



EDITORIAL

AZT

A DROGA QUE MUDOU A AIDS

CARLOS ALBERTO MORAIS DE SA¹, ROSÂNGELA SOUZA KALLI²

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi identificada em 1981 nos EUA¹ como enfermidade fatal, que a curto prazo devastava o sistema imune do indivíduo, causando o aparecimento de múltiplas infecções oportunistas e alguns tumores malignos, raros na época, como o sarcoma de Kaposi e o linfoma cerebral. Somente em 1983² é que o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) foi apresentado como o agente infeccioso causador da AIDS. Iniciaram-se então intensos esforços de pesquisa para encontrar um medicamento antiviral que fosse específico para o tratamento desta síndrome fatal.

Estes esforços desembocaram numa velha droga que tinha sido sintetizada em 1964³ e abandonada por haver fracassado na luta contra o câncer. O medicamento abandonado chamava-se AZT, azidotimidina ou zidovudina, obtido pela falsificação química do açúcar da timidina ao inserir um grupo nitrogenado, chamado azido, no lugar de uma hidroxila.

Somente uma década mais tarde é que surgiram os primeiros indícios da atividade antiviral do AZT quando se constatou sua capacidade de inibir a multiplicação do vírus da leucemia Friend⁴. Tal fato

estimulou em 1985 a se testar *in vitro* a ação do AZT sobre o HIV-1, descobrindo-se que causava inibição da infectividade e dos efeitos citopáticos do vírus⁵. Imediatamente, em julho de 1985, iniciou-se um estudo piloto em fase I em que se pôde constatar que 15 dos 19 pacientes tratados com AZT aumentaram a contagem dos linfócitos facilitadores ou indutores da resposta imune, também chamados de CD₄, células-alvo da destruição do HIV⁶. Em 1986, a empresa farmacêutica proprietária do AZT (GlaxoWellcome) iniciou um grande estudo multicêntrico controlado randomizado com controle placebo⁷ em que 282 indivíduos tomavam diariamente 1.500mg de zidovudina. O estudo terminou antes do esperado, com média de tratamento de 127 dias, por haver sido observada redução significativa da mortalidade entre os tratados (1 contra 19 mortes no grupo placebo), além de redução na gravidade, diminuição na frequência das infecções oportunistas e melhora do estado clínico com elevação do índice de Karnofsky. Observou-se também toxicidade importante, com o aparecimento de anemia grave em alguns pacientes.

Estes resultados positivos repercutiram favoravelmente no órgão do governo americano responsável pelo controle da administração de drogas e dos alimentos (FDA) que aprovou o AZT em 1987 como o primeiro medicamento anti-retroviral recomendado no tratamento da AIDS⁸.

O ano de 1987 é, portanto, um ano histórico para a AIDS. Encerra-

se a era da AIDS intratável e rapidamente fatal, e inicia-se a era da doença tratável, clinicamente controlável e de curso crônico.

Nos dez anos que se seguiram, o AZT reinou como a substância mais ativa e facilmente disponível entre os anti-retrovirais que surgiram. No entanto, havia problemas. Alguns pacientes apresentavam anemia grave, neutropenia importante, cefaléia e náuseas. Após nove meses de uso do medicamento, alguns pacientes desenvolviam resistência viral, desaparecendo a ação terapêutica. Não obstante, é importante ressaltar que uma parcela significativa dos doentes se beneficiou do tratamento, com sensível melhora na qualidade e no prolongamento do tempo de vida. Surgiram os sobreviventes de longa duração, e muitos doentes de AIDS ainda hoje estão vivos.

Com o advento da combinação de drogas no tratamento da AIDS ("era do coquetel"), a partir de meados de 1995, o AZT adquire nova dimensão⁹⁻¹². Problemas como o aparecimento de resistência passaram a ser contornados por meio de combinações com drogas como 3TC ou DDI. A supressão viral limitada e incompleta foi superada pela adição de inibidores de protease que chegam a reduzir a carga viral em até mil vezes, podendo ocorrer em algumas circunstâncias o desaparecimento completo do HIV da circulação. No que concerne a anemia causada pelo AZT surgiu a alternativa de substituição na combinação pelo D4T. Reacenderam-se as esperanças de cura ou controle sobre formas de AIDS avançadas.

1 - Professor Titular de Clínica Médica da UNI-RIO e Responsável pelo Programa de Pesquisa em AIDS do Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle - UNI-RIO

2 - Pesquisadora/Psicóloga do Programa em AIDS do Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle - UNI-RIO

A AIDS
foi identificada
em 1981 nos EUA
como enfermidade
fatal.

O AZT novamente está presente neste momento histórico de supressão da replicação viral, possibilidade de erradicação do HIV da circulação e controle terapêutico sobre o processo de avanço clínico da AIDS. Diminuem as complicações oportunistas, melhora a qualidade de vida e aumenta significativamente a sobrevivência dos pacientes com a instituição do esquema duplo ou triplice.

Nesse final de século, quando as previsões dos últimos 50 anos para a Medicina, como a cura do câncer, o controle do envelhecimento e de doenças degenerativas e a erradicação das doenças transmissíveis, não ocorreram, o AZT se destaca como um medicamento histórico, que transformou uma doença mortal em tratável e aventou a possibilidade de se alcançar, no próximo milênio, a cura ou o controle medicamentoso da maioria das doenças virais que afligem a humanidade.

RESUMO

O AZT como droga anticâncer foi usado uma década mais tarde como antiviral, sendo capaz de inibir a multiplicação do vírus da leucemia Friend. Em 1985, descobriu-se que

causava inibição da infectividade e dos efeitos citopáticos do HIV 1. Em 1987, o FDA aprovou o AZT como a substância mais ativa e facilmente disponível entre os anti-retrovirais, que, no entanto, tinha atividade limitada e toxicidade importante, como anemia, neutropenia, cefaléia e náuseas, além do aparecimento de resistência em um período de nove meses. A partir de 1995 surge uma combinação ("coquetel") no tratamento da AIDS. Problemas como a resistência passaram a ser contornados com a combinação de anti-retrovirais, que chegam a reduzir a carga viral em até mil vezes, podendo ocorrer o desaparecimento completo do HIV na circulação. O AZT transformou uma doença aguda mortal em tratável crônica e mostrou a possibilidade de se alcançar o controle medicamentoso de doenças virais. "AIDS mata" foi substituído por "AIDS tem tratamento".

Unitermos: AZT, zidovudina, azidotimidina.

ABSTRACT

AZT (zidovudine, azidothymidine) first synthesized as an anticancer drug was used a decade later as an antiviral agent that inhibited replication of the Friend leukemia virus. In 1985, it has been described the capacity of zidovudine to inhibit the infectivity and the cytopathic effects of HIV-1. In 1987, AZT became the first antiretroviral agent approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for treatment of HIV infection. Despite the intense efforts to develop long-lasting effective therapies for HIV-1 infection, AZT has only limited activity, substantial toxicity, mainly anemia, neutropenia, headache and nausea and the emergence of resistance 9 months later. Notwithstanding, AZT turned a fatal disease into a chronic, clinically controlled infection. AIDS kills has been replaced by AIDS has treatment. The advent of combination therapy ("the era of cocktail") provided a new dimension to AZT, delayed the emergence of resistance and can eradicate HIV out of the blood.

Key words: AZT, zidovudine, azidothymidine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FISCHL, M.A. - An introduction to clinical spectrum of AIDS. In: BROWDER, S., MERIGAN, T.C. Jr, BOLOGNESI, D. - *Textbook of AIDS Medicine*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994. p.149.
2. BARRE-SINOSSI, F. et al. - Isolation of a T. Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220:868, 1983.
3. HORWITZ, J.P. et al. - Nucleosides 5. The monomesylates of 1-(2' deoxy-β-D Lyxofuranosyl) Thymine. *J. Org. Chem.*, 29:2076, 1964.
4. OSTERTAG, W. et al. - Induction of endogenous virus and of thymidine kinase by bromodeoxyuridine in all cultures transformed by Friend virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 71:4980, 1974.
5. MITSUYA, H. et al. - 3' Azido - 3' deoxythymidine: an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy - associated virus in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 82:7096, 1985.
6. YARCHOAN, R. et al. - Administration of 3' - azido - 3' - deoxythymidine, an inhibitor of HTLV - III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS - related complex. *Lancet*, 1:575, 1986.
7. FISCHL, M.A. et al. - The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.*, 317:185, 1987.
8. NGUYEN, B.Y. & YARCHOAN, R. - Anti-HIV drugs. In: CHABNER, B.A. & LONGO, D.L. - *Cancer chemotherapy and biotherapy*. 2ª ed., Lippincott - Raven, Philadelphia, 1996. p.493.
9. HAMMER, S. et al. - Nucleoside monotherapy versus combination therapy in HIV-infected adults: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in persons with CD4 cell counts 200-500/mm³. 35th ICAAC, San Francisco, USA, 17-20 September, 1995.
10. KATZENSTEIN, D. et al. - Plasma virion RNA in response to early antiretroviral drug therapy in ACTG 175. Do changes in virus load parallel clinical and immunologic outcomes. 35th ICAAC, San Francisco, USA 17-20 September, 1995.
11. YENI, P. - International Coordinating Committee. Preliminary results of the European/Australian Delta trial based on data up to 31 May, 1995. 5th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Copenhagen, Denmark, 26-29 September, 1995.
12. MASCOLINI, M.A. - Lisbon traviata. Are clinicians ready to sing addio to monotherapy and libiano to combinations? *J. Intl. Ass. Phys. AIDS Care*, 1 (8):10, 1995.