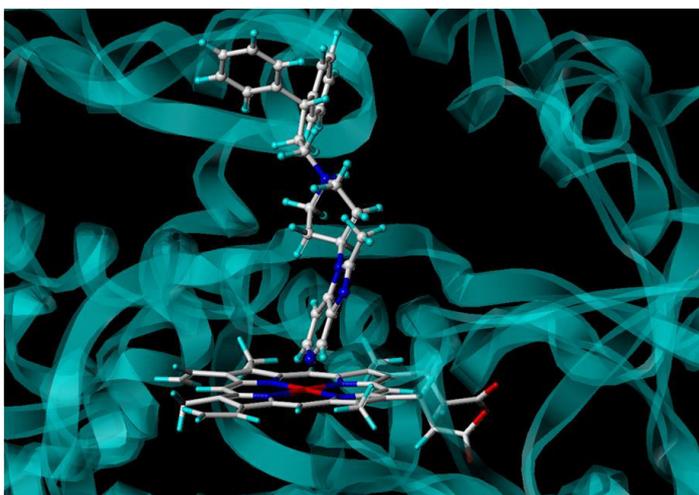
compostos, sendo que o derivado UK-107.543 (IC<sub>50</sub> = 0,4  $\mu$ M) (**11**, Figura 4) foi eleito para a etapa seguinte, visando sua otimização estrutural.<sup>20</sup> Apesar deste composto **11** ter se mostrado antagonista seletivo do receptor CCR5, também apresentou inibição da isoforma CYP2D6 do citocromo P450 (IC<sub>50</sub> = 40 nM). A inibição desta enzima útil no processo biooxidativo hepático pode causar alteração na concentração plasmática do fármaco e, conseqüentemente, provocar interações medicamentosas, reduzindo a segurança terapêutica de seu emprego, sobretudo quando objetiva-se um agente terapêutico capaz de ser empregado associado a outros medicamentos (coquetéis).



**Figura 4.** Estruturas dos primeiros compostos planejados como antagonistas de CCR5

Estudos de ancoramento molecular (*docking* molecular) com o composto UK-107.543 no sítio receptor do CYP2D6 indicaram que o nitrogênio

piridínico (**11**, Figura 4) se coordena com o ferro presente no sítio ativo da enzima e altera o seu potencial redox, provocando sua inibição (Figura 5).



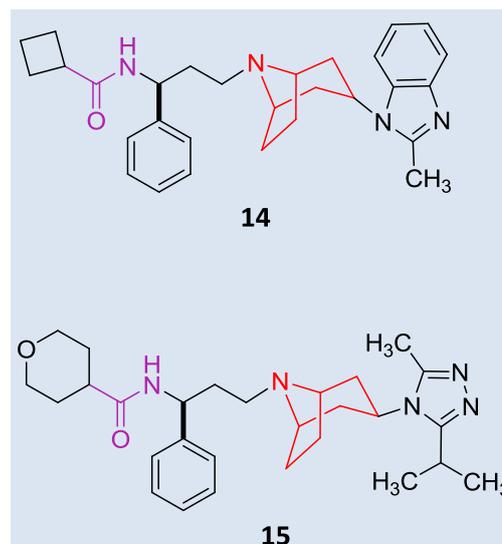
(UK-107.543, **11**)

**Figura 5.** Modo de interação do composto UK-107.543 no sítio ativo da CYP2D6 (código PDB 2F9Q). A estrutura

foi ancorada manualmente para ilustração; Fonte: PDB, Protein Data Bank

As modificações estruturais introduzidas em **11**, visando à otimização de suas propriedades farmacodinâmicas, compreenderam inicialmente a substituição, por aplicação da estratégia de biososterismo de anéis, da subunidade 2-metilimidazopiridina (Figura 4) por 2-metil-benzimidazol, levando ao derivado **12** (Figura 4). O composto **12** promoveu potente inibição da ligação do MIP-1 $\alpha$  ao receptor CCR5 ( $IC_{50}$  = 4 nM) e também a inibição da CYP2D6 em menor extensão quando comparado ao composto **11** ( $IC_{50}$  = 710 nM). Entretanto o composto **12** foi inativo como antiviral.<sup>20</sup> A determinação de suas propriedades lipofílicas evidenciou elevado coeficiente de partição, o que motivou a introdução da função amida, levando ao derivado **13** (Figura 4), que apresentou  $IC_{50}$  = 45 nM no ensaio de inibição da ligação de MIP-1 $\alpha$  ao receptor CCR5. Estes novos derivados ainda apresentavam efeitos inibidores sobre a CYP2D6, atribuídos por estudos de ancoramento molecular à interação por ligação de hidrogênio entre o átomo de nitrogênio piperidínico e o resíduo aspartato (ASP301) do sítio ativo do CYP2D6 (Figura 5), o que motivou a substituição do anel piperidínico (Figura 4) pelo anel tropânico de **14**, mais protegido estericamente (Figura 6). Após síntese e *screening* farmacológico desta nova classe de derivados tropânicos, chegou-se ao composto **14** (Figura 6), o qual apresentou excelente atividade antiviral ( $IC_{90}$  = 3 nM) e inibição da MIP-1 $\alpha$  ( $IC_{50}$  = 6 nM), sem nenhuma atividade inibitória ao nível da CYP2D6, confirmando que o átomo de nitrogênio piperidínico prevalece sobre os do sistema aromático benzimidazol no reconhecimento por esta isoforma de CYP.<sup>4,22</sup> O composto **14** apresentou ainda atividade inibitória sobre canal de potássio (HERG), com 99% de inibição em concentração 1  $\mu$ M, revelando precocemente potencial em provocar possíveis problemas cardíacos nos pacientes.<sup>3</sup> Este resultado levou à síntese de novas séries de compostos objetivando abolir estes possíveis efeitos adversos. Dentre as novas modificações estruturais realizadas, procedeu-se à substituição da subunidade 2-metil-benzimidazol (Figura 6) por outros núcleos heteroaromáticos de cinco membros, como os sistemas oxazol e triazol. Modificações na região da função amida também foram introduzidas, visto que estudos de metabolismo evidenciaram sua baixa estabilidade metabólica. A introdução de substituintes estericamente mais volumosos (*e.g.* morfolina **15**, Figura 6) aboliu os efeitos sobre o canal de potássio em concentração 300 nM e, finalmente, quando introduziu-se um substituinte fenila próximo à amida nestes derivados tropânicos verificou-se que

o composto **8** (maraviroque) foi um dos mais ativos no ensaio de inibição da ligação de MIP-1 $\alpha$  ao receptor CCR5 ( $IC_{90}$  13,7 nM), apresentando ainda boas propriedades farmacocinéticas. O maraviroque foi aprovado pela FDA para uso clínico, em 2007, representando uma autêntica inovação terapêutica por exercer sua ação antiviral por um novo mecanismo de ação: o antagonismo de receptores CCR5<sup>20, 21, 23</sup>.



**Figura 6.** Estruturas representativas das novas séries de derivados tropânicos com atividade antiviral e desprovidos de atividade inibitória sobre CYP2D6

#### 4. Estudos para Avaliar a Eficácia e a Segurança do Novo Fármaco

Nos testes pré-clínicos, o maraviroque (MVC) apresentou inibição de 90% ( $IC_{90}$ ) dos vírus HIV-1 sem ou com mutação (pacientes tratados anteriormente com outros fármacos) na concentração de 13,7 nM ( $IC_{90}$ ), mostrando assim um potente inibidor do HIV-1, além de indicar possível eficácia no tratamento de pacientes resistentes aos antirretrovirais disponíveis no mercado. Não apresentou função antagônica na atividade antirretroviral quando em combinação com outros agentes (lamivudina- NRTI, efavirenz – NRTI, indinavir – PI, enfuvirtide – fusão, dentre outros) e não teve qualquer atividade significativa na função imune humana.<sup>21</sup>

Nos estudos de fases 1 e 2, para avaliar a eficácia e segurança, foi demonstrado que o MVC foi bem tolerado em doses  $\geq$  300 mg duas vezes ao dia e que 10 dias em monoterapia resultaram em reduções

significativas da carga viral. A maioria dos efeitos adversos (náusea, rinite, vertigem, dor de cabeça) foi moderada e em muitos casos semelhantes aos do placebo. A hipotensão postural foi dose limitante, evidenciando-se apenas em doses superiores a 600 mg.<sup>24,25</sup>

Os estudos de fases 2b/3 envolveram pacientes tratados anteriormente com três classes de fármacos antirretrovirais ou infectados por vírus resistentes, sendo-lhes administradas doses de 300 mg em combinação com outros antirretrovirais ("terapêutica de suporte otimizada" - TSO) com base no histórico de tratamento com antirretrovirais e em teste de resistência a fármacos de cada paciente. Após 24 semanas de tratamento, as cargas virais foram reduzidas em 99% nos doentes em que o MVC foi adicionado à terapêutica de suporte otimizada, em comparação com o índice de 90% nos doentes em que o placebo foi adicionado à terapêutica. O MVC resultou em supressão significativamente maior de HIV-1 e em maior aumento na contagem de células CD4+ em 48 semanas, mostrando que pode ser

alcançada maior eficácia a longo prazo através do bloqueio de uma proteína do hospedeiro, em vez de um alvo viral, com uma pequena molécula antagonista do correceptor CCR5 administrada oralmente. Somando-se a isto, a inclusão do maraviroque em um novo regime de tratamento parece não aumentar a frequência de eventos adversos.<sup>26,27</sup>

Na fase 3, também foi comparado o tratamento com MVC versus tratamento com efavirenz uma ou duas vezes ao dia, em pacientes infectados com HIV-R5 sem tratamento prévio, ambos em combinação com zidovudina/lamivudina. O MVC não se mostrou superior ao efavirenz neste modelo combinatório, por não alcançar critérios de potência, durabilidade e conveniência que são requeridos para regimes de primeira linha em análise prospectiva, não sendo então indicado para o uso clínico em pacientes infectados nunca tratados anteriormente.<sup>28</sup>

A tabela 1 ilustra os parâmetros farmacocinéticos determinados para o maraviroque.

**Tabela 1.** Farmacocinética do maraviroque. Fonte: referências 21, 25, 29, 30 e 31

Parâmetros	Maraviroque
Biodisponibilidade*	33% <sup>29</sup>
Ligação a proteínas plasmáticas <sup>(2)</sup>	75,5 % albumina e $\alpha$ -1 glicoproteína ácida <sup>21,29</sup>
Concentração máxima <sup>(2)</sup>	266 ng/mL <sup>29</sup>
Volume de distribuição <sup>(1)</sup>	194 L <sup>30</sup>
Área sob a curva <sub>0-12</sub> <sup>(2)</sup>	1513 ng·h/mL; alimento reduz AUC <sup>‡</sup> em 49.2% <sup>25,29</sup>
Eliminação t <sub>1/2</sub> <sup>‡(2)</sup>	15,9-22,9 horas <sup>25</sup>
Metabolismo <sup>(1)</sup>	Via isoenzima CYP3A4 a metabólitos inativos através de mono-oxidação, hidroxilação, e N-dealquilação <sup>29-31</sup>
Excreção (fármaco intacto e metabólitos) <sup>(1)</sup>	Renal (19.6%), fecal (76.4%) <sup>31</sup>

\* Projetado a partir de dados de pacientes saudáveis que receberam uma dose de 100 mg .

(1) Baseados em dados de grupos controles saudáveis.

(2) Baseado em dados de pacientes infectados com HIV-1.

‡ t<sub>1/2</sub> – tempo de meia vida - tempo necessário para que a concentração plasmática do maraviroque seja reduzida pela metade; AUC (do inglês: *area under curve*) – área sob a curva ou extensão da absorção, parâmetro farmacocinético utilizado para determinar a quantidade de fármaco na circulação sanguínea após a administração de uma única dose.

## 5. Maraviroque na Terapia da AIDS

O maraviroque é utilizado em associação com outros fármacos e se apresenta como uma alternativa terapêutica importante para pacientes com infecções por vírus resistentes a múltiplas classes de

antirretrovirais, uma vez que, em virtude de seu mecanismo de ação, esse fármaco não apresenta resistência cruzada com outros antirretrovirais. Além disso, o maraviroque foi bem tolerado nos ensaios clínicos e possui esquemas de administração convenientes, o que pode facilitar a adesão dos pacientes ao tratamento.<sup>13</sup>

Em contrapartida, esse fármaco é eficaz apenas no tratamento de infecções por vírus HIV com tropismo para CCR5, sendo assim aconselhável a realização de ensaios para determinação do tropismo viral antes de se incluir o maraviroque na terapia, uma vez que mais de 50% dos pacientes que já realizaram tratamento com antirretrovirais podem estar infectados por vírus com tropismo para CXCR4.<sup>13</sup> Além disso, a ausência de evidências de superioridade do maraviroque em relação ao efavirenz,<sup>28</sup> bem como de informações sobre segurança do fármaco a longo prazo faz com que o uso do maraviroque não seja recomendado para o tratamento de pacientes menores de 16 anos, gestantes e adultos não tratados com antirretrovirais anteriormente,<sup>13</sup> sendo o uso desse fármaco, portanto, restrito a pacientes adultos infectados por vírus HIV resistentes.

## 6. Uso do Maraviroque no Brasil

No Brasil o maraviroque (Celsentri®) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em setembro de 2007. A Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) anunciou em 2008 a disponibilidade no Brasil do teste de determinação do tropismo viral, que identifica portadores do HIV com afinidade pelo correceptor CCR5.

Este medicamento já está disponível na Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (Rua Moncorvo Filho, 90 - Centro, Rio de Janeiro - RJ, 20211340) para o tratamento de pacientes infectados por vírus resistentes a medicamentos utilizados nas associações de antirretrovirais, embora não esteja presente na lista de consenso terapêutico do programa HIV/AIDS.<sup>2</sup>

## 7. Considerações Finais

Mais do que um novo antirretroviral para o tratamento da AIDS, o maraviroque pode ser considerado uma inovação. Sua descoberta mostrou ser possível a intervenção terapêutica na infecção por HIV através de um novo alvo: os receptores CCR5. Do ponto de vista clínico, um fármaco para o tratamento da AIDS com um novo mecanismo de ação representa uma alternativa terapêutica importante num contexto em que é frequente o surgimento de resistência aos medicamentos em uso.

Atualmente outros antagonistas de CCR5 estão sendo estudados e um deles, o vicriviroque (9, figura 2), já se encontra em ensaios clínicos de fase 3.<sup>6</sup> Além de seu potencial para utilização como antirretroviral,

antagonistas de CCR5 também têm sido estudados como potenciais agentes terapêuticos para o tratamento de outras doenças, como câncer, artrite reumatoide e miocardites autoimunes. Entretanto, a eficácia e a toxicidade do uso crônico dos antagonistas de CCR5 ainda não estão estabelecidas e não se sabe os efeitos adversos que o antagonismo das funções fisiológicas de CCR5 poderá causar a longo prazo.<sup>6</sup>

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao professor Eliezer J. Barreiro pelas valiosas sugestões que em muito contribuíram para o aprimoramento deste trabalho, e às agências de fomento CAPES e CNPQ pelo apoio financeiro através da concessão de bolsas de mestrado.

Este artigo é dedicado à memória do Prof. Dr. Octávio Augusto Ceva Antunes (IQ-UFRJ).

## Referências Bibliográficas

- 1 Sítio da Organização Mundial da Saúde. Disponível em <http://www.who.int/hiv/en/>. Acesso em: 04 outubro 2010.
- 2 Sítio do Departamento de DST e AIDS do Ministério da Saúde. Disponível em <http://www.aids.gov.br>. Acesso em: 27 julho 2010.
- 3 Lewthwaite, P.; Wilkins, E. *Medicine* **2009**, *37*, 333. [CrossRef]
- 4 Qian, K.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 369. [CrossRef] [PubMed]
- 5 Barbaro, G.; Scozzafava, A.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C.T. *Curr. Pharm. Des.* **2005**, *11*, 1805. [CrossRef] [PubMed]
- 6 Dhami, H.; Fritz, C. E.; Gankin, B.; Pa, S.H.; Yi, W.; Seya, M. J.; Raffa, R. B.; Nagar, S. J. *Clin. Pharm Ther.* **2009**, *34*, 147. [CrossRef] [PubMed]
- 7 Greene, W. C.; Debyser, Z; Ikeda, Y.; Freed, E. O.; Stephens, E.; Yonemoto, W.; Buckheit, R. W.; Esté, J. A.; Cihlar, T. *Antiviral Res.* **2008**, *80*, 251. [CrossRef] [PubMed]
- 8 Kim, H. H.; Daar, E. S. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **2009**, *6*, 55. [CrossRef] [PubMed]
- 9 Gardner, M. E.; Burman, W. J.; Steiner, J. F.; Anderson, P. L.; Bangsberg, D. R. *AIDS* **2009**, *23*, 1035. [CrossRef] [PubMed]
- 10 Kozal, M. J. *Clin. Microbiol. Infect.* **2009**, *15*, 69.

[CrossRef] [PubMed]

<sup>11</sup> Zuckerman, M.; Pillay, D. *Medicine* **2007**, *36*, 172.

[CrossRef]

<sup>12</sup> Delpech, V.; Gahagan, J. *Medicine* **2009**, *37*, 317.

[CrossRef]

<sup>13</sup> Yost, R.; Pasquale, T. R.; Sahloff, E. G. *Am J Health-Syst Pharm.* **2009**, *66*, 715. [CrossRef] [PubMed]

<sup>14</sup> Sítio do U. S. National Institutes of Health. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>

<sup>15</sup> Nichols, W.G.; Steel, H. M.; Bonny, T.; Adkison, K.; Curtis, L.; Millard, J.; Kabeya, K.; Clumeck, N. *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**, *52*, 858. [CrossRef]

<sup>16</sup> Bruhl, H.; Cihak, J.; Stangassinger, M.; Schlondorff, D.; Mack, M. *J. Immunol.* **2001**, *166*, 2420. [PubMed]

<sup>17</sup> Mojtahedi, Z. *HIV Clin. Trials* **2007**, *7*, 215. [CrossRef] [PubMed]

<sup>18</sup> Kuritzkes, D.; Kar, S.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 15. [CrossRef]

<sup>19</sup> Lieberman-Blum, S. S.; Fung, H. B.; Bandres, J. C. *Clin. Ther.* **2008**, *30*, 1228. [CrossRef] [PubMed]

<sup>20</sup> King, F.; Lawton, G. *Progress in Medicinal Chemistry*, Volume 43; 1st ed: Elsevier Science, **2005**.

<sup>21</sup> 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. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4721. [CrossRef] [PubMed]

<sup>22</sup> Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Del. Rev.* **1997**, *23*, 3. [CrossRef]

<sup>23</sup> Blakeney, J. S.; Reid, R. C.; Le, G. T.; Fairlie, D. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2960. [CrossRef] [PubMed]

<sup>24</sup> Levin, J. *3rd International AIDS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment* **2005**. [Link]

<sup>25</sup> Fätkenheuer, G.; Pozniak, A. L.; Johnson, M. A.; Plettenberg, A.; Staszewski, S.; Hoepelman, A. I. M.; Saag, M. S.; Goebel, F. D.; Rockstroh, J. K.; Dezube, B. J.; Jenkins, T. M.; Medhurst, C.; Sullivan, J. F.; Ridgway, C.; Abel, S.; James, I. T.; Youle, M.; Ryst, E. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 1170. [CrossRef] [PubMed]

<sup>26</sup> Lalezari, J. Goodrich, J. DeJesus E. Lampiris, H. Gulick, R. Saag, M. Ridgway, C. McHale, M. Ryst, E. Mayer, H. *Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* **2007**. Session 33, paper 104bLB. [Link]

<sup>27</sup> Nelson, M. Fätkenheuer, G. Konourina, I. Lazzarin, A. Clumeck, N. Horban, A. Tawadrous, M. Sullivan, J. Mayer, H. Ryst, E. *Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* **2007**. Session 33 paper 104aLB. [Link]

<sup>28</sup> Vandekerckhove, L.; Verhofstede, C.; Vogelaers, D. *J Antimicrob. Chemoter.* **2009**, *63*, 1087. [CrossRef] [PubMed]

<sup>29</sup> Selzentry [package insert]. New York, NY: Pfizer Inc; **2007**. [Link]

<sup>30</sup> Initial U.S. Approval: **2007**. *Selzentry (maraviroc) label*. [Link]

<sup>31</sup> Walker, D.K.; Abel, S.; Comby, P.; Muirhead, G. J.; Nedderman, A. N. R.; Smith, D. A. *Drug Metab Dispos.* **2005**, *33*, 587. [CrossRef] [PubMed]