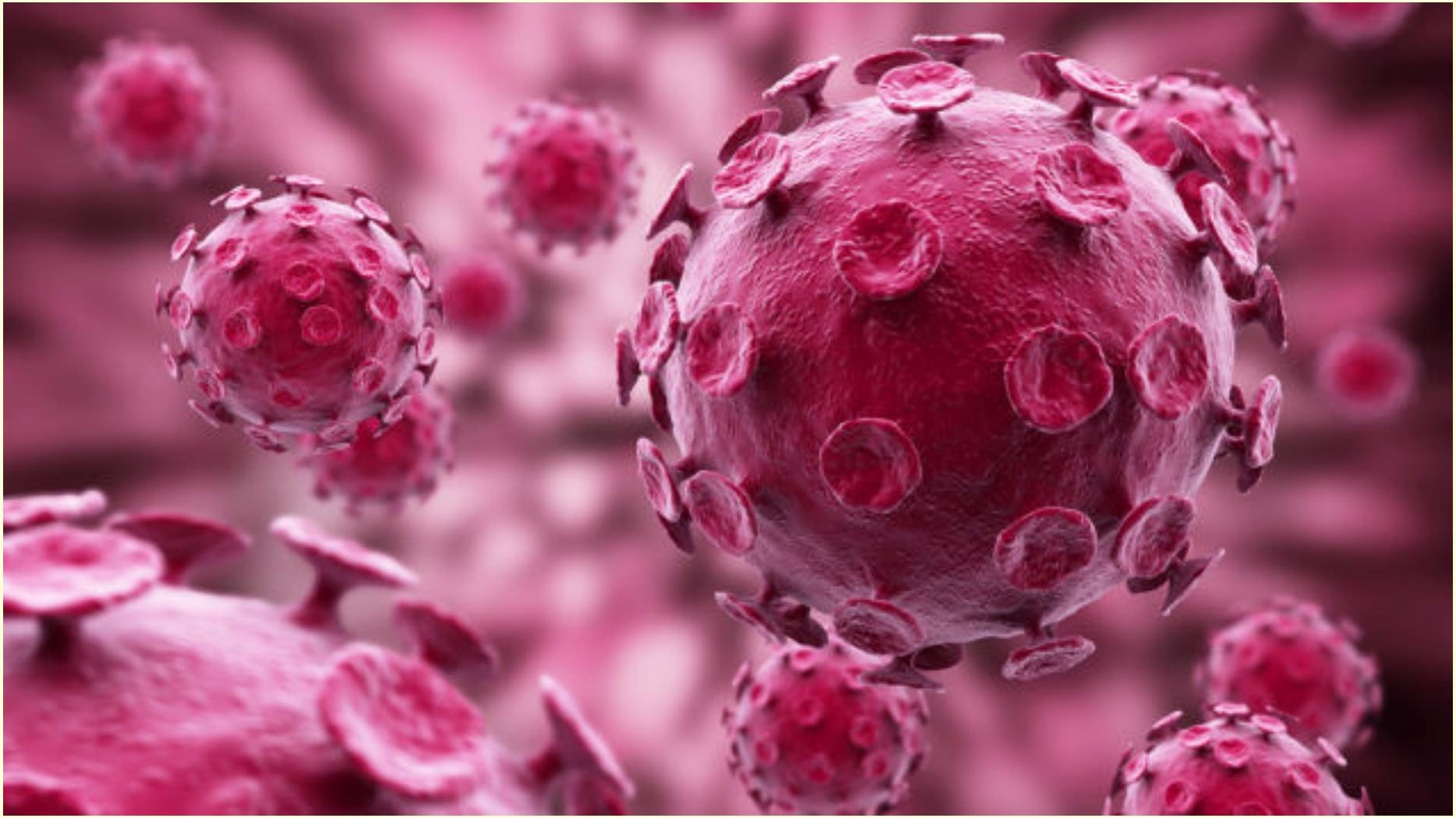
Agentes Antivirais



Profa. Dra. Michele M. de Castro
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Roteiro Aula

- Ciclo de vida viral na célula hospedeira: intervenção farmacológica
- Vírus da imunodeficiência humana (HIV): retrovírus

Mecanismo de Ação <u>ANTIRRETROVIRAIS</u>

I- Inibidores de fusão

II- Inibidores nucleosídeos/nucleotídeos transcriptase reversa

III- Inibidores não nucleosídeos transcriptase reversa

IV- Inibidores da integrase viral

V- Inibidores protease do HIV

Mecanismo de Ação <u>ANTIVIRAIS</u> (não retrovirais)

I- Inibidores da DNA-polimerase viral (anti-herpesvírus)

II- Inibidores desnudamento e liberação viral (anti-influenza)

Informações gerais

- Conhecimento da biologia dos vírus e infecções auxiliou no desenvolvimento de novas drogas

-**1990**: apenas 5 drogas antivirais – hoje temos mais 100

- **Importante:** a maioria dos antivirais atua apenas em vírus em replicação e vírus latentes não são afetados

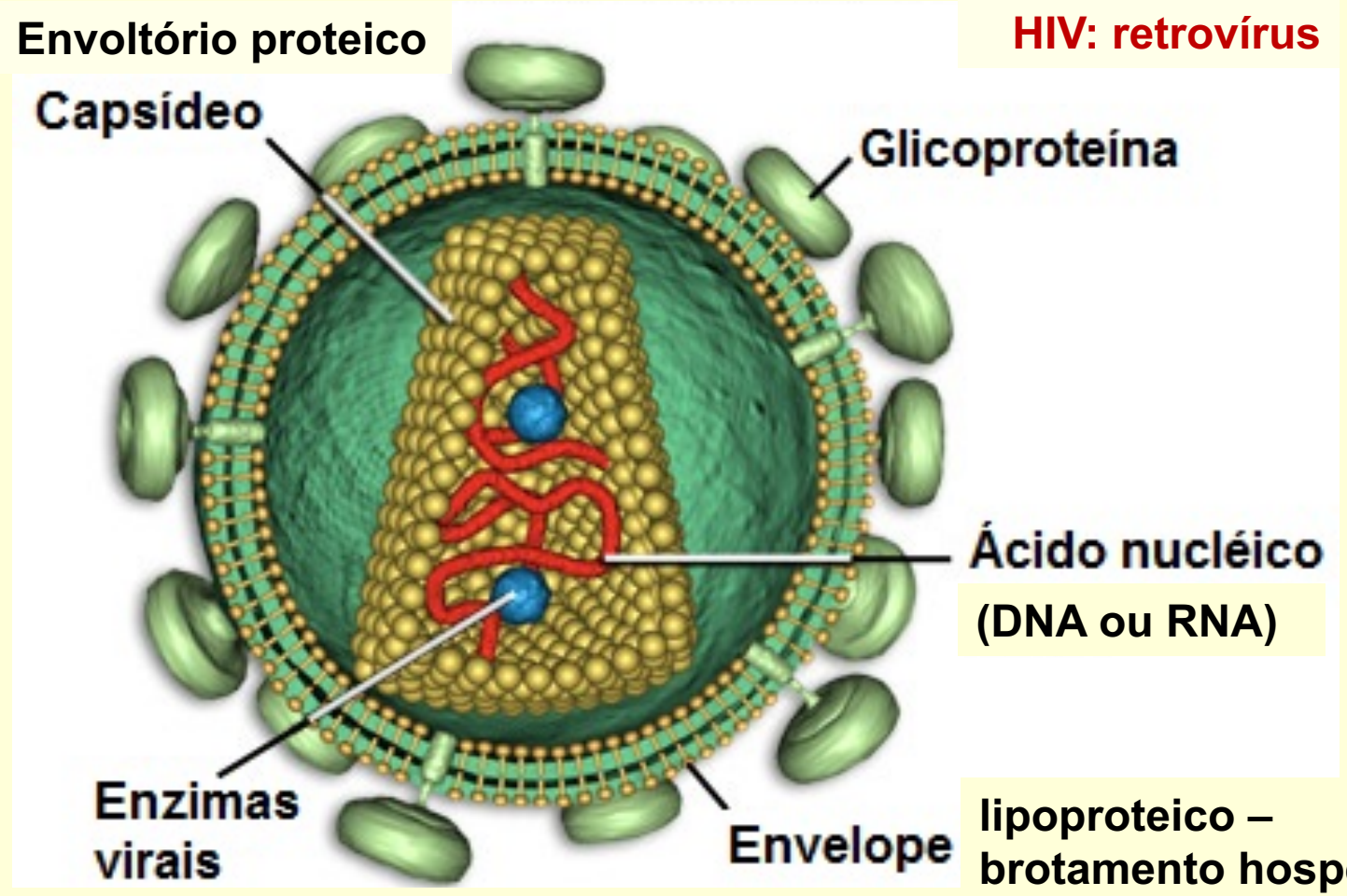
- **Maiores problemas:** Poucas pessoas beneficiadas – problemas socioeconômicos (países de baixa renda)

- Resistência e adesão: efeitos colaterais

- **Medidas saúde publica e vacinas profiláticas são preferidas**

Constituintes da partícula viral

- Parasitas intracelulares obrigatórios
- Usam a maquinaria metabólica da célula do hospedeiro



1899 – PAUL EHRLICH

Paul Ehrlich 1854-1915

- **Princípios básicos quimioterapia e TOXICIDADE SELETIVA**

Substâncias químicas planejadas para serem tóxicas para patógenos e inócuas ao hospedeiro

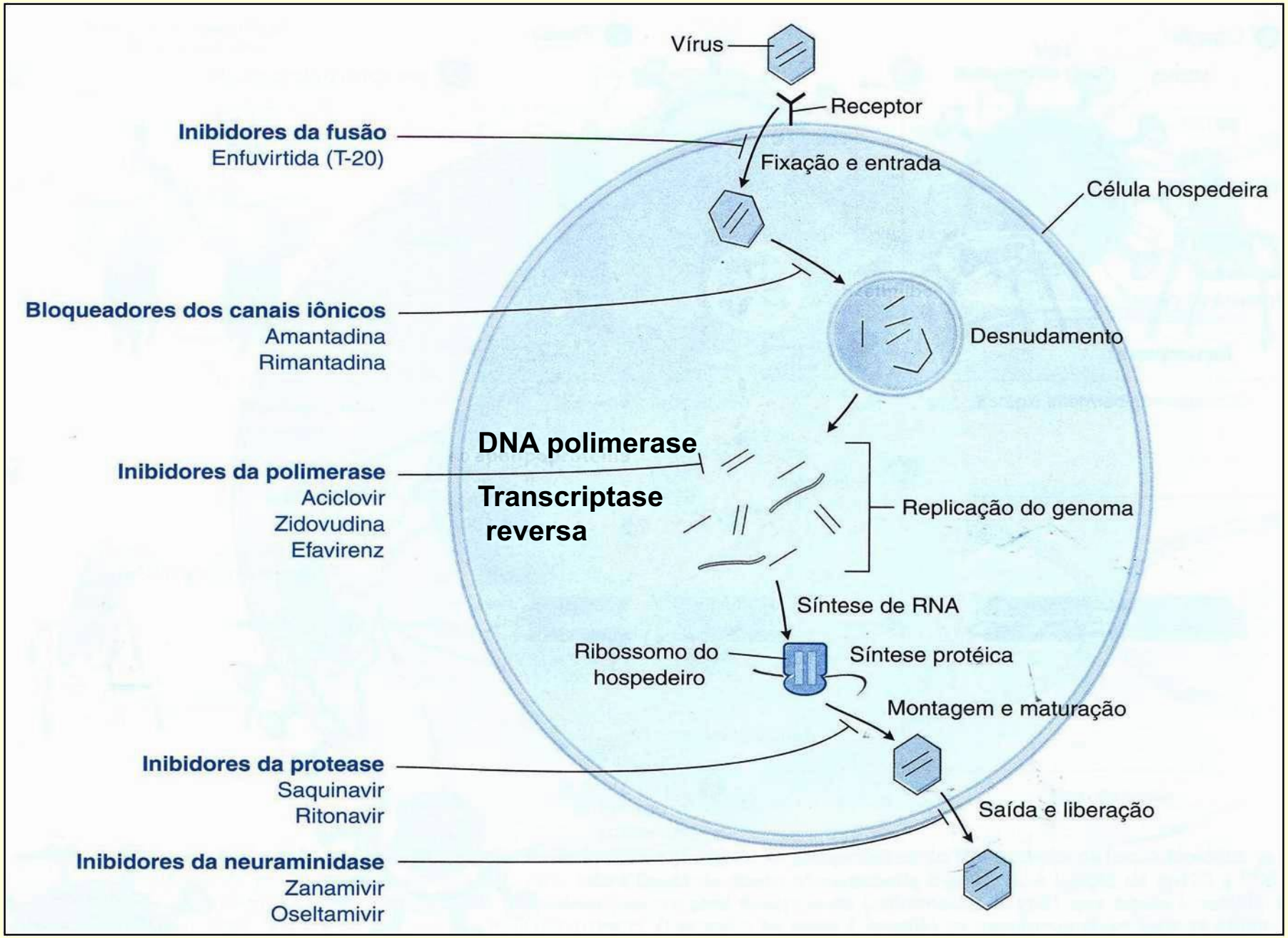
ÍNDICE TERAPÊUTICO

dose letal/dose efetiva

Vírus parasita intracelular obrigatório e toxicidade seletiva

(diminui o número de alvos potenciais para fármacos)

Intervenção Farmacológica Geral



Antivirais RETROVIRAIS

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV): lentivírus

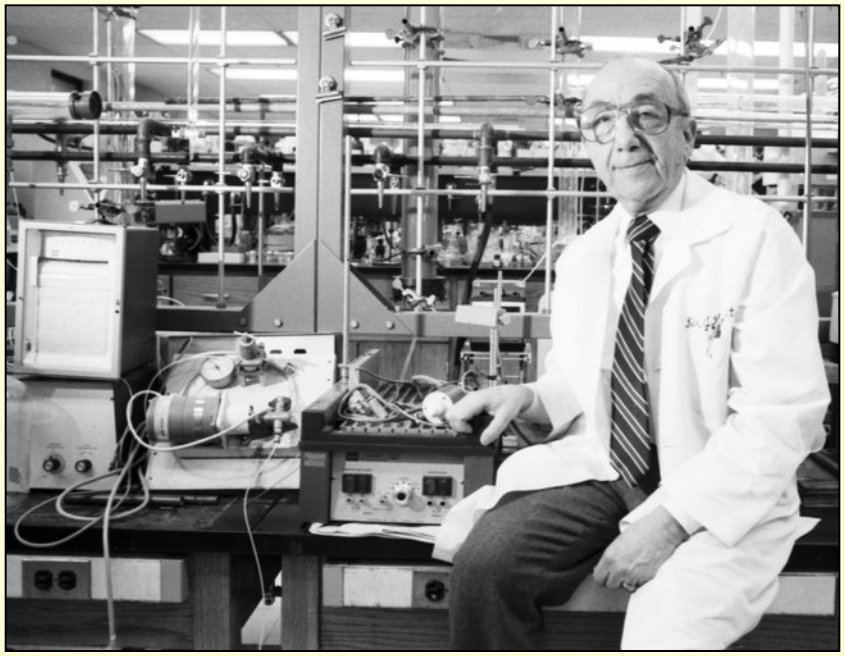
HIV-1: humanos
HIV-2: primatas não humanos, África Ocidental

- **INIBIDORES DE FUSÃO**
- **INIBIDORES NUCLOESÍDEOS/NÃO NUCLEOSÍDEOS TRANSCRIPTASE REVERSA**
- **INIBIDORES DE INTEGRASE**
- **INIBIDORES DE PROTEASE**

VÍRUS DA HEPATITE B

Histórico: antirretrovirais

1964: *Horwitz* sintetizou a **zidovudina (AZT)**, como falso nucleosídeo, para tratamento de doenças neoplásicas. Atividade decepcionante.



Jerome P. Horwitz (1919-2012)

1972: *Wolfram Ostertag* verificou que o fármaco inibia a replicação retrovírus ratos tipo D.

1985: *Mitsuya e Broder* verificaram que o fármaco tinha poderosa ação anti-HIV *in vitro*.

1987: **aprovação e liberação pelo FDA para tratamento AIDS**

1990: abordagens racionais – altamente seletivos.

PANDEMIA AIDS: CENÁRIO GLOBAL

Summary of global HIV epidemic (2016)

36.7 million

people now estimated to be living with HIV

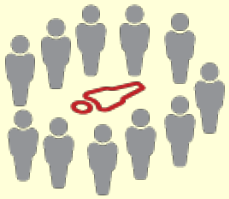
[30.8–42.9 million]

During 2016…

1.8 million

people newly infected

[1.6–2.1 million]



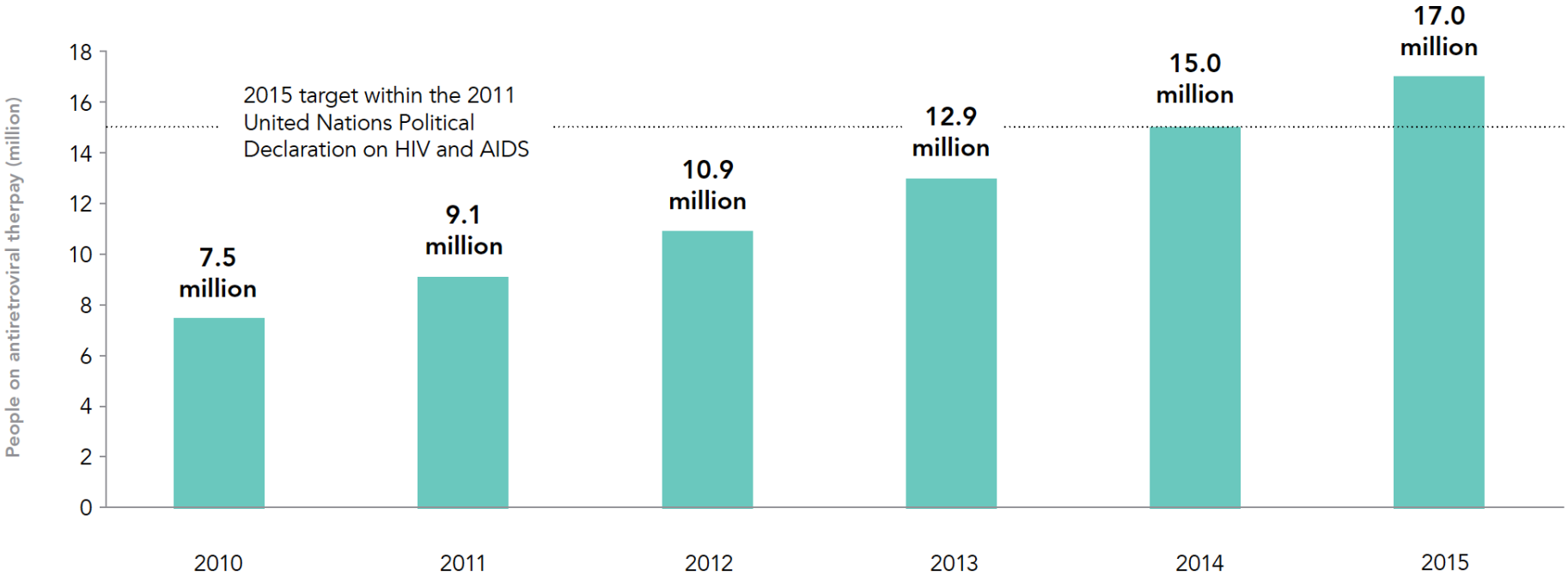
1.0 million

HIV-related deaths

[830 000–1.2 million]

PANDEMIA AIDS: CENÁRIO GLOBAL

Number of people living with HIV on antiretroviral therapy, global, 2010–2015



Sources: Global AIDS Response Progress Reporting (GARPR) 2016; UNAIDS 2016 estimates.

USO TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

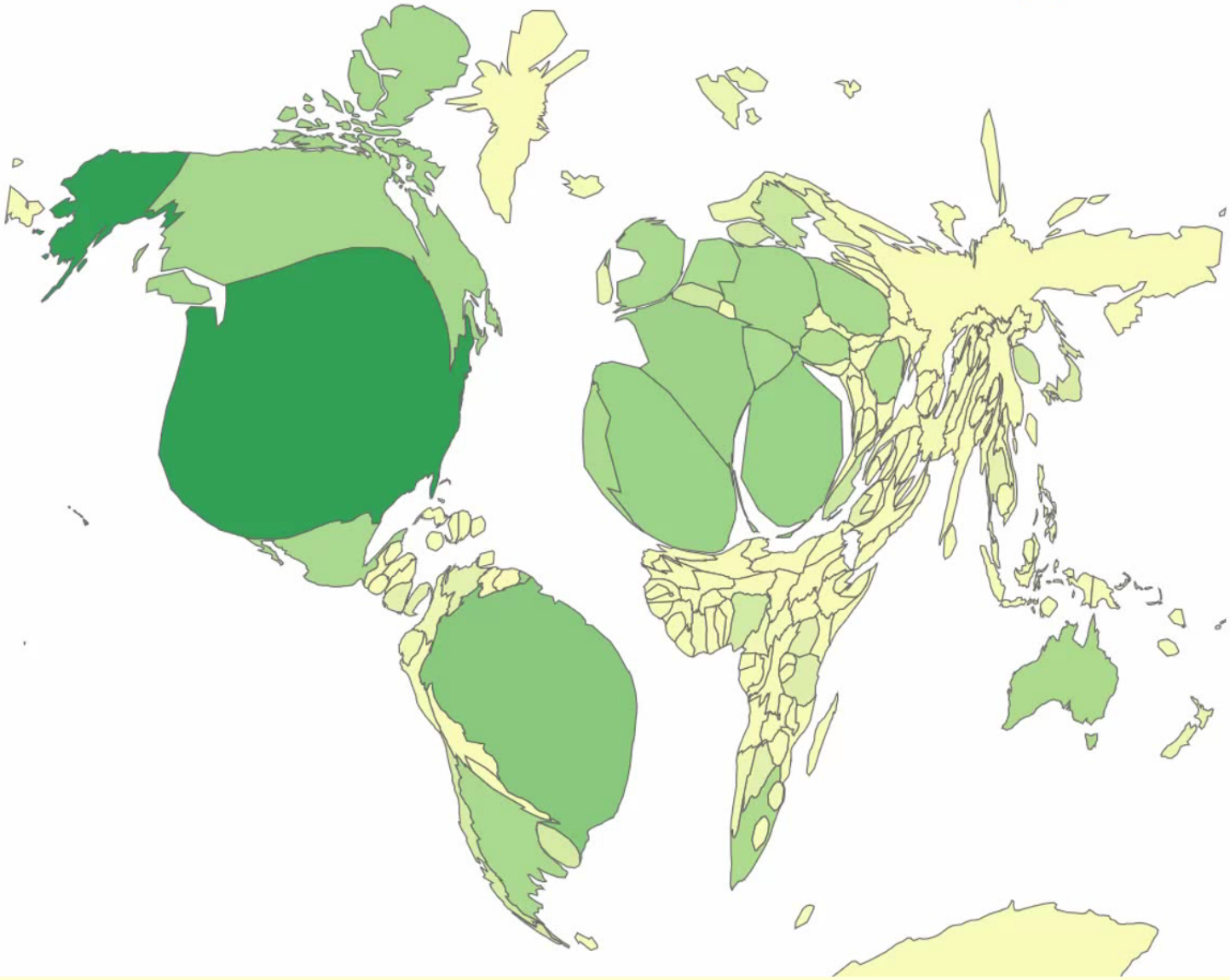
Geographical region	Estimated number of people receiving antiretroviral therapy, December 2008 [range]	Estimated number of people needing antiretroviral therapy, 2008 [range][a]	Antiretroviral therapy coverage, December 2008 [range][b]
Total	**4 030 000 [3 700 000-4 360 000]**	**9 500 000 [8 600 000-10 000 000]**	**42% [40-47%]**
Latin America and the Caribbean	445 000 [405 000-485 000]	820 000 [750 000-870 000]	54% [51-60%]
Latin America	405 000 [370 000-440 000]	740 000 [680 000-790 000]	55% [52-60%]
Caribbean	40 000 [35 000-45 000]	75 000 [66 000-83 000]	51% [46-59%]

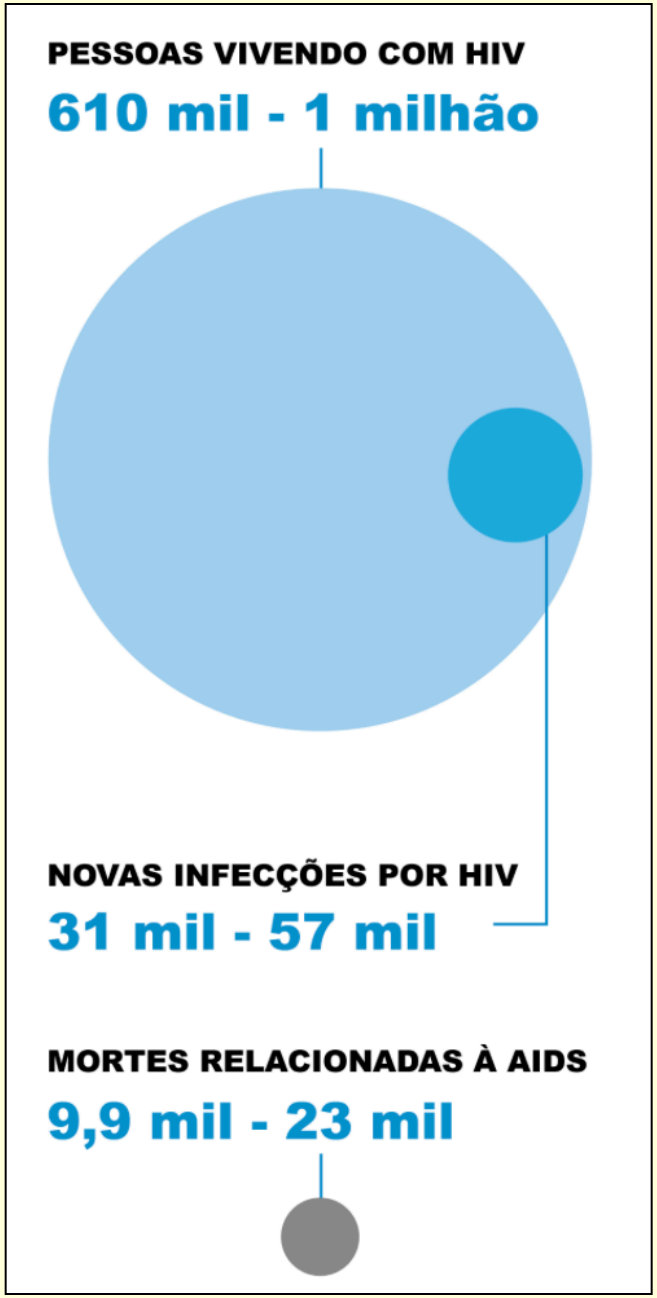
<u>Poucas pessoas beneficiadas em países de baixa renda</u>

Brasil em 2016 tem 64% das pessoas com HIV recebendo TARV

Countries with size proportional to people on ART, 2000-2016

World Health Organization





BRASIL- DADOS EPIDEMIA, 2016

- Nº ESTIMADO DE PESSOAS VIVENDO COM HIV: 830.000
- TAXA DE PREVALÊNCIA: 0,4 e 0,7 % (POPULAÇÃO 15-49 ANOS)
- Nº DE CASOS NOVOS POR ANO: 48.000
- ÓBITOS POR AIDS: 14.000

Fonte:UNAIDS Brasil, 2017

Demanda por Terapia Antirretroviral

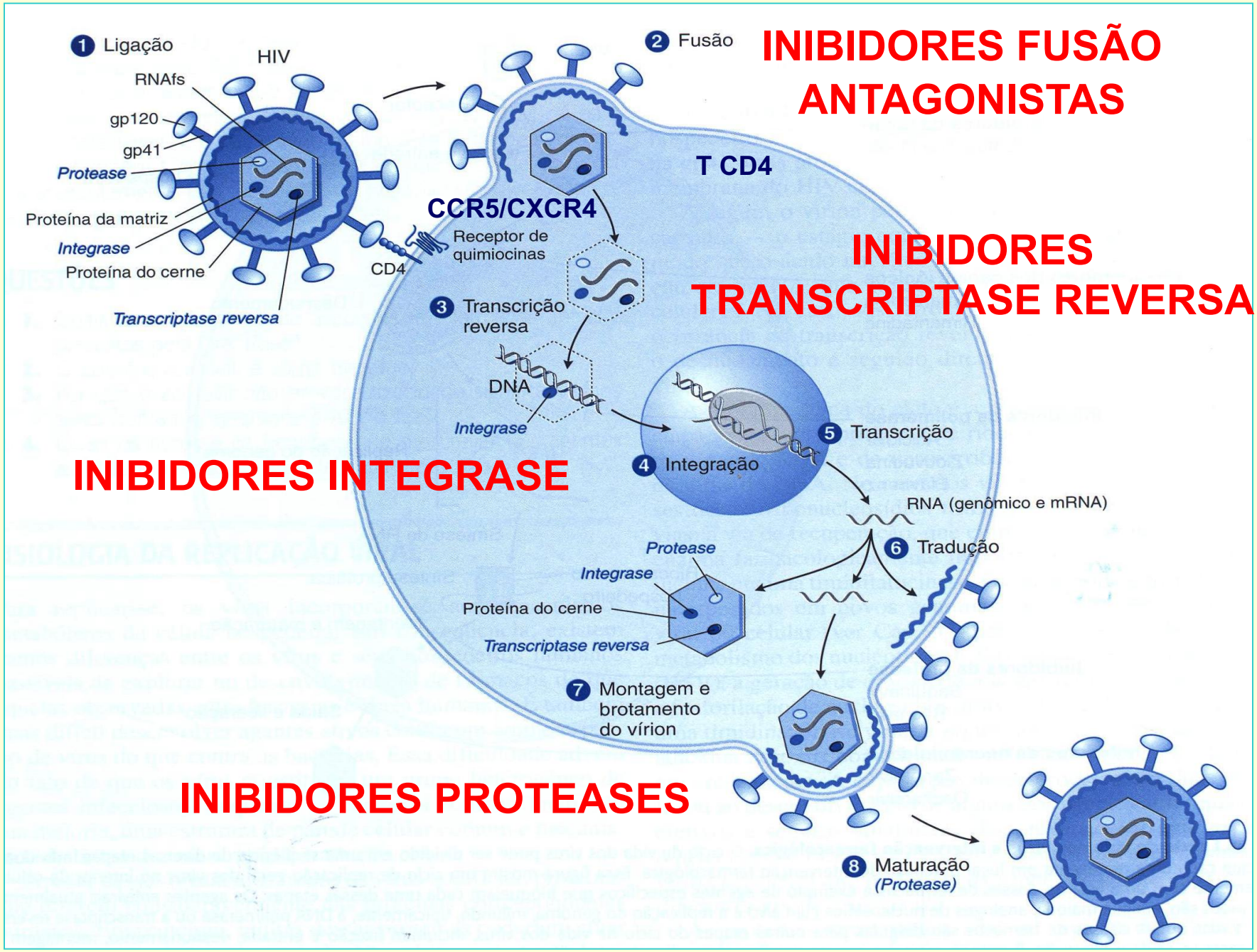
Brasil: 313 mil pacientes são tratados com Terapia Antirretroviral distribuída pelo Sistema Único de Saúde (SUS), 1996

Alguns ANTIRRETROVIRAIS SUS, 2015

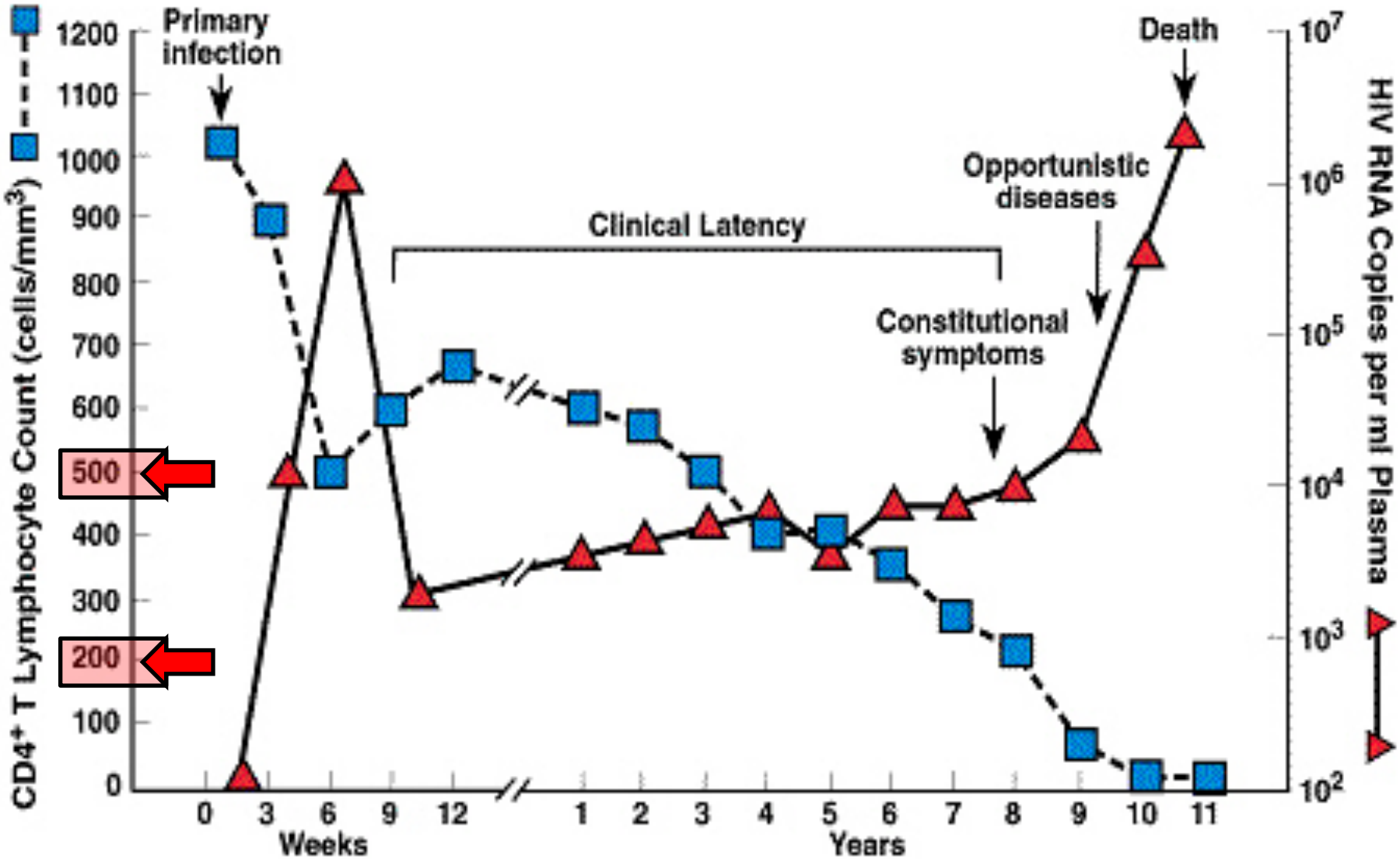
ABACAVIR (ABC)	ATAZANAVIR (ATZ)	RALTEGRAVIR
DIDANOSINA (ddI)	DARUNAVIR	DOLUTEGRAVIR
ESTAVUDINA (d4T)	FOSAMPRENAVIR	
LAMIVUDINA (r3TC)	INDINAVIR	
TENOFOVIR	LOPINAVIR / RITONAVIR	
ZIDOVUDINA (ZDV)	NELFINAVIR	
LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA	RITONAVIR	
EFAVIRENZ	SAQUINAVIR	
NEVIRAPINA	TIPRANAVIR	
ETRAVIRINA	ENFUVIRTIDA	

FONTE: www.aids.gov.br

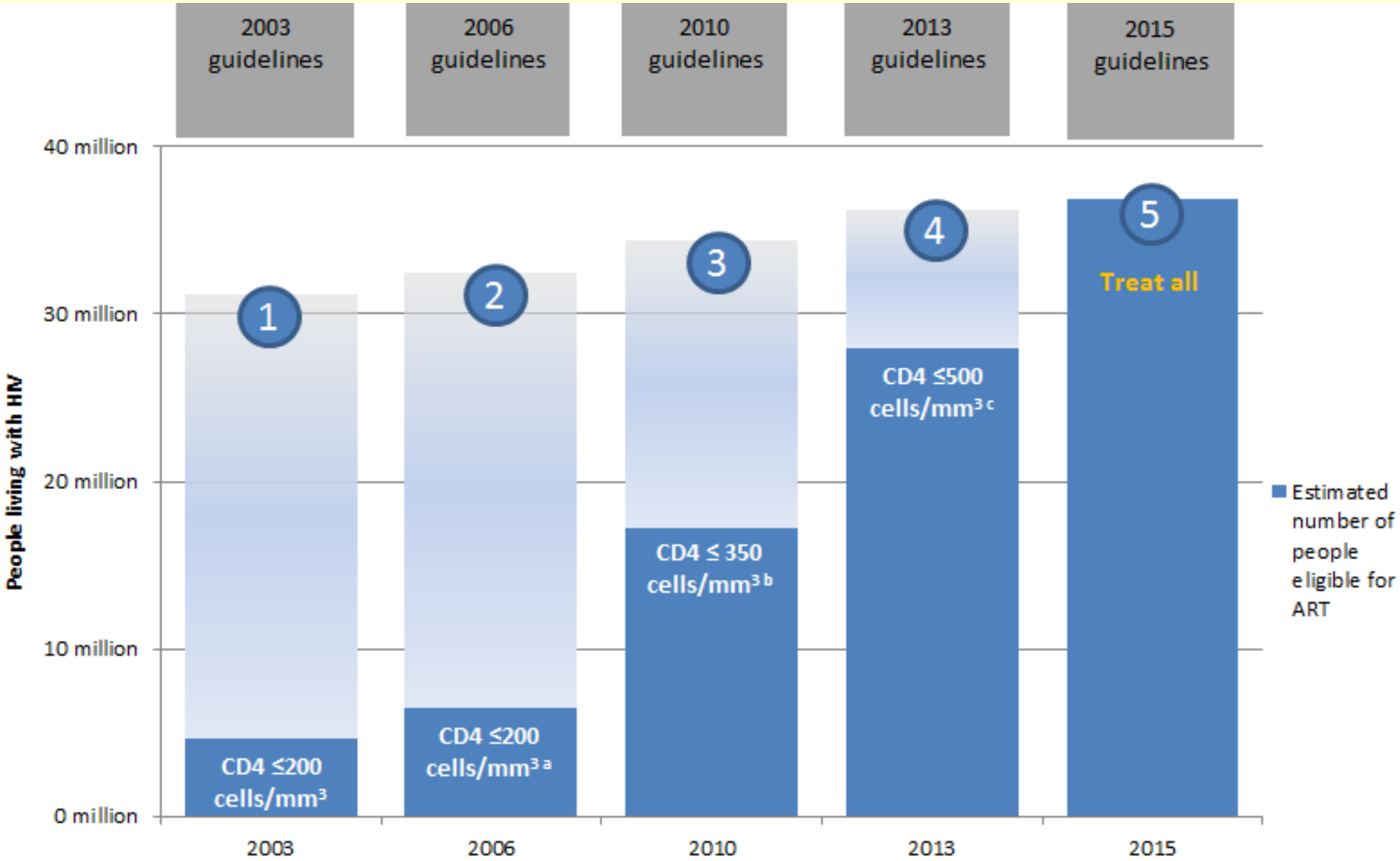
Intervenção Farmacológica HIV



Typical Course of HIV Infection



Modified From: Fauci, A.S., et al, *Ann. Intern. Med.*, 124:654, 1996



[a]At CD4 count ≤350 cells/mm^3: active TB disease and pregnant women living with HIV.
[b]At any CD4 count: active TB disease and hepatitis B coinfection requiring hepatitis B treatment.
[c]At any CD4 count: active TB disease, hepatitis B coinfection with severe liver disease, pregnant women living with HIV and HIV-serodiscordant couples.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

http://www.youtube.com/watch?v=mzfnxCEsck4

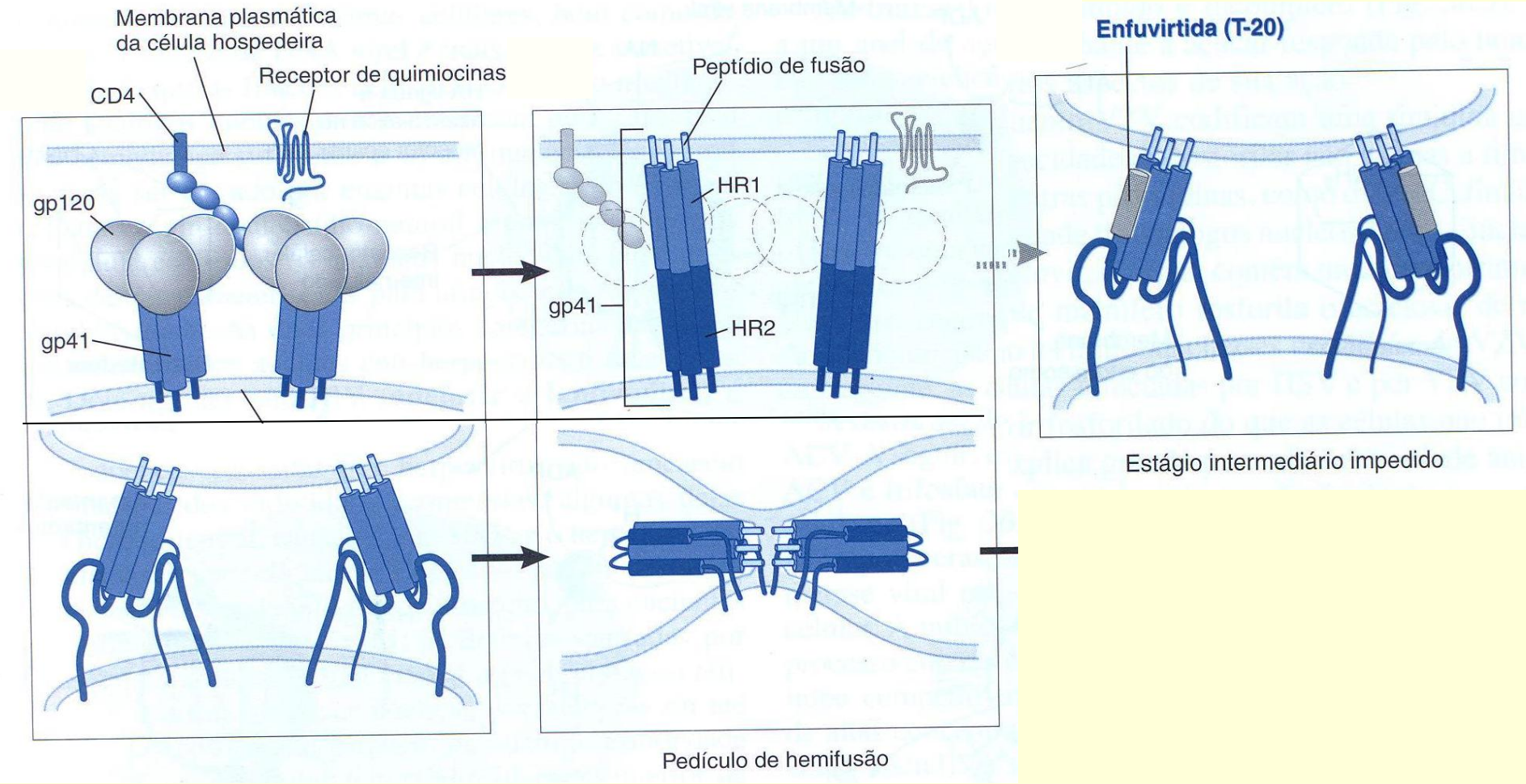
I. Inibidores Fixação e Entrada HIV

- **Enfuvirtida**
- **Maraviroque (antagonista de receptores quimiocinas)**

ENFUVIRTIDA (T-20)

Primeiro fármaco aprovado FDA com este mecanismo de ação

Peptídeo sintético derivado da gp41 do HIV-1



Impede a formação de um feixe de 6 hélices e inibe fusão membranas virais e celulares mediada por interações entre gp41 e CD4

ENFUVIRTIDA (T-20)

- Principal **inconveniência**: 2x/dia, subcutânea. Toxicidade no local da injeção (dor, eritema, formação de nódulo)

- **Alto Custo**

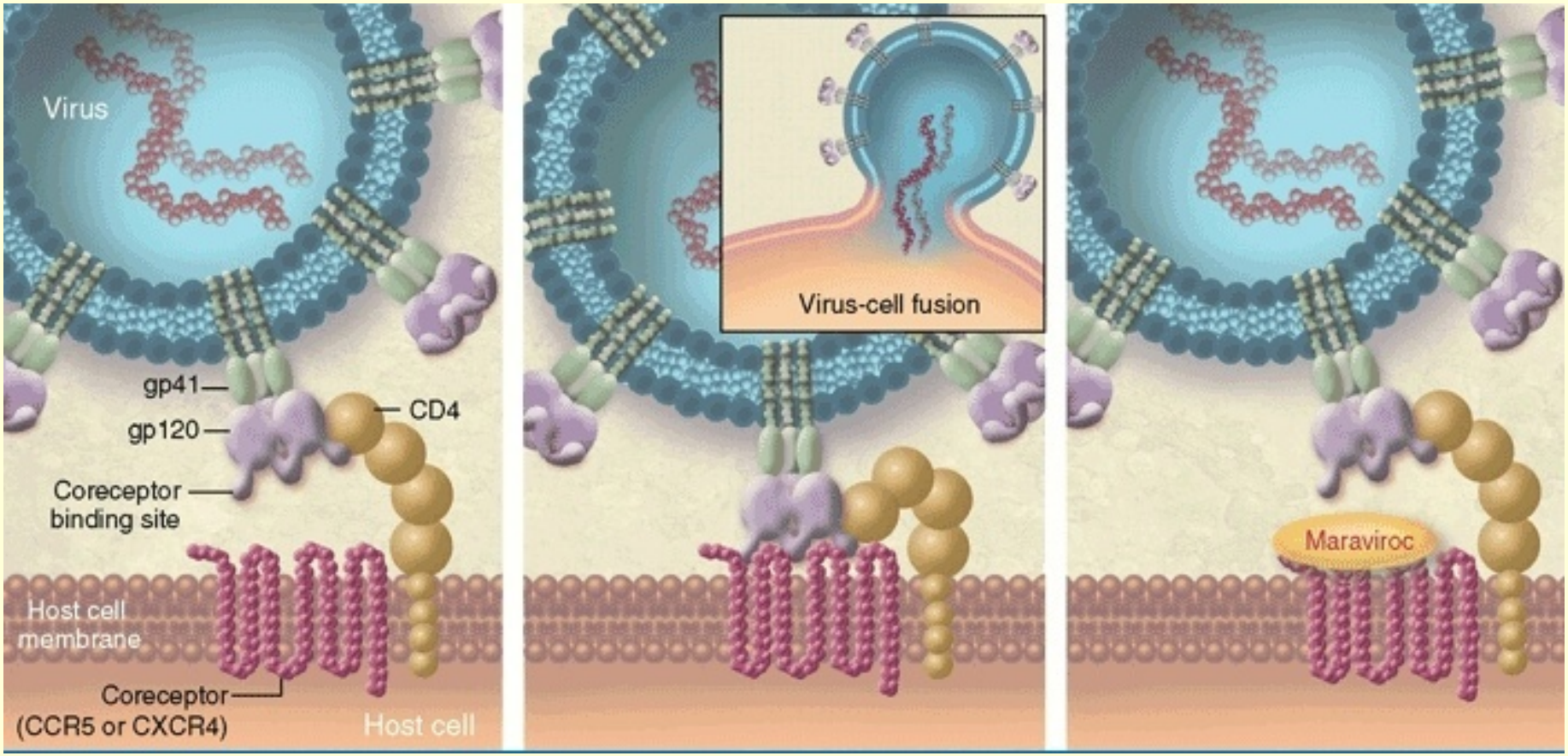
- Mantém atividade contra vírus resistentes a outros antirretrovirais, devido seu mecanismo de ação singular

- **Proposta a pacientes que não respondem outros antirretrovirais**

Resistência Viral: mutações no sítio de ligação na gp41 (duas ou mais alterações aminoácidos)

MARAVIROQUE

Único antirretroviral: alvo proteína do hospedeiro **(CCR5)**



Liga-se ao receptor CCR5 e bloqueia ligação da gp120 viral

Não atua em CXCR4 (não elimina HIV com tropismo por LT CXCR4)

MARAVIROQUE

-Baixa toxicidade, mas preocupação com interferência sistema imune

-Exigência de teste de fenótipo paciente CCR5 ou CXCR4 é dispendioso e limita seu custo-benefício.

-Mantém atividade contra vírus resistentes a outros antirretrovirais, devido mecanismo ação singular

- **Resistência Viral:**
- troca ou tropismo misto por CCR5 e CXCR4

- Mantém tropismo CCR5, mas mutação na alça gp120: permite a ligação HIV mesmo na presença do inibidor

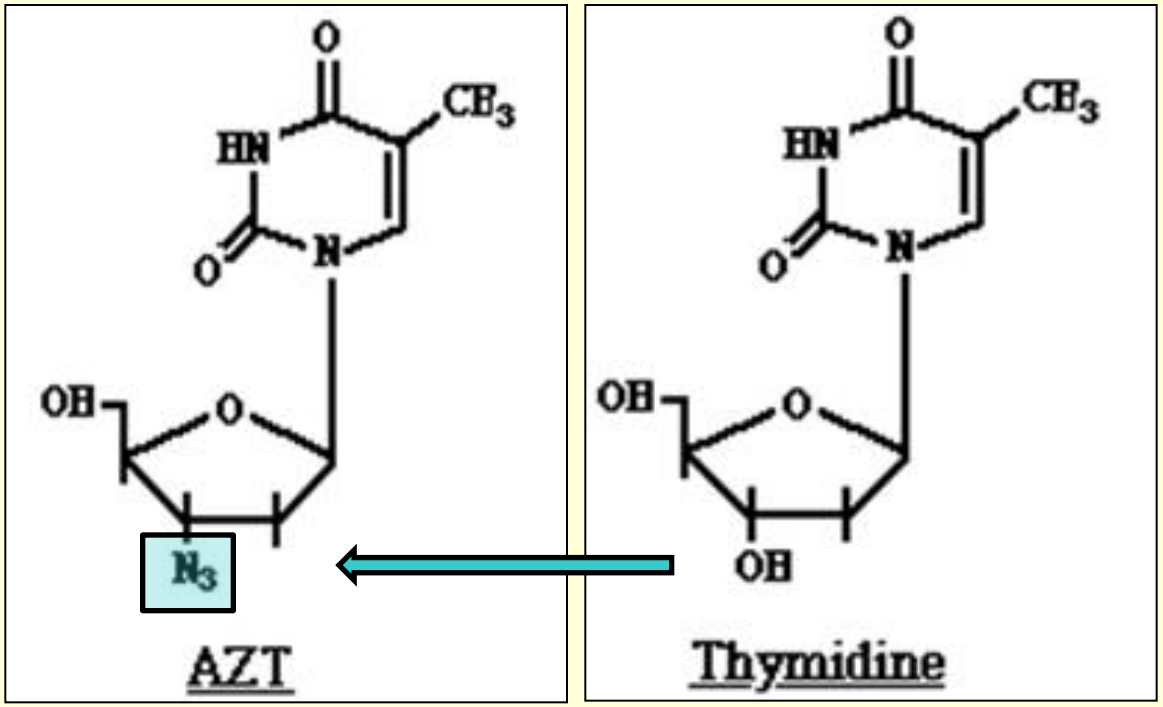
II. Inibidores Nuclosídeos e Nucleotídeos Transcriptase Reversa

Inibidores Nuclos(t)ídeos Transcriptase Reversa

ZIDOVUDINA (AZT)

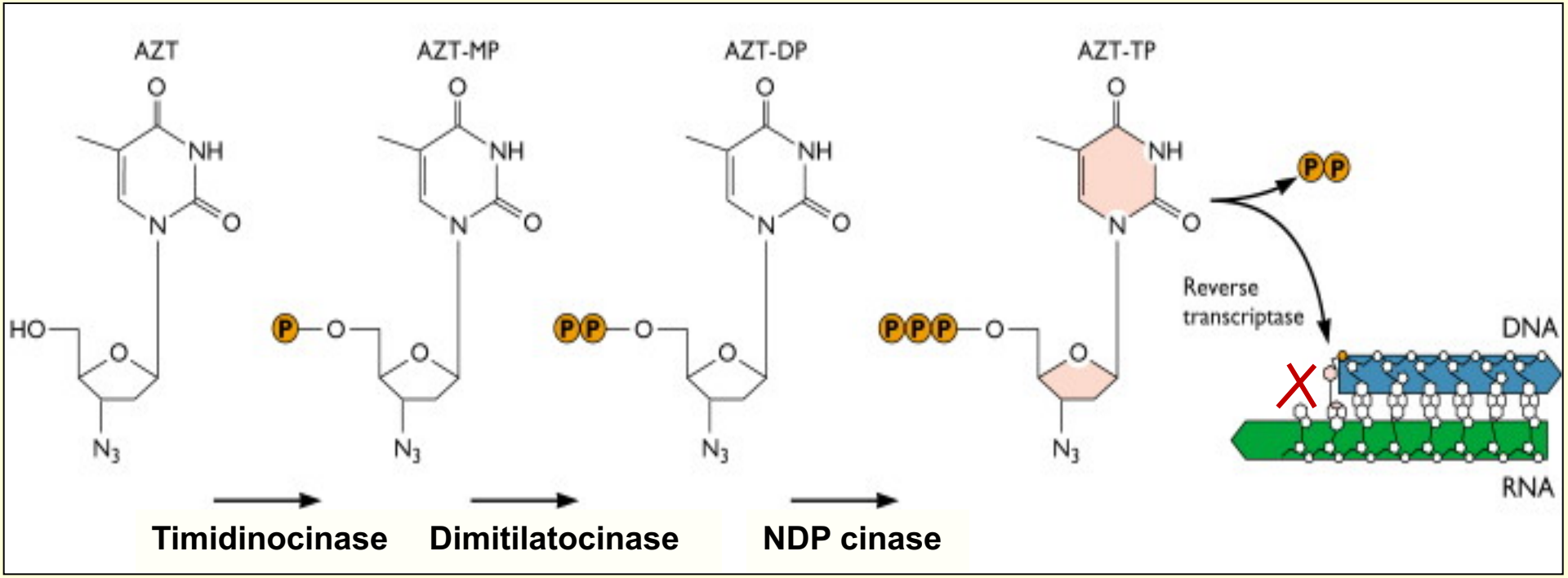
primeiro agente antirretroviral efetivo

Sintetizado como falso nucleosídeo (timidina)



Penetram célula e sofrem 3 fosforilações por enzimas celulares para serem substratos sintéticos da transcriptase reversa

MECANISMO DE AÇÃO



- compete com trifosfato de timidina para ser incorporado pela transcriptase reversa (polimerase) DNA pró-viral nascente

- impede o alongamento da cadeia DNA pró-viral, não têm grupo 3'-OH e sim 3'-azida

- impede infecção das células susceptíveis, mas não têm impacto nas células já infectadas

Efeitos adversos

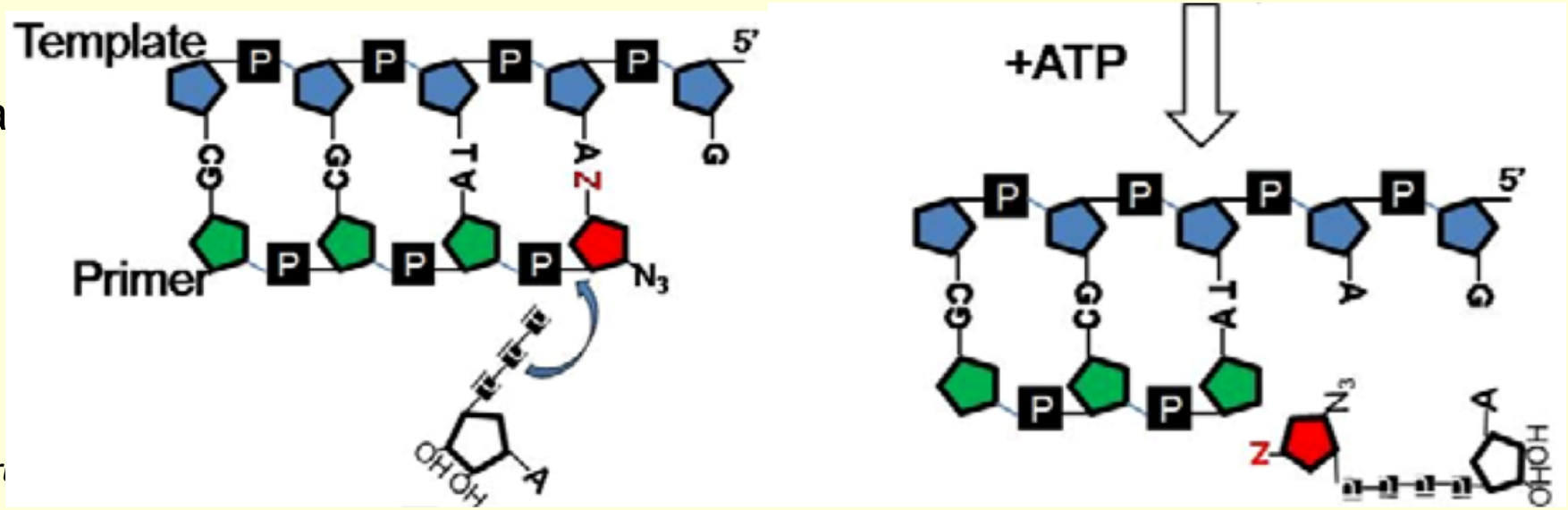
- Formas trifosfatos inibem **DNA polimerase-γ humana** e a síntese DNA mitocondrial (anemia, miopatia, neuropatia periférica, e outros)

- O monofosfato AZT inibe a **timidilatocinase celular** e reduz quantidade timidina trifosfato e a replicação celular.

- Acumula-se nas células em divisão (supressão da medula óssea) e Síndrome da Lipodistrofia do HIV

Resistência Viral

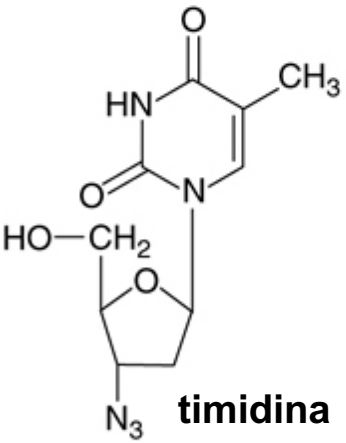
(a



não

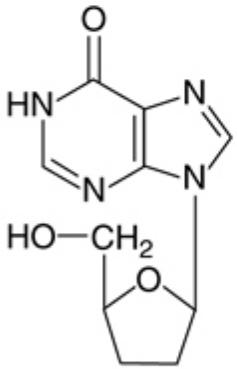
Vir

ZIDOVUDINA*



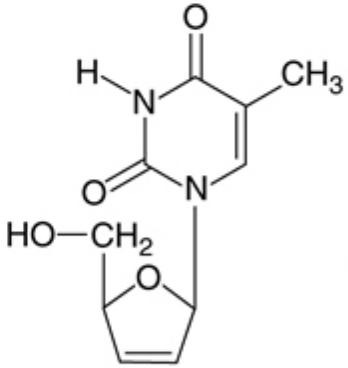
timidina

DIDANOSINA



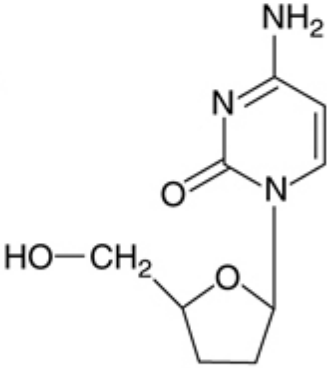
desoxiadenosina

ESTAVUDINA*



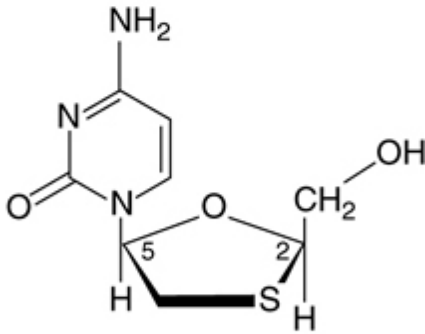
timidina

ZALCITABINA



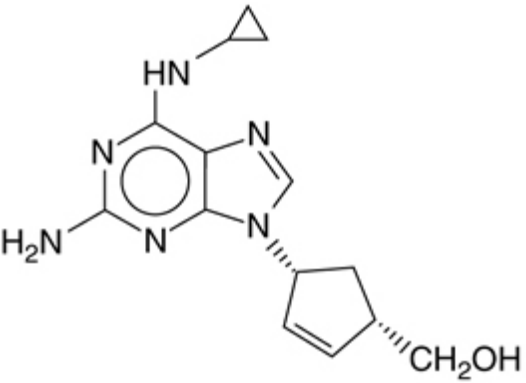
citidina

LAMIVUDINA*
(menor toxicidade e maior resistência)



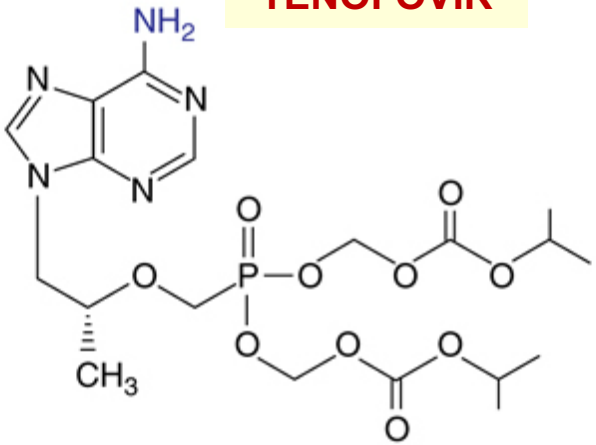
citidina

ABACAVIR



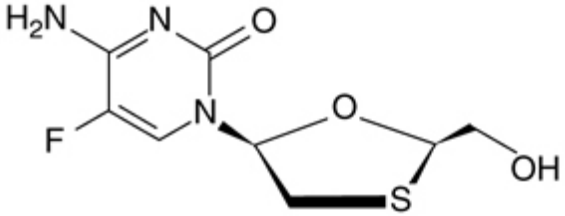
guanosina

TENOFOVIR



Derivado 5-monofosfato adenosina

ENTRICITABINA

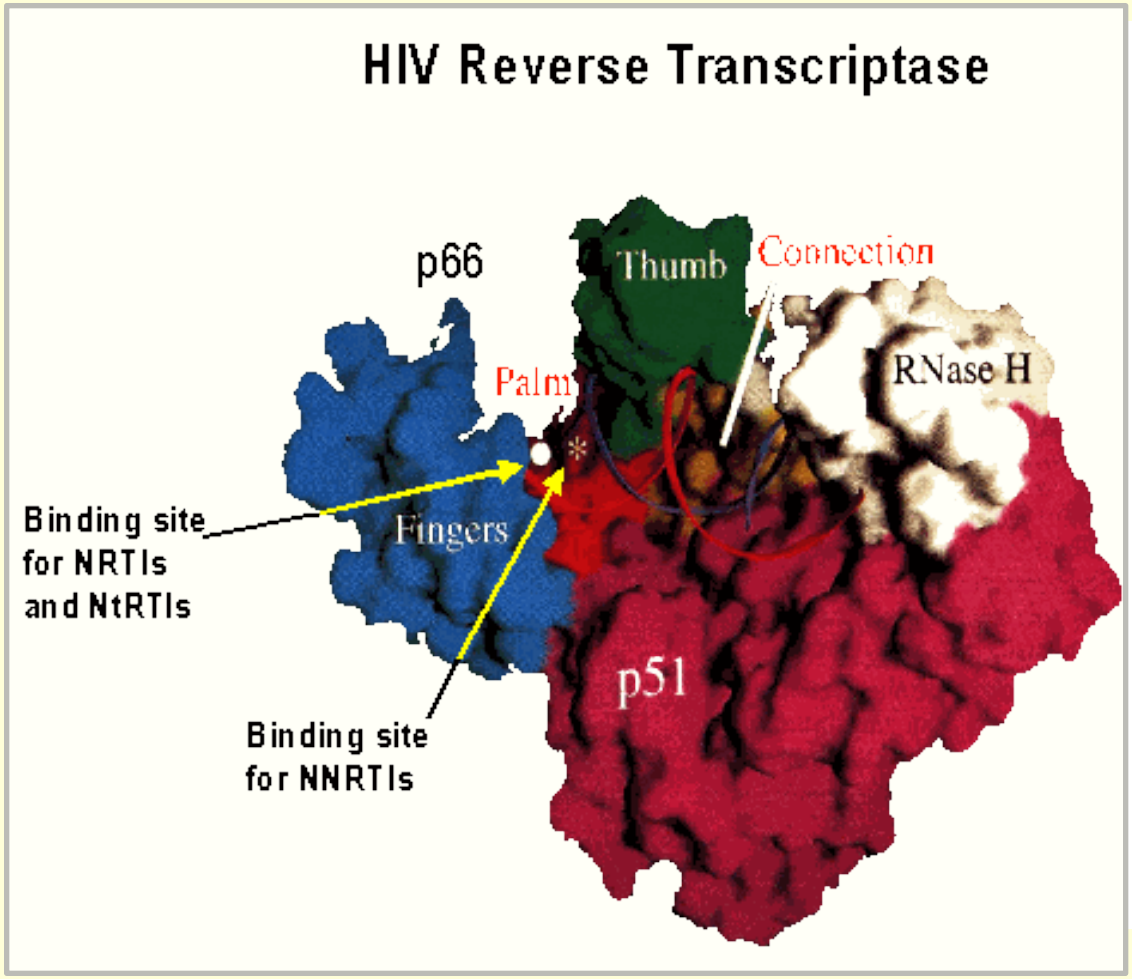


citidina

Críticos na terapia (tolerabilidade): incluídos terapia combinação

II. Inibidores Não Nuclosídicos Transcriptase Reversa

Inibidores alostéricos (não competitivos) da transcriptase reversa



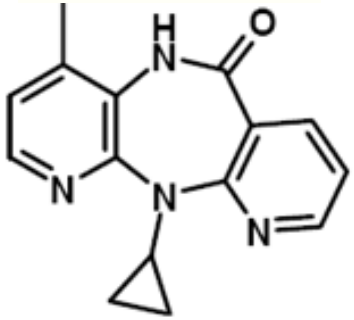
Alteram configuração estrutural ⇩ atividade

<u>Vantagens</u>

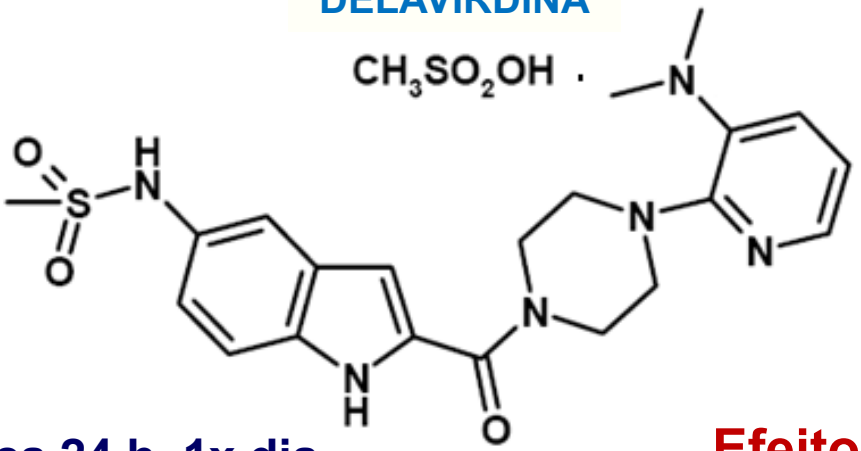
Não necessitam sofrer fosforilação intracelular

Sem atividade contra a DNA polimerase celular

NEVIRAPINA*



DELAVIRDINA



EFAVIRENZO*

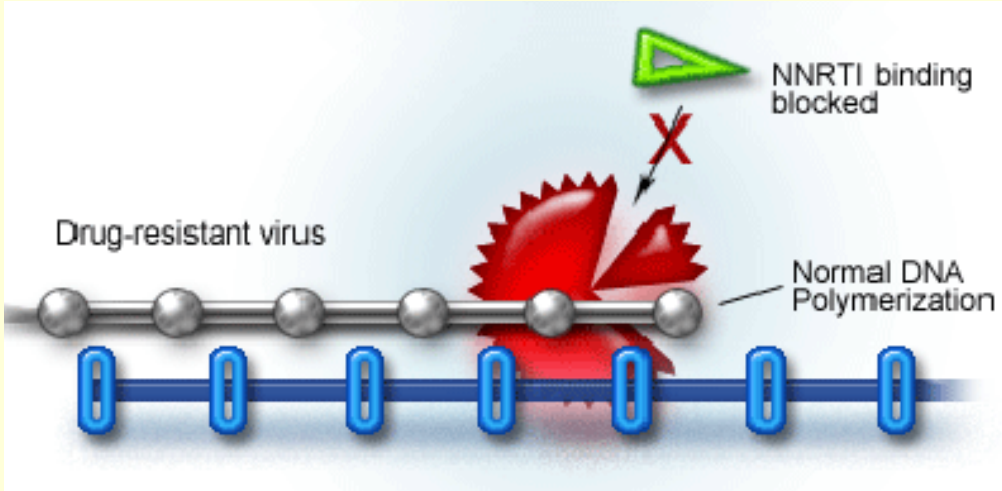
Meia-vida plasmática 24 h, 1x dia
Indutores/inibidores enzimáticos

Efeito colateral comum: exantema (*tronco e face*)

Efavirenzo: SNC e teratogênico

Resistência Viral

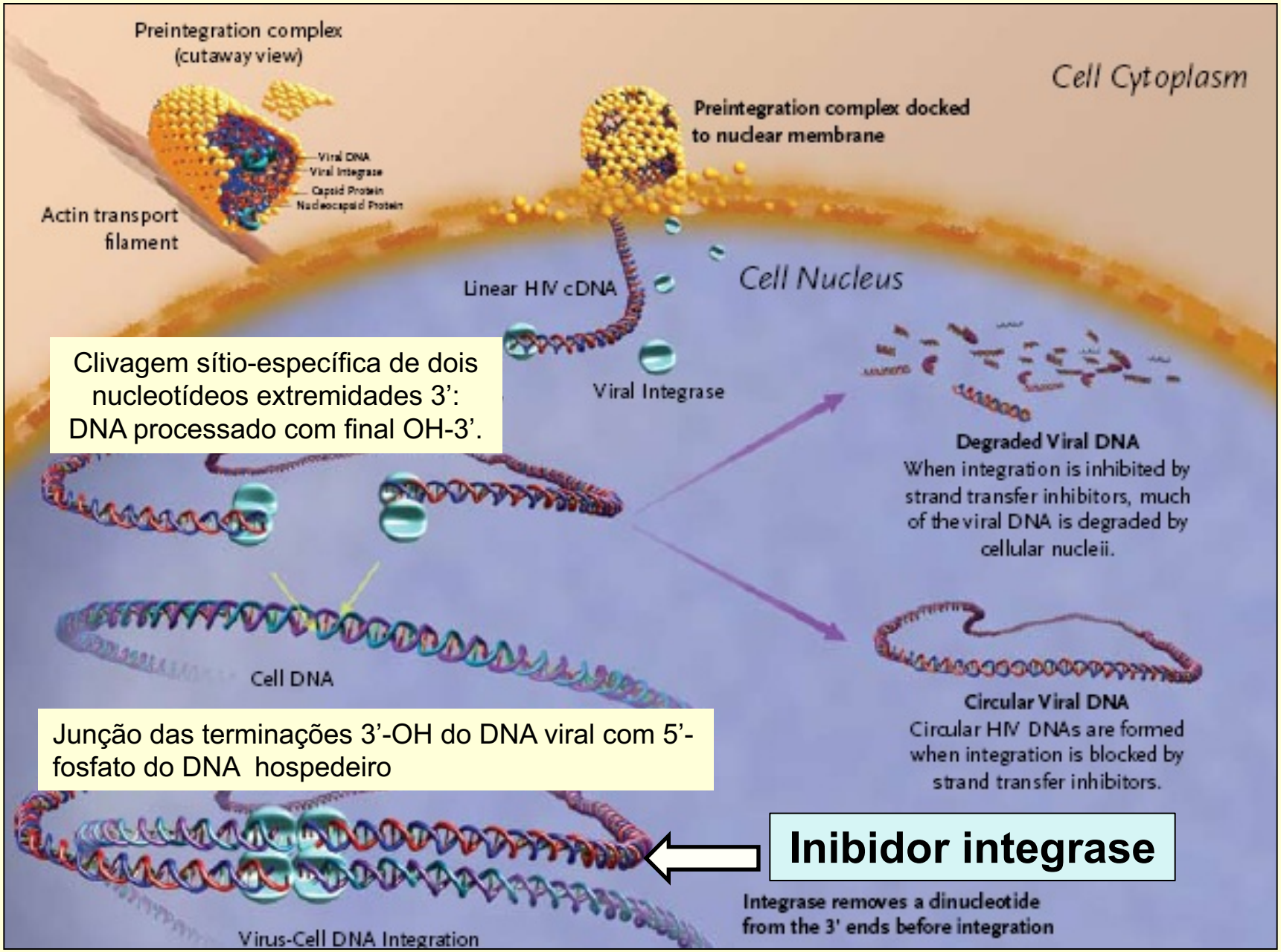
Mutações transcriptase reversa
(alteração de um único aminoácido bolsa hidrofóbica)



Altamente potentes e efetivos, porém NÃO MONOTERAPIA (resistência em poucas semanas. Forte resistência cruzada)

III. Inibidores Integrase Viral

RALTEGRAVIR: liberado para uso em 2007



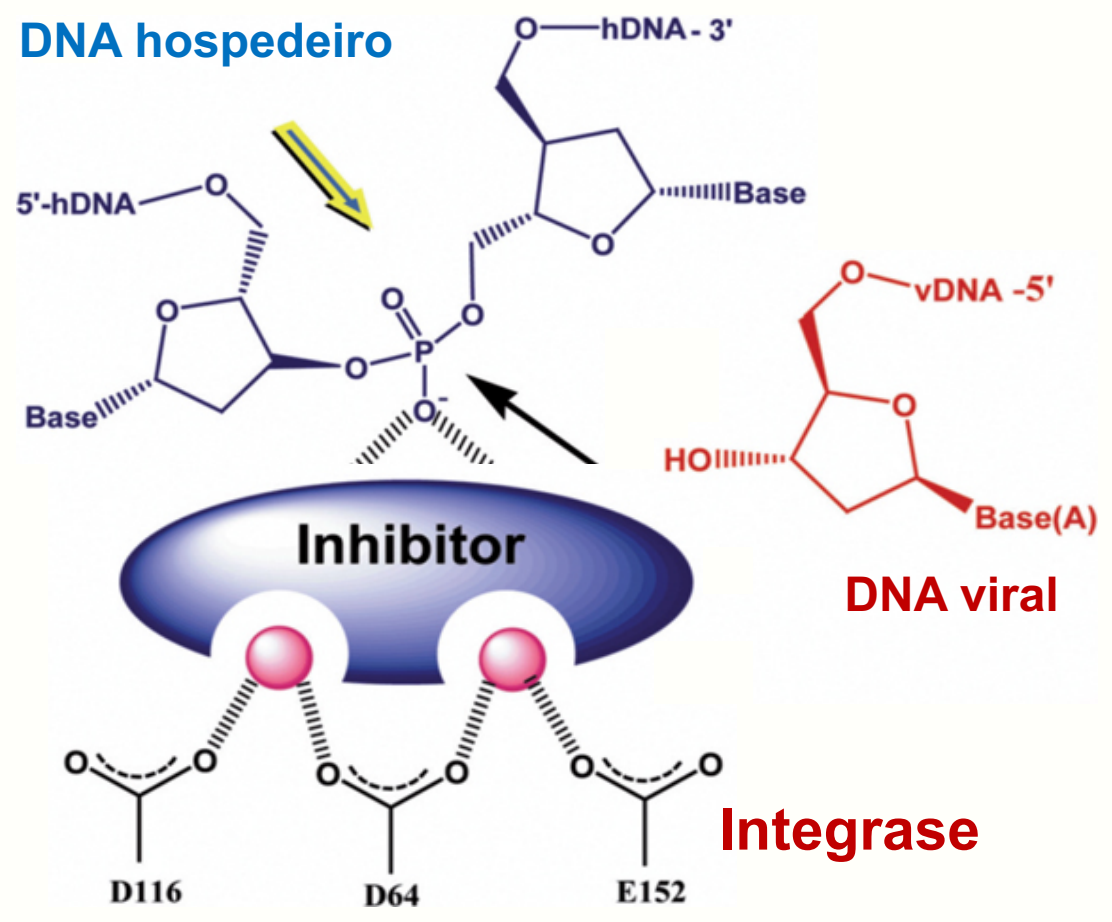
Clivagem sítio-específica de dois nucleotídeos extremidades 3': DNA processado com final OH-3'.

Junção das terminações 3'-OH do DNA viral com 5'-fosfato do DNA hospedeiro

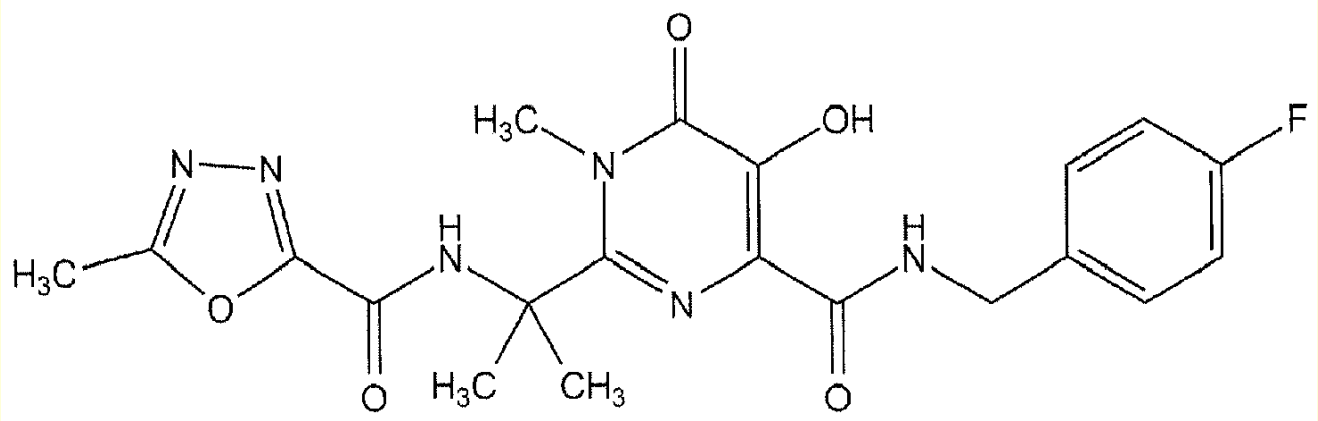
Inibidor integrase

RALTEGRAVIR

Liga-se Mg^{2+} centro catalítico da integrase viral e impede ligações covalentes entre DNA hospedeiro e DNA viral



RALTEGRAVIR e DOLUTEGRAVIR (2014)



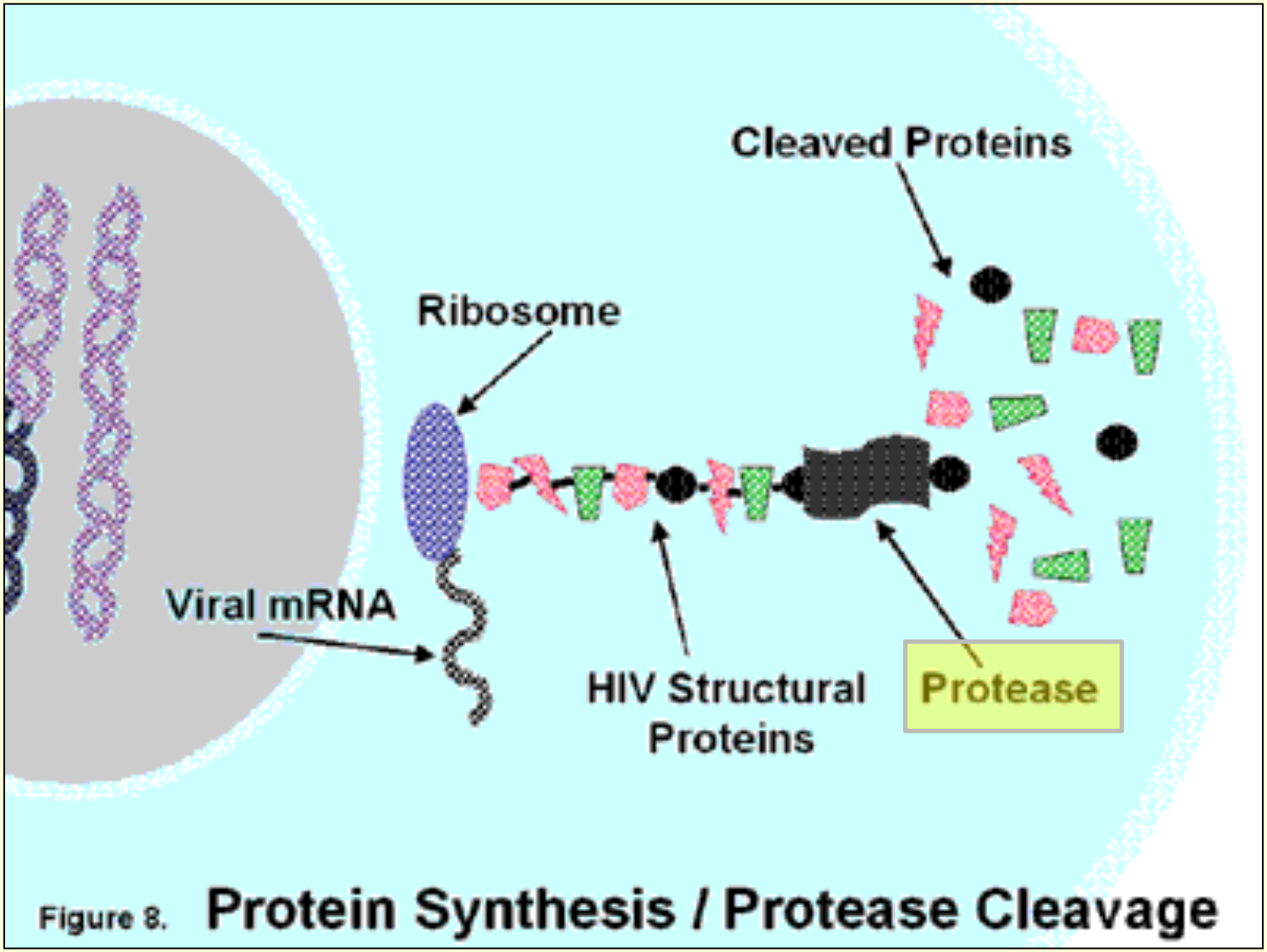
- Mantém atividade contra vírus resistentes a outros antirretrovirais pelo mecanismo de ação singular

- Aprovado pacientes que não receberam terapia prévia

- **Efeitos adversos:** cefaleia, náuseas e fadiga (depressão?)

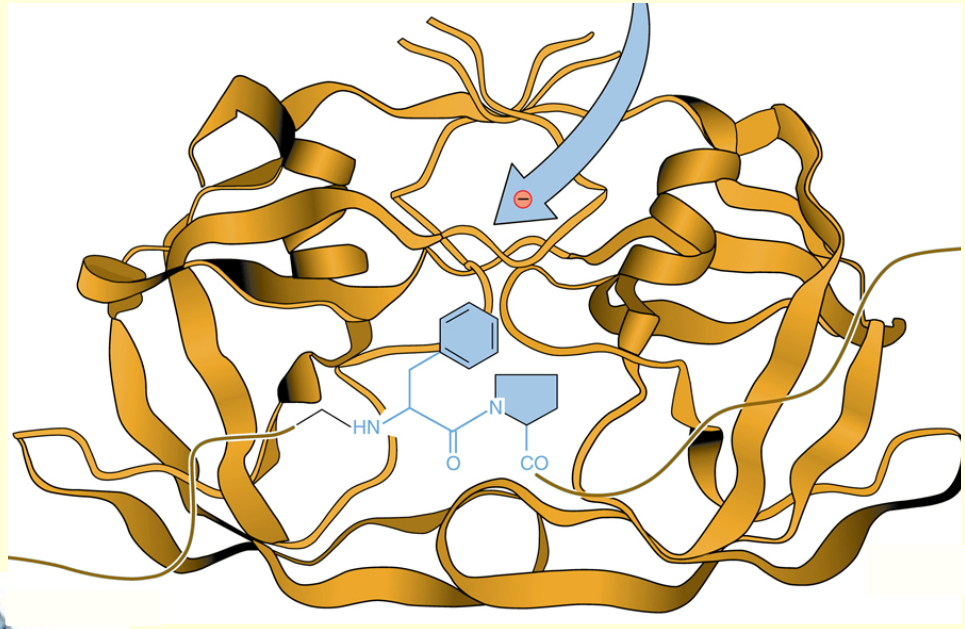
- **Resistência Viral:** mutações no gene integrase (pode causar resistência de alto nível)

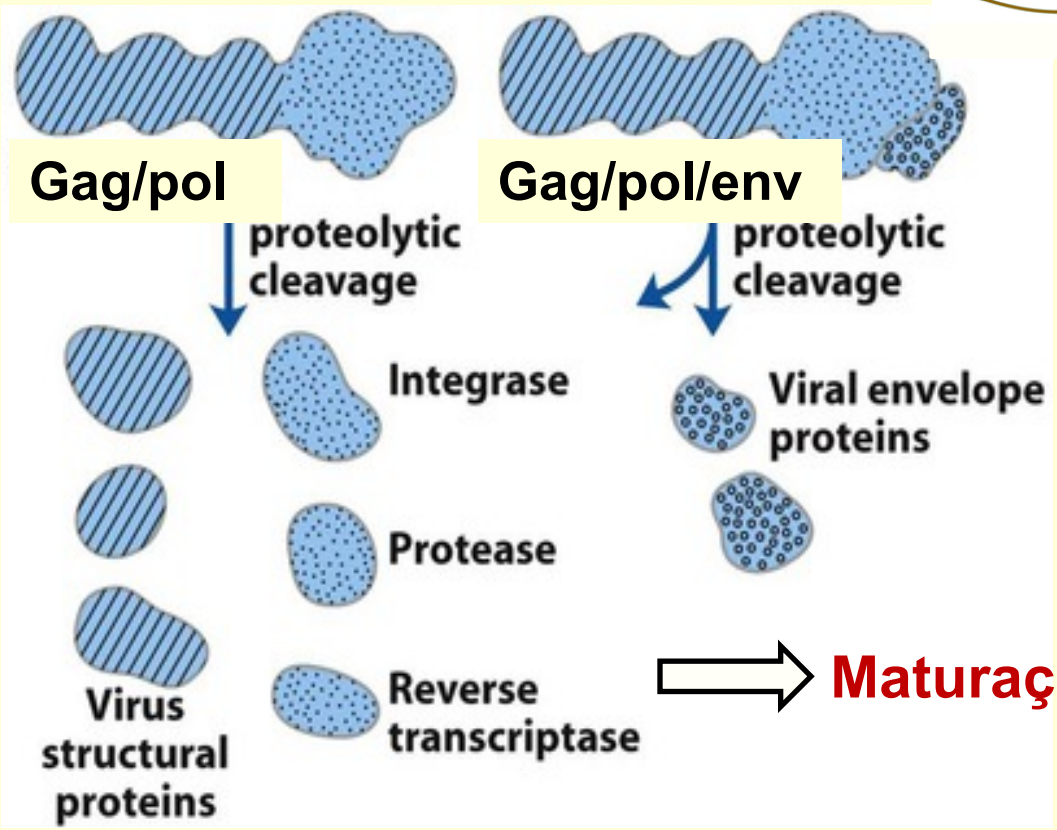
Protease HIV: alvo terapêutico?



Aspartil protease viral

Homodímero sítio ácido aspártico

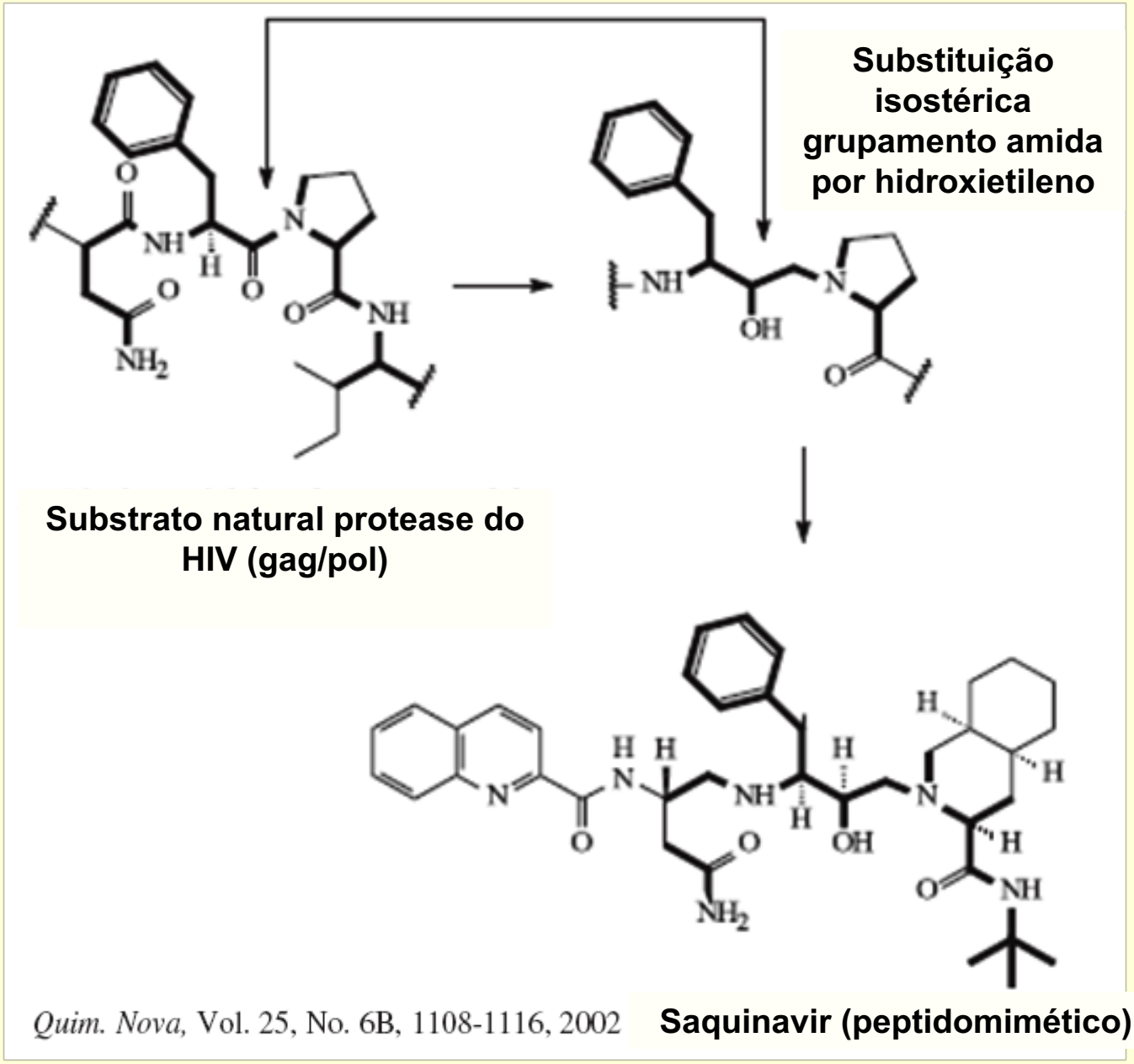


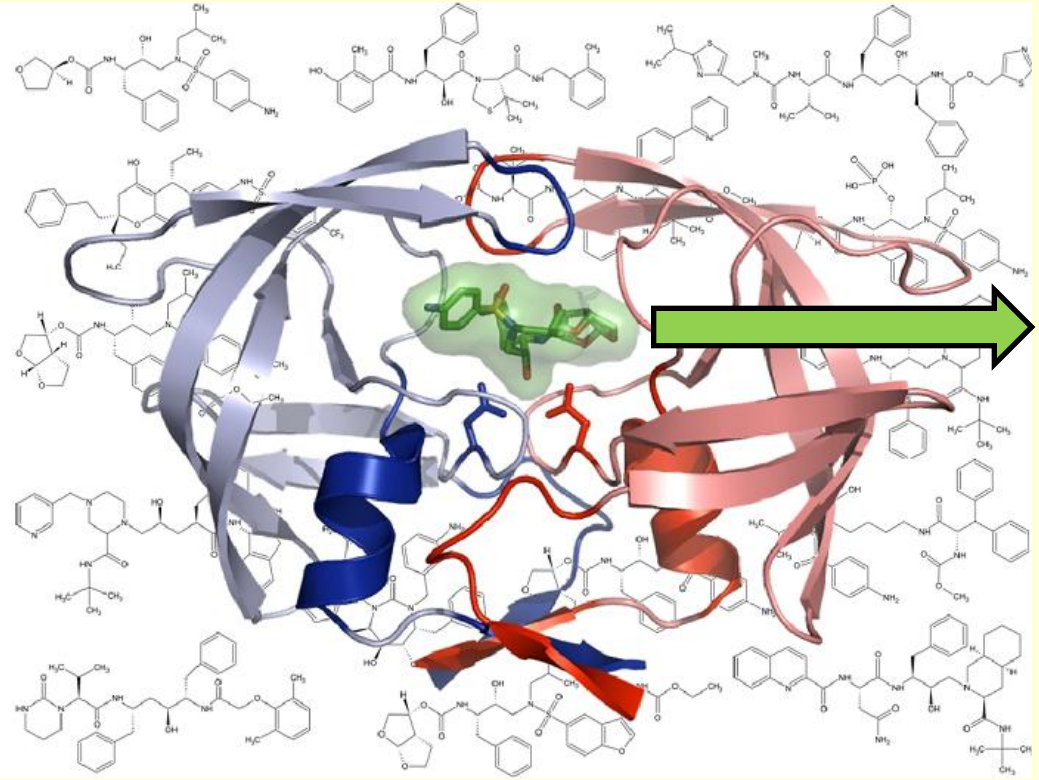


cliva polipeptídeos virais gag/pol (fenilananina-prolina)

Maturação viral (infecção)

Desenvolvimento do saquinavir (1989)





Saquinavir, Ritonavir
(intensificador farmacocinético, inibe CYP3A4)
Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Atazanavir

MECANISMO AÇÃO

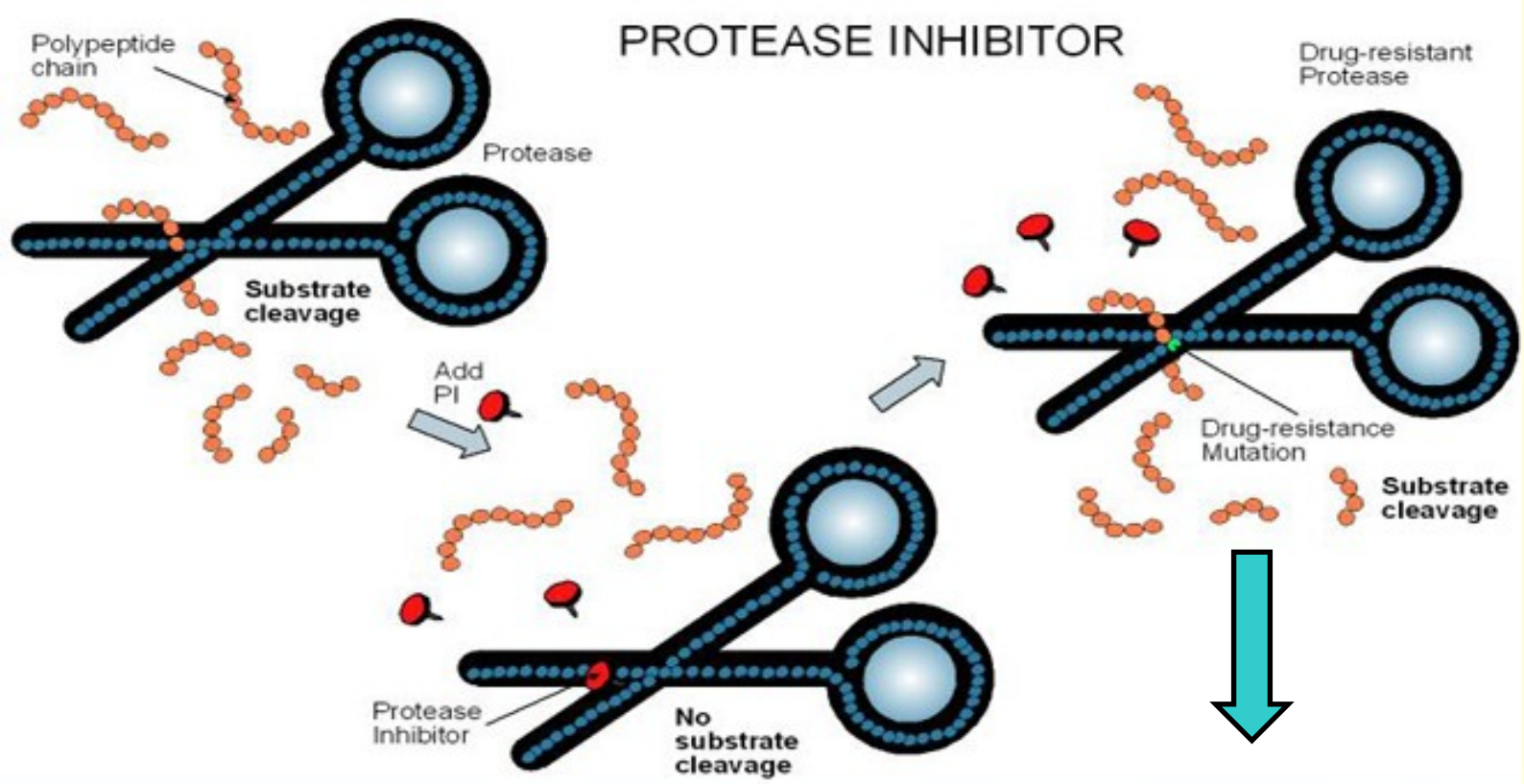
- competem poliproteínas pela aspartil protease viral e impedem clivagem em proteínas estruturais e enzimas

- partículas virais podem continuar brotando, mas não sofrem maturação sem poder de infecção

Efeitos adversos: efeitos gastrointestinais: náuseas, vômitos e diarreia

Não tem efeito sobre aspartil protease humana (renina: não cliva posição fenilananina-prolina)

Resistência Viral: intermediária, comparada análogos nucleosídicos



requer acúmulo 4 a 5 substituições de códons (meses)
Proposta para pacientes que já receberam tratamento

Tratamento Combinado para HIV

Terapia HAART (terapia antirretroviral intensamente ativa)

suprimir a replicação do vírus ao máximo e pelo maior tempo possível

Combinação típica: 2 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e 1 não nucleosídeo ou inibidor de protease (ou integrase)

TENTATIVA DIMINUIR RESISTÊNCIA (mutações virais)

-Monoterapia confere alta resistência viral.
-Quatro ou mais fármacos somente em pacientes pré-tratados, resistentes

-**Importante:**

- Resistência a um fármaco e não necessariamente a outro. Manter fármaco ao qual vírus é resistente??? **(Lamivudina aumenta efeito benéfico de outros)**

- Iniciar terapia quanto antes (independente da contagem CD4) ⇩ resistência (pós-exposição, gravidez, hepatite B e nefropatia). **WHO, 2016**

- Menor dose de cada, diminuindo toxicidade

Porém:

– **VÍRUS NÃO É ERRADICADO** (forma latente não é sensível tratamento). Ao interromper o tratamento, volta a replicar. Aumento agudo no risco de morte, inclusive doenças cardiovasculares.

-**ADESÃO DIFÍCIL:** vários efeitos adversos e tratamento vida inteira
Tratamento inadequado gera resistência. Trocar tratamento de combinação

- Síndrome de lipodistrofia HIV: desenvolvimento síndrome metabólica (resistência a insulina, perda de gordura periférica e acúmulo gordura central (mamas), hiperglicemia e elevação níveis séricos de colesterol e triglicerídeos): 10 – 40% pacientes, INTR

Objetivo do uso de antirretrovirais: “carga viral indetectável” para reduzir as chances de transmissão do vírus à outras pessoas

Profilaxia Pós-exposição (PEP)

Impede que o vírus se estabeleça no organismo. Por isso a importância de se iniciar em até 72 horas, sendo mais eficaz nas duas primeiras horas após a exposição. O tratamento deve ser feito por 28 dias.

Esquema preferencial para PEP

Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) + Atazanavir/ritonavir (ATV/r)

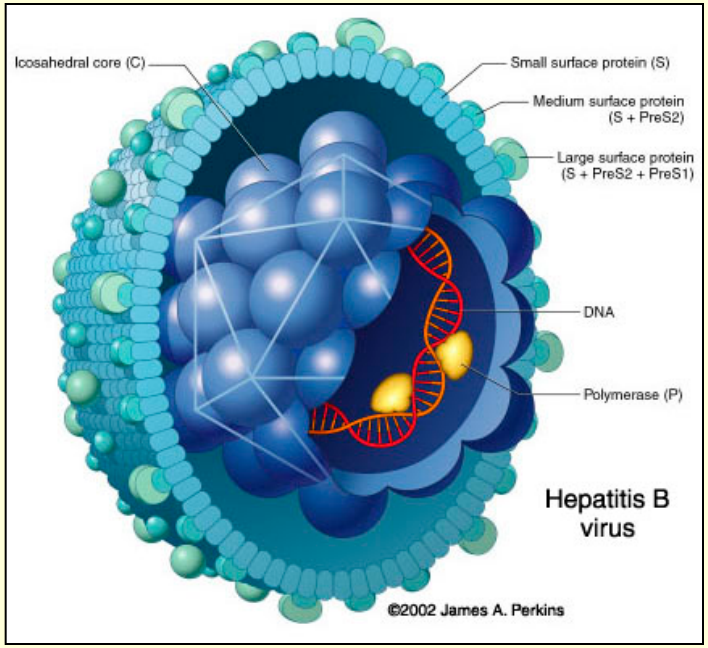
A duração da PEP é de 28 dias.

Profilaxia Pré-exposição (PrEP)

Uso de antirretrovirais por indivíduos ainda não infectados pelo HIV, mas que se encontram em situação de elevado risco de infecção. Ainda não disponível gratuitamente pelo SUS no Brasil.

ANTIRRETROVIRAIS CONTRA VÍRUS HEPATITE B

Hepatite B (HBV): vírus DNA com ação transcriptase reversa. Causa cirrose, hemorragia e carcinoma hepatocelular



TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

agente único oral supressor crônico ou combinação

-**Lamivudina**

-**Telbivudina**

-**Tenofovir**

-**Adefovir** (resistência à lamivudina; nefrotoxicidade)

-**Entecavir** (seletivo contra polimerase hepatite B)

São fosforilados por enzimas celulares e **inibem competitivamente DNA polimerase e transcriptase reversa virais, inibindo replicação**

Risco potencial de desenvolver resistência a inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa em co-infecção com HBV e HIV

AGENTES ANTIVIRAIS (não retrovirais)

I. Anti-Herpesvírus

- Inibidores nucleosídeos DNA polimerase viral
- Inibidores não nucleosídeos DNA polimerase viral

- **Herpesvírus tipo 1**: doença boca, face, esôfago, cérebro.
- **Herpesvírus tipo 2**: infecções genitália, reto, pele, mãos e meninges.

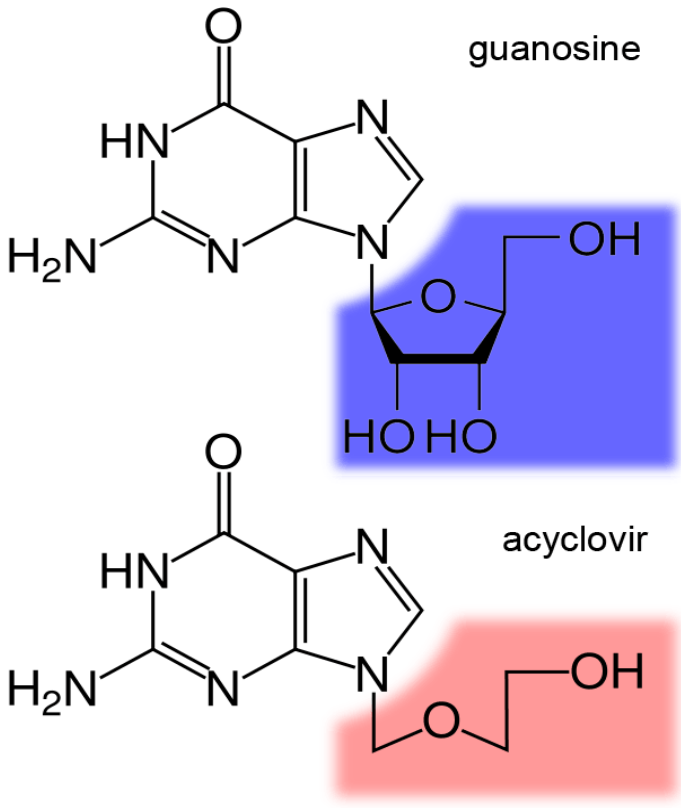
INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS DNA POLIMERASE

Aciclovir

Análogo acíclico guanosina, que carece de 3'OH na cadeia lateral

PROTÓTIPO CLASSE

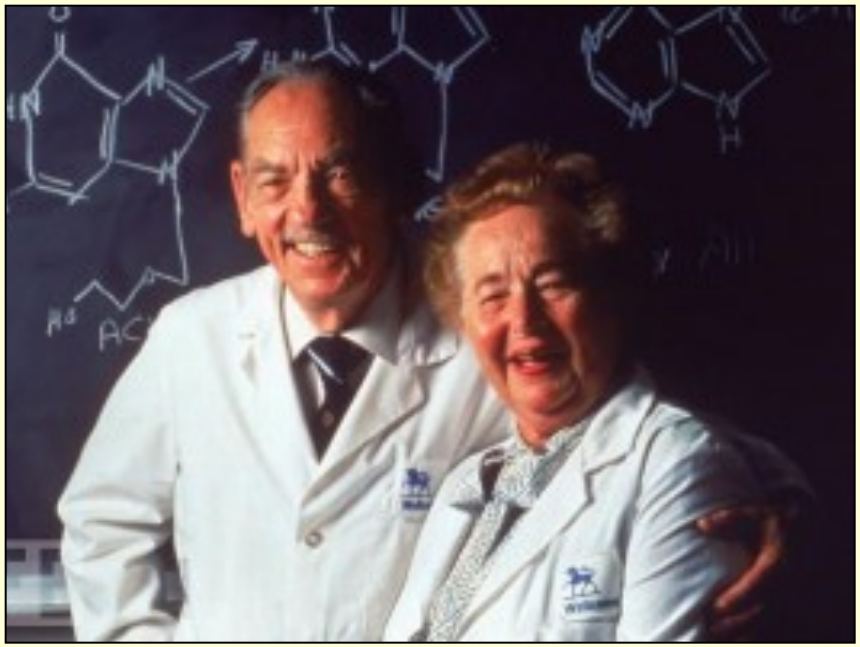
(Valaciclovir, que é pró-fármaco Aciclovir**, Penciclovir, Ganciclovir, Cidofovir)**



Pacientes ambulatoriais com infecções menos graves herpes e tratamento encefalite em imunocomprometidos; **HSV-1>>HSV-2>>>>>>>>>>Varicela-Zoster>Epstein-Barr> citomegalovírus**

Histórico: anti-herpesvírus

1977: *Vidarabina*, primeiro anti-herpesvírus aprovado pelo FDA. Toxicidade na visão. Retirado mercado.

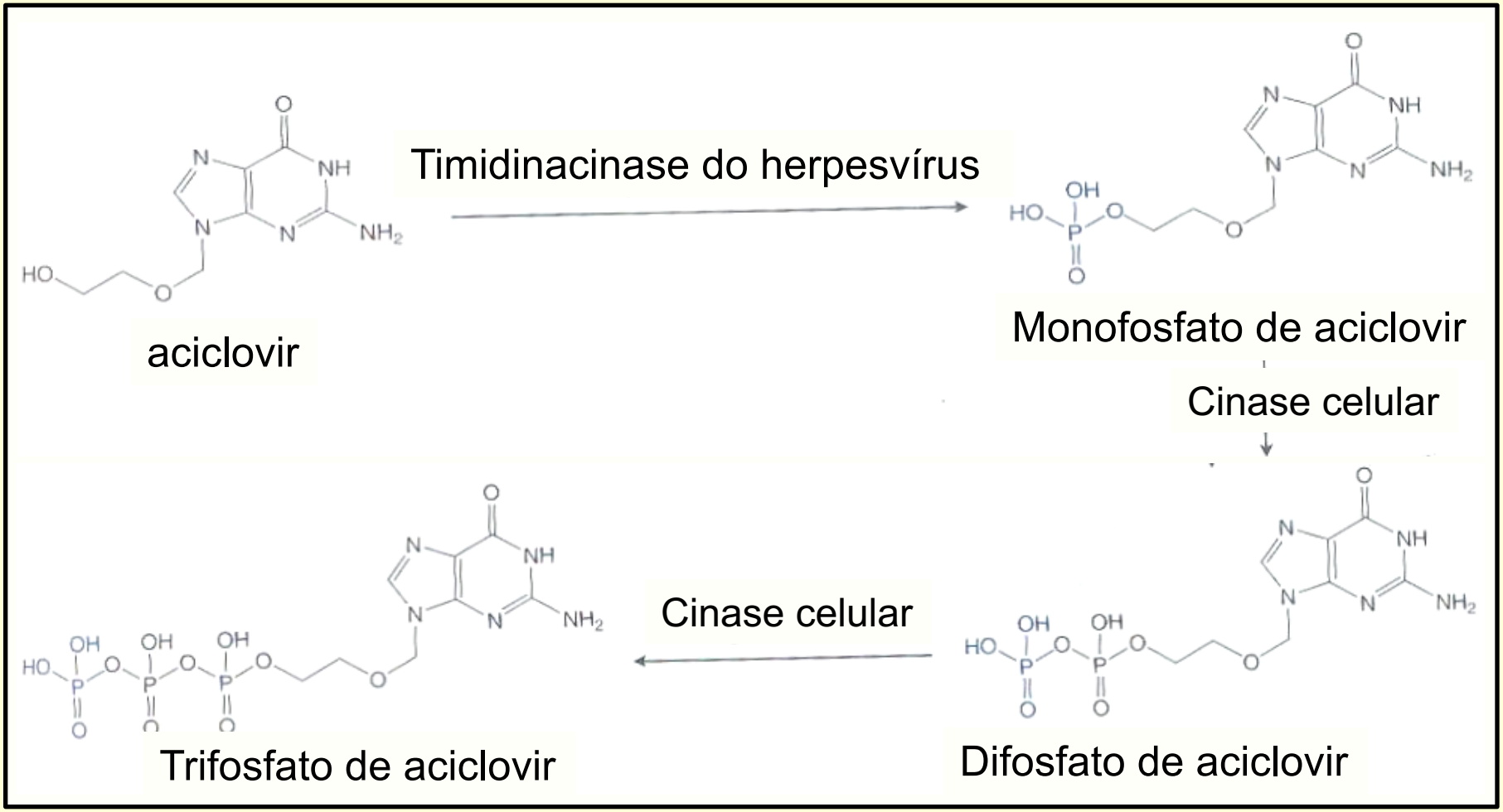


1988: *Gertrudes Elion e George Hitchings* ganhadores do prêmio Nobel pela descoberta e desenvolvimento do **aciclovir,** primeiro análogo nucleosídico anti-herpesvírus.

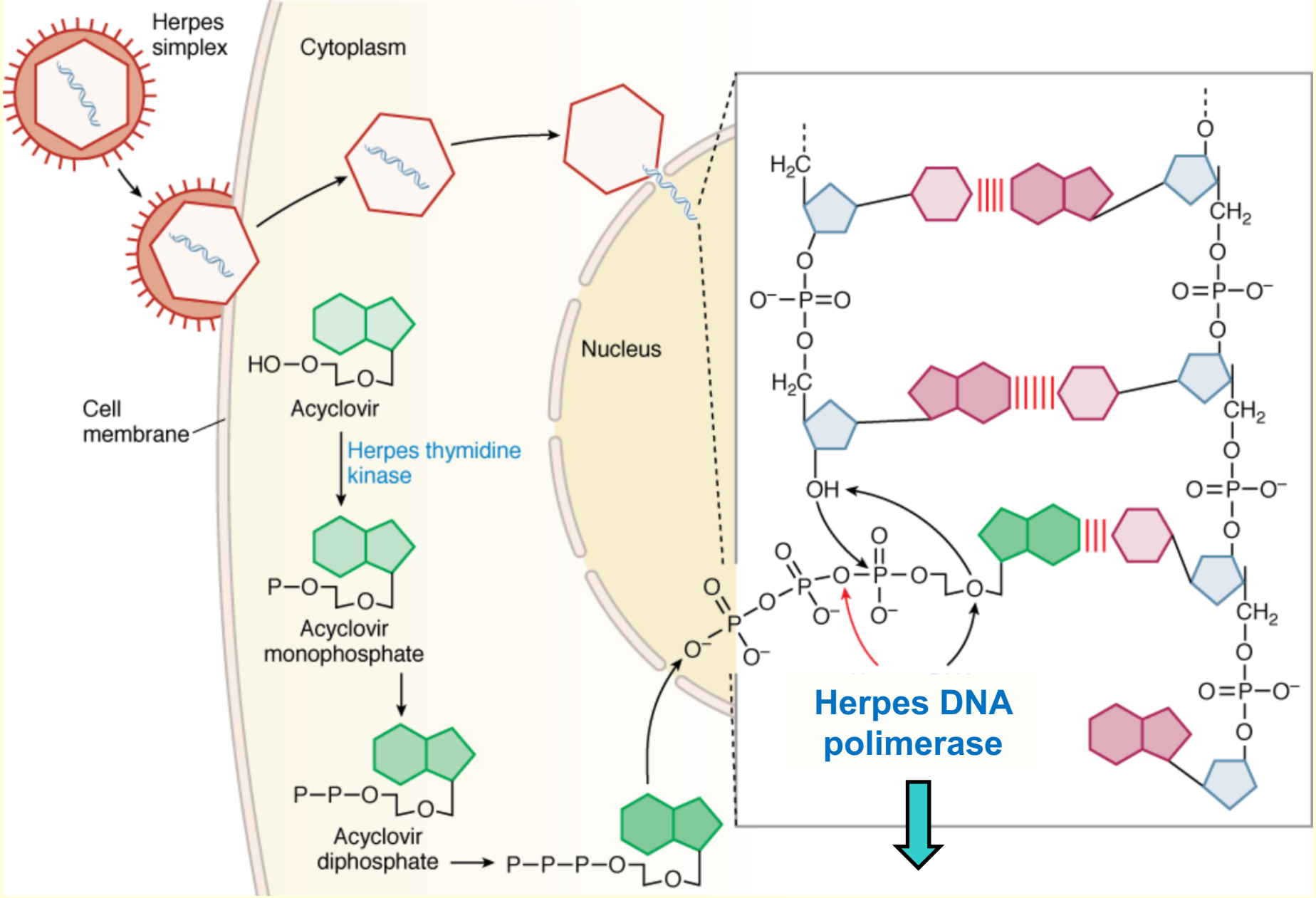
1982: aciclovir foi aprovado para uso contra herpesvírus e varicela-zoster em pacientes ambulatoriais.

Mecanismo de Ação Aciclovir e correlatos

- Análogos nucleosídeos necessitam de fosforilação (trifosfato)



Toxicidade seletiva: 200x mais seletivo à enzima viral Timidinacinase que à enzima celular de mamíferos.



INATIVAÇÃO SUICIDA

Cliva trifosfato aciclovir e insere monofosfato aciclovir ao invés desoxiguanosina DNA viral

Inativação Suicida DNA polimerase viral

Prolongamento da cadeia DNA torna-se impossível porque o monofosfato de aciclovir carece radical 3'OH para inserção de nucleotídeo adicional.

A exonuclease associada à DNA polimerase é incapaz de remover o radical monofosfato de aciclovir

Efeitos adversos

Afeta muito pouco a DNA polimerase hospedeiro. Por isto é bem tolerado.

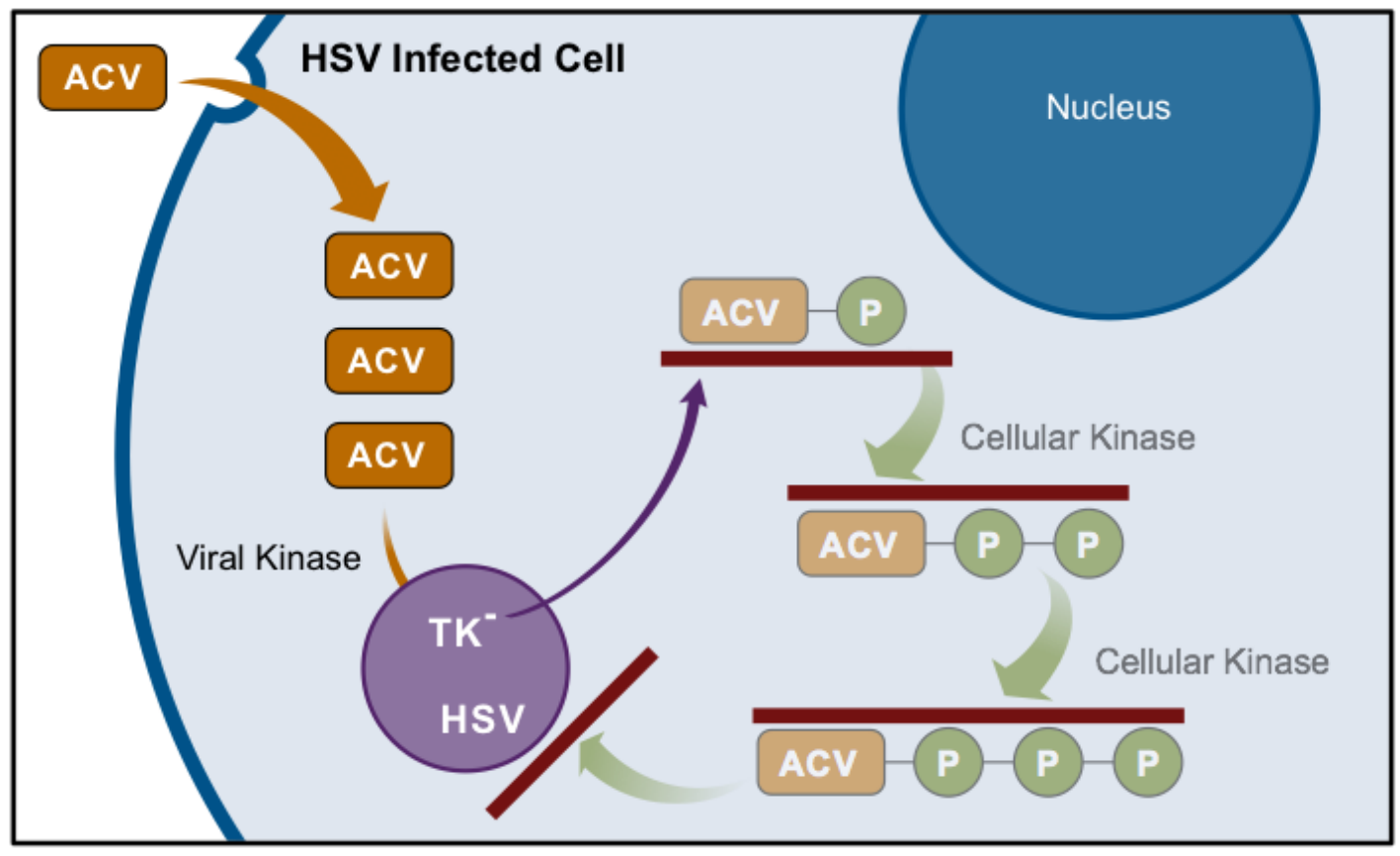
Via tópica: irritação das mucosas e queimação transitória

Via intravenosa: apresenta efeitos colaterais no SNC, que limitam a dose: pode causar tremores, delírios e convulsões, além de insuficiência renal.

Outras informações importantes Aciclovir

Resistência Viral (por mutações enzimáticas)

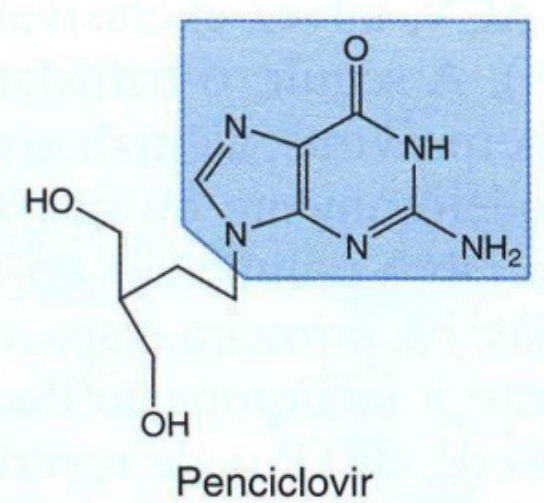
a) Ausência **timidina cinase viral** (mais comum): deixa de fosforilar aciclovir,



b) Alteração da especificidade de substrato (fosforila timidina e não aciclovir)

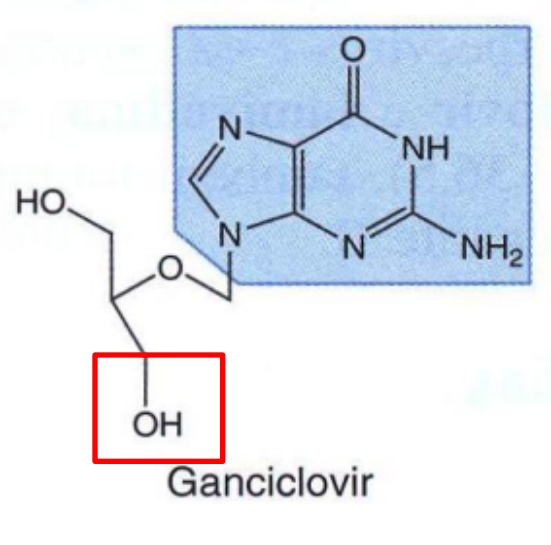
c) Alteração na DNA polimerase viral (raro)

Outros inibidores da DNA polimerase viral



Penciclovir (Fanciclovir é pró-fármaco)

-Análogo acíclico guanina. É 100 x menos potente aciclovir. Concentrações mais elevadas e efeitos mais prolongados para tratamento de HPV e VZV.



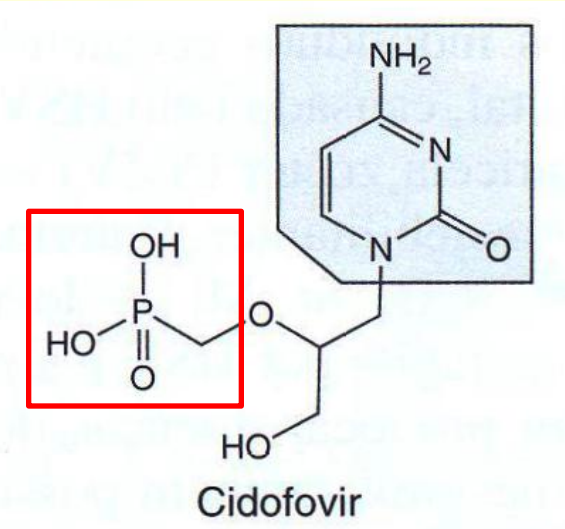
Ganciclovir

-Análogo acíclico guanina. Atividade inibitória contra os herpesvírus, **porém mais ativo DNA polimerase CMV.**

-Tratamento retinite por CMV em HIV e profilático em infecções por CMV em pacientes transplantes.

-Inibe células progenitoras da medula óssea humana, causando mielossupressão.

Outros inibidores da DNA polimerase viral



Cidofovir

Análogo nucleotídeo citidina. **É fosforilado por 2 cinases celulares e nenhuma viral.**

Os níveis de metabólitos fosforilados são semelhantes nas células infectadas e não infectadas.

Usado combater cepas HPV e CMV com resistência ao aciclovir e ganciclovir por mutação da timidinacinase viral, em pacientes com HIV.

Efeito adverso: nefrotoxicidade com probenecida (reduzida com pré-hidratação com soro fisiológico) e teratogenicidade. Carcinógeno humano potencial.

INIBIDOR NÃO NUCLEOSÍDEO DNA POLIMERASE

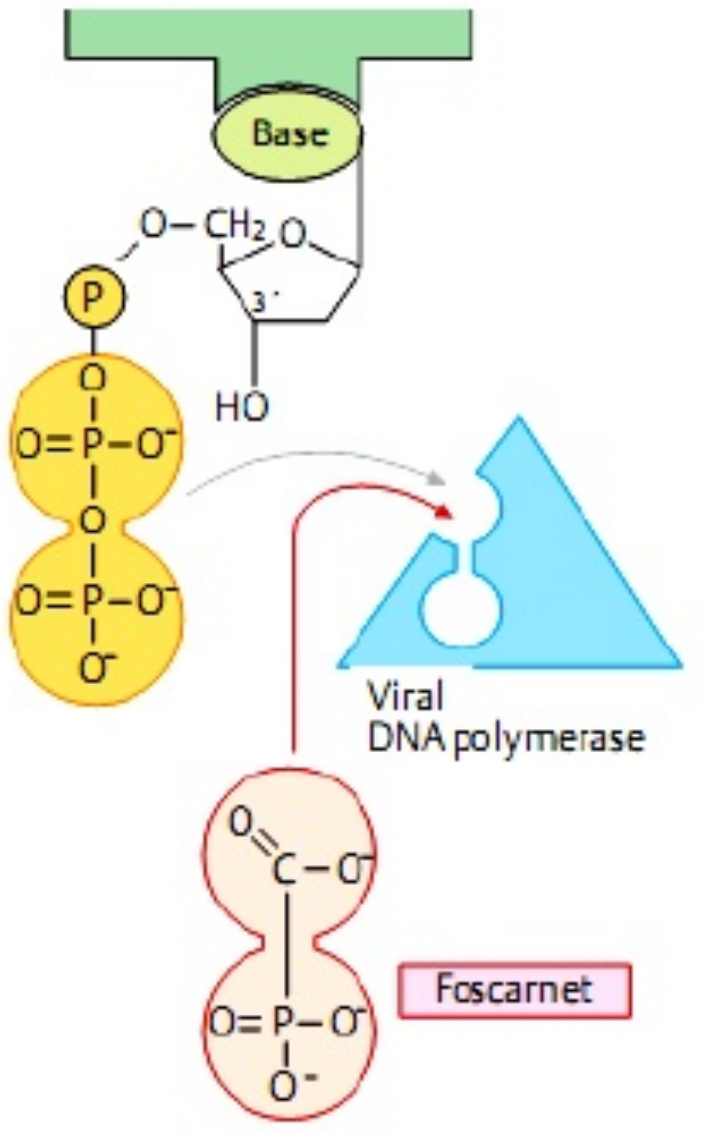
FOSCARNETE: análogo pirofosfato inorgânico que inibe todos HSV, incluindo cepas CMV resistentes ao ganciclovir e HSV resistentes ao aciclovir

Mecanismo de Ação

Inibe diretamente DNA polimerase viral

⇩

Bloqueia local da ligação do pirofosfato e inibe a clivagem do trifosfato em monofosfato de nucleosídeo, inibindo replicação



Efeito adverso: inibe polimerases celulares e divisão celular. Causa nefrotoxicidade, cefaleia, tremor e irritabilidade.

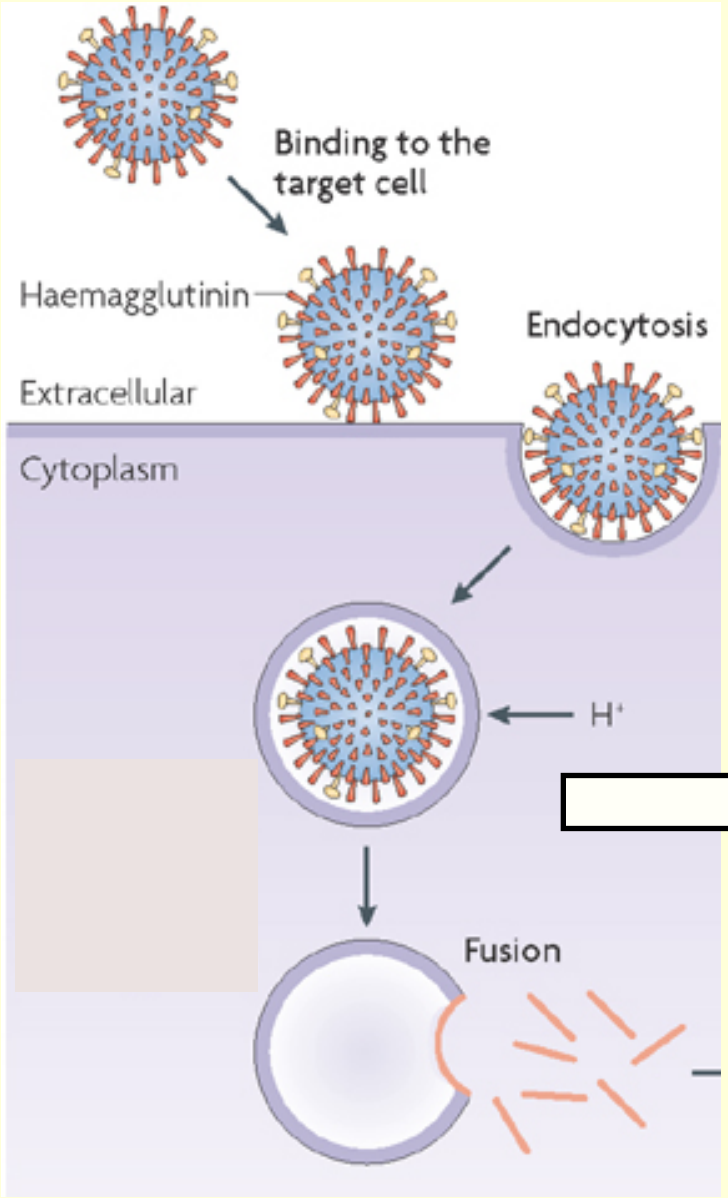
AGENTES ANTIVIRAIS (não retrovirais)

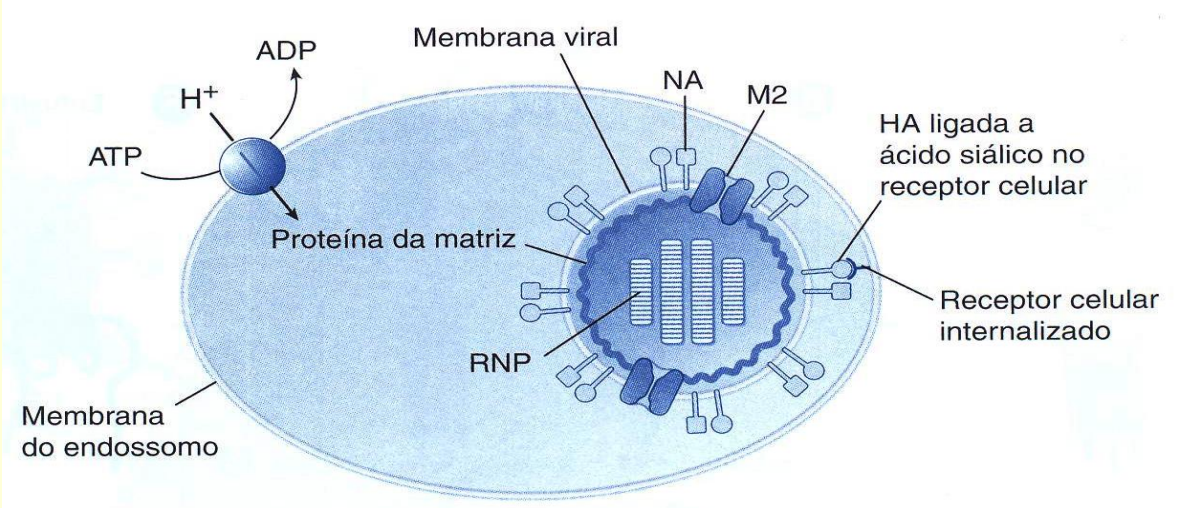
II. Anti-Influenza

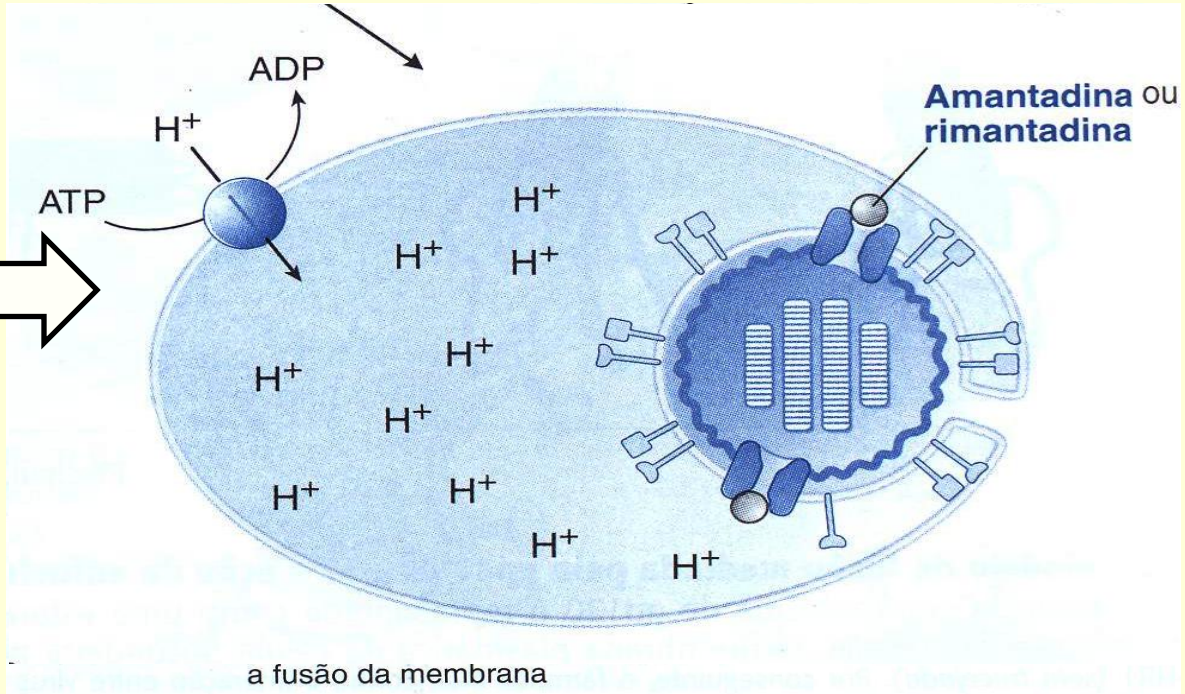
- Inibidores desnudamento viral
- Inibidores liberação viral (neuraminidase)

INIBIDORES DESNUDAMENTO VIRAL

Inibem replicação principalmente VÍRUS **INFLUENZA A**







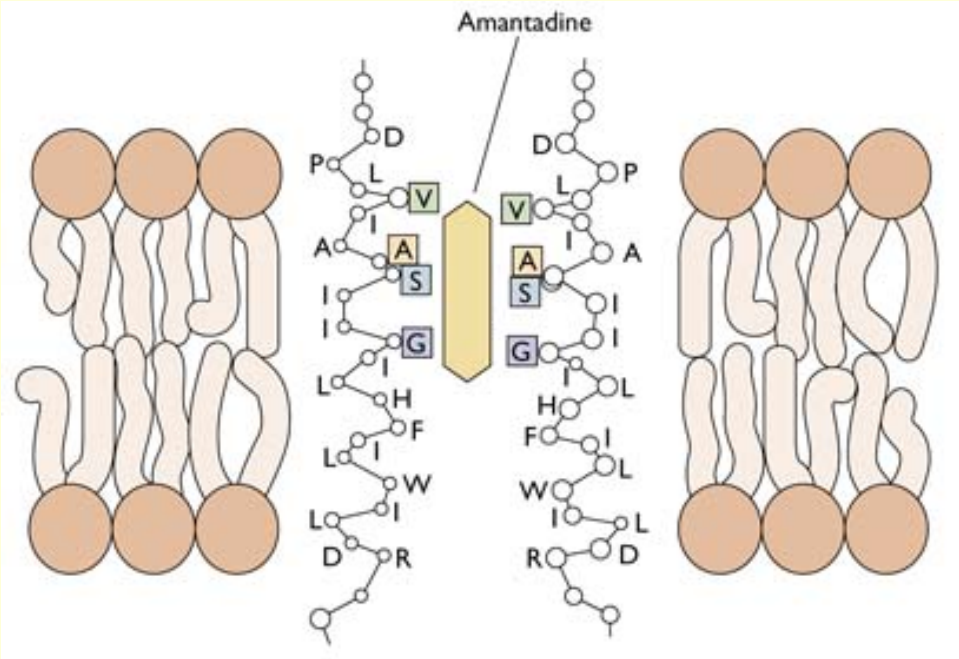
Amantadina e Rimantadina

-Inibem replicação vírus *influenza A mas não B e C*

- Profilaxia gripe sazonal pacientes alto risco, quando vacina não pode ser aplicada ou ineficaz (HIV).

-Prevenção influenza hospitalar.

-Rimantadina 4 X mais ativa que amantadina e menos efeitos colaterais

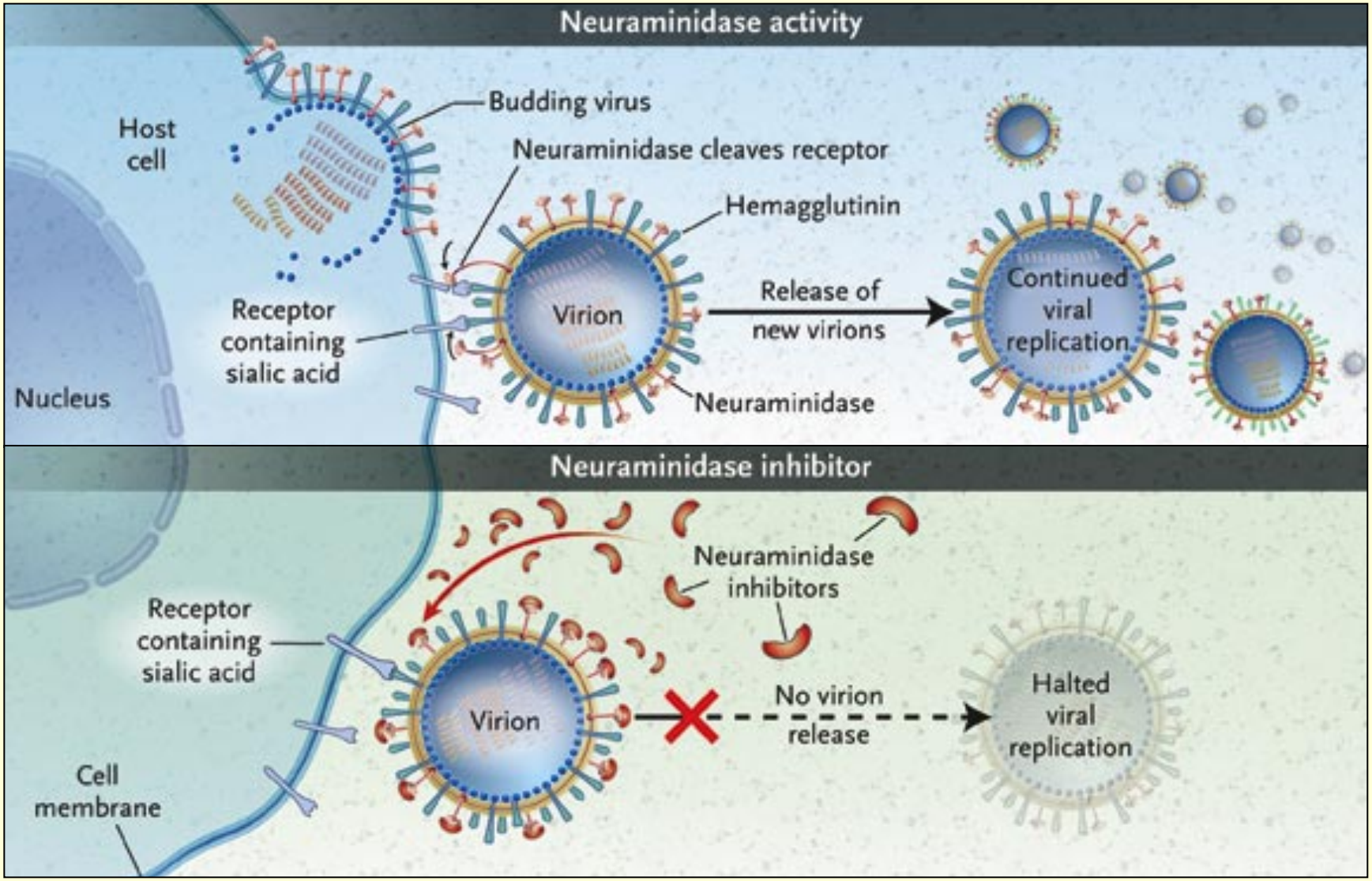


Resistência (não mais utilizadas)
alteração sequencia RNA que codifica M2
H1N1 "gripe suína"

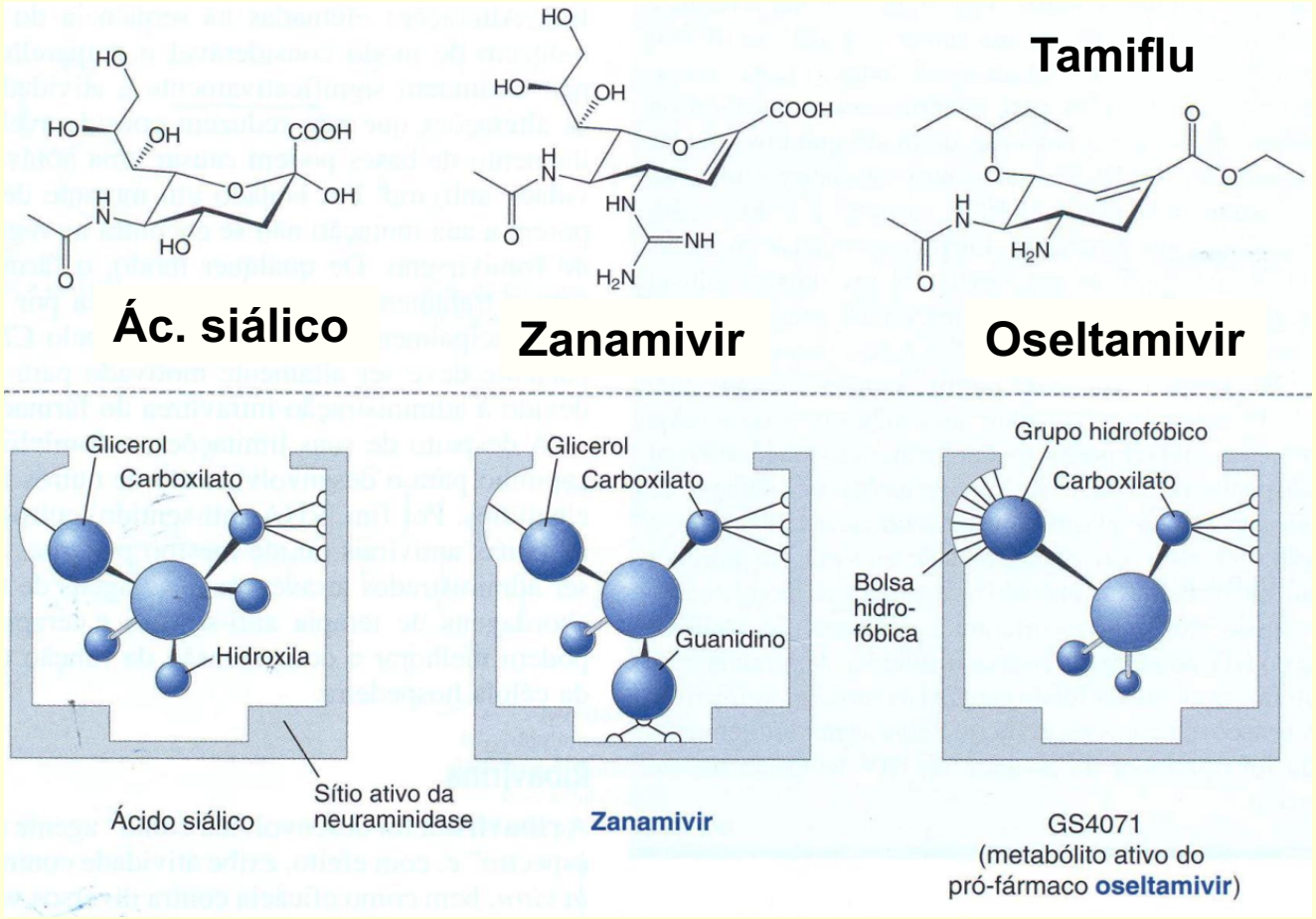
Efeitos adversos: amantadina - queixas gastrointestinais e efeitos no SNC (nervosismo, tontura insônia e náuseas, canais iônicos), teratogênicos

INIBIDORES LIBERAÇÃO VIRAL

Neuraminidase: cliva ligação ácido siálico e hemaglutinina viral secreções respiratórias



INIBIDORES NEURAMINIDASE



Análogos do acido siálico.

Alteram conformação neuraminidase.

Utilizados tratamento ou prevenção *Influenza A e B (pacientes não imunizados ou idosos imunizados).* Efeitos adversos gastrointestinais.

Tamiflu: melhor tolerado e atividade oral. Pandemia Gripe Tipo A –H1N1 (2009)
Zanamivir: pó, inalação. **Peramivir:** terceira geração aprovada FDA 2014, **IV**

Imunomoduladores contra infecções virais

1) **Imunoglobulinas passivas** (administração anticorpos pacientes não imunes) **ou ativas** (vacinas) – Raiva, sarampo, caxumba, hepatite B

2) **Interferonas:** citocinas com atividades antivirais e imunomoduladoras.

Melhoram eficiência do sistema imune: estimulam atividade citotóxica linfócitos, macrófagos e NK, e suprarregulação antígenos MHC classe I

Inibem replicação (síntese proteica: ativam RNaseL que cliva RNA viral) e liberação viral (alterações membrana que bloqueia brotamento)

Usos: hepatite C, hepatite B e papilomavírus (injeções subcutâneas, IM)

HEPATITE C

Interferonas + Ribavirina (inibe síntese RNA mensageiro viral)

Inibe competitivamente a iosina-5'-fosfato desidrogenase celular e interfere na síntese de GTP, e portanto, de acido nucleico