



# Mecanismos de Ação de Antivirais

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Patologia  
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



burns@usp.br

# Antivirais – Desafios

- Vírus → Menores seres infecciosos
- Vida exclusivamente parasitária
- Ácido nucleico (DNA ou RNA) + Envoltório Protéico

# Mecanismo de ação

- Viricidas → Inativam virus intactos
- Antivirais Diretos → Bloqueiam a replicação viral
- Antivirais Indiretos ou Imunomoduladores → Melhoram a defesa do hospedeiro

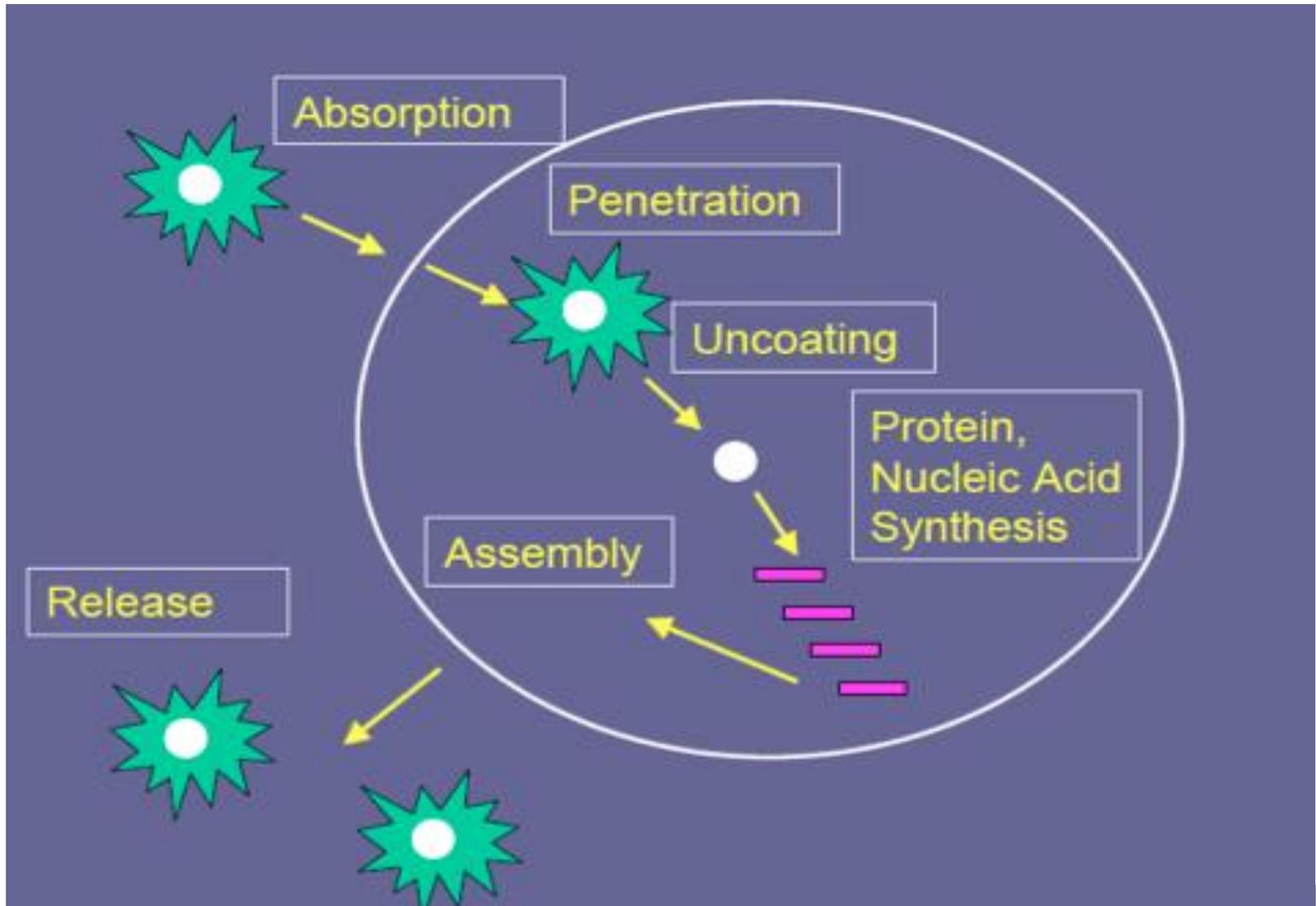
# Mecanismo de ação - Viricidas

- Podem causar inativação direta em um único passo
- Podem danificar células hospedeiras assim como os vírus, portanto de uso limitado
- Podem ser usados na prevenção da transmissão de infecções virais
- Exemplos incluem
  - Detergentes
  - Solventes orgânicos
  - Radiação ultravioleta e gama

# Mecanismo de ação dos principais antivirais

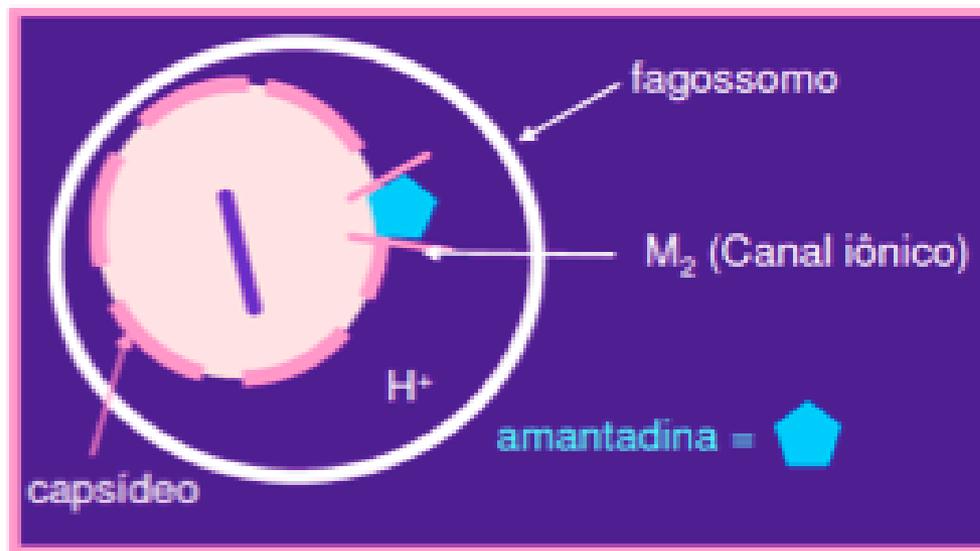
- Mecanismos baseados no conhecimento do ciclo replicativo;
- Análogos, não análogos, Interferons;
- Resistência (entendimento do processo de aquisição de resistência).

# Replicação Viral e potenciais alvos



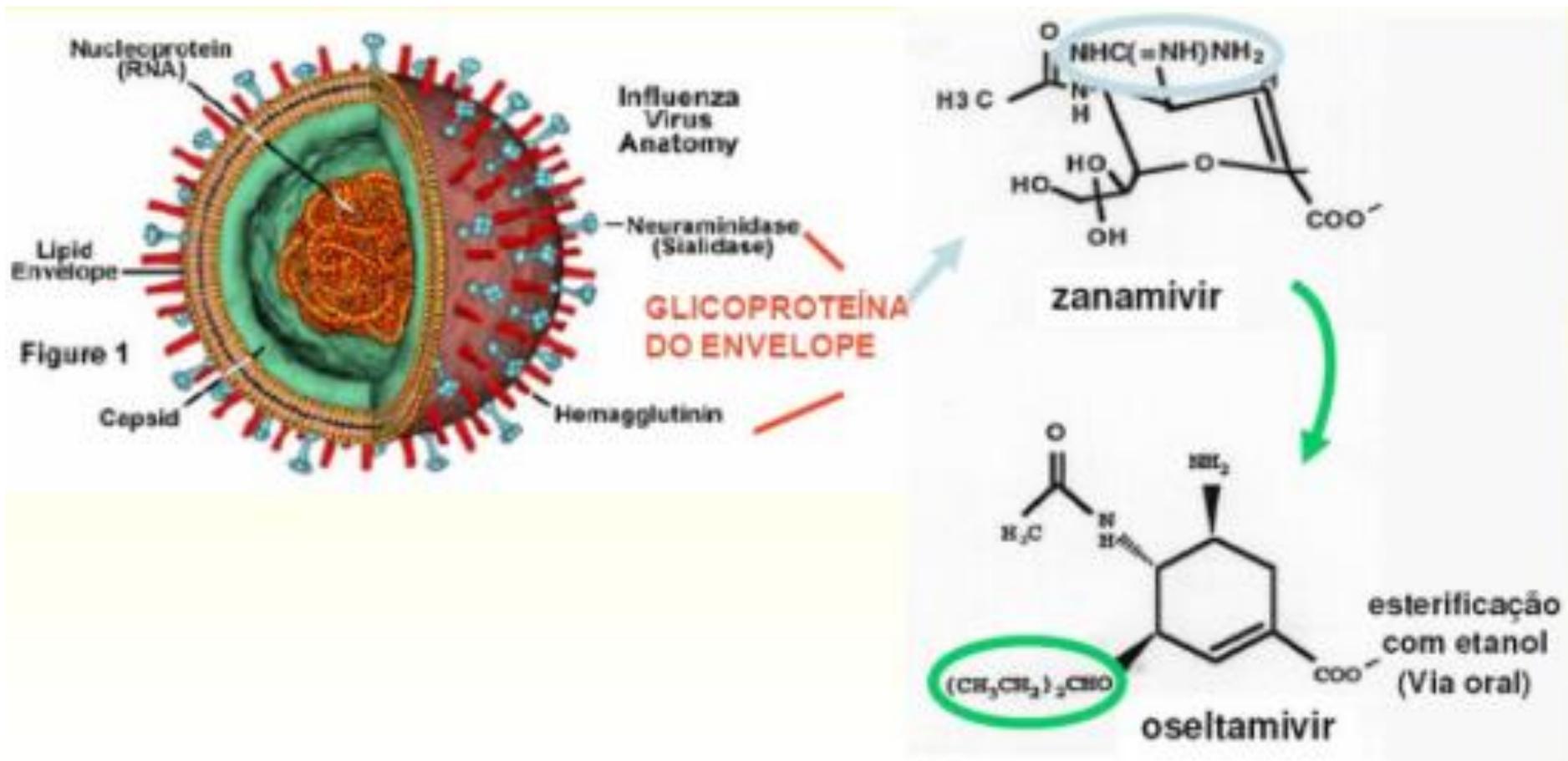
# Amantadina e Rimantadina

- Infecção por influenza A
- Bloqueia o desnudamento do genoma viral, impossibilitando o deslocamento para o núcleo celular
- Impedimento estérico do canal iônico formado pela proteína viral M2

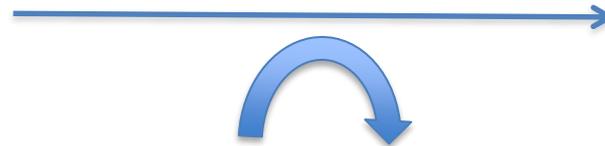
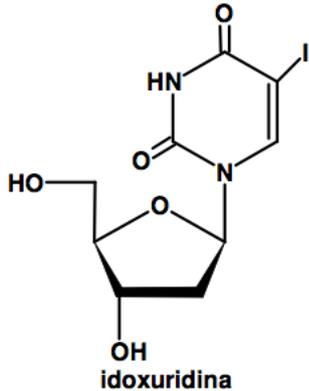


# Inibidores de Neuraminidase

- Oseltamivir e Zanamivir



# Iododesoxiuridina e Vidarabina



Iododesoxiuridina-  
trifosfato

Fosforilação por cinases-  
celulares

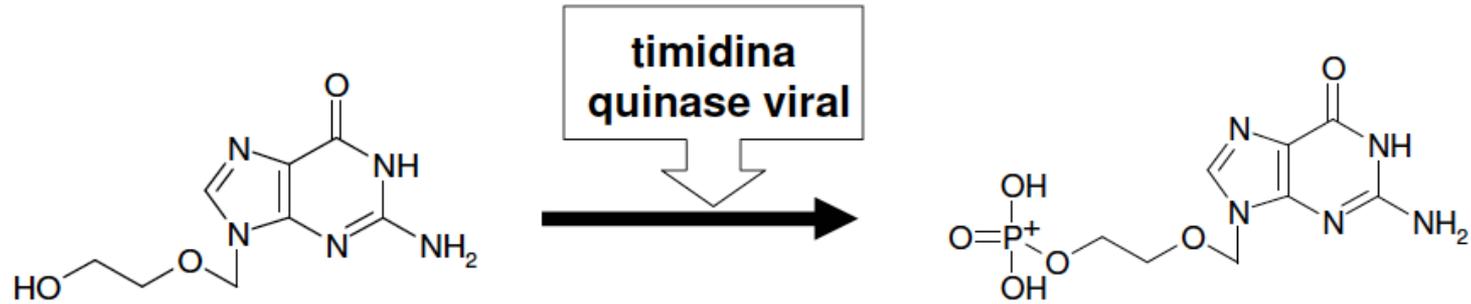
Inibição competitiva da DNA-polimerase

Trifosfato de iododesoxiuridina é incorporado ao DNA viral nascente → desestabilidade da molécula de DNA

# Aciclovir

- Análogo sintético da 2' desoxiguanosina
  - Substrato da DNA polimerase para replicação de DNA-Vírus
- Início da terapia antiviral seletiva
  - Herpes Virus
  - Varicela - Zoster
- Valaciclovir
  - Pró-fármaco
  - Melhor absorção VO
- Ganciclovir
  - Mais tóxico
  - CMV, EB e mutantes resistentes a Aciclovir

# Aciclovir



guanosina monofosfato  
quinase da célula hospedeira

**Inibição competitiva  
da DNA polimerase**

**TRIFOSFATO  
DE ACICLOVIR**

trifosfato de aciclovir é incorporado  
no DNA viral → impede alongamento  
da cadeia de DNA

# Aciclovir - Resistência

- Redução ou ausência da timidina quinase (principal mecanismo);
- Alteração da timidina quinase;
- Alteração da DNA polimerase (redução da afinidade ao aciclovir tri-fosfato).

# Ribavirina

- Análogo de guanosina;
  - Inibição da síntese de ácidos nucleicos;
  - Inibição do capeamento do RNAm;
  - Redução das reservas de guanina por inibir a enzima monofosfato desidrogenase;
  - Inibe RNA polimerases.
- Hepatite C; vírus sincicial respiratório, arenavirose;
- Ativo em infecções por DNA e RNA-vírus (amplo espectro);

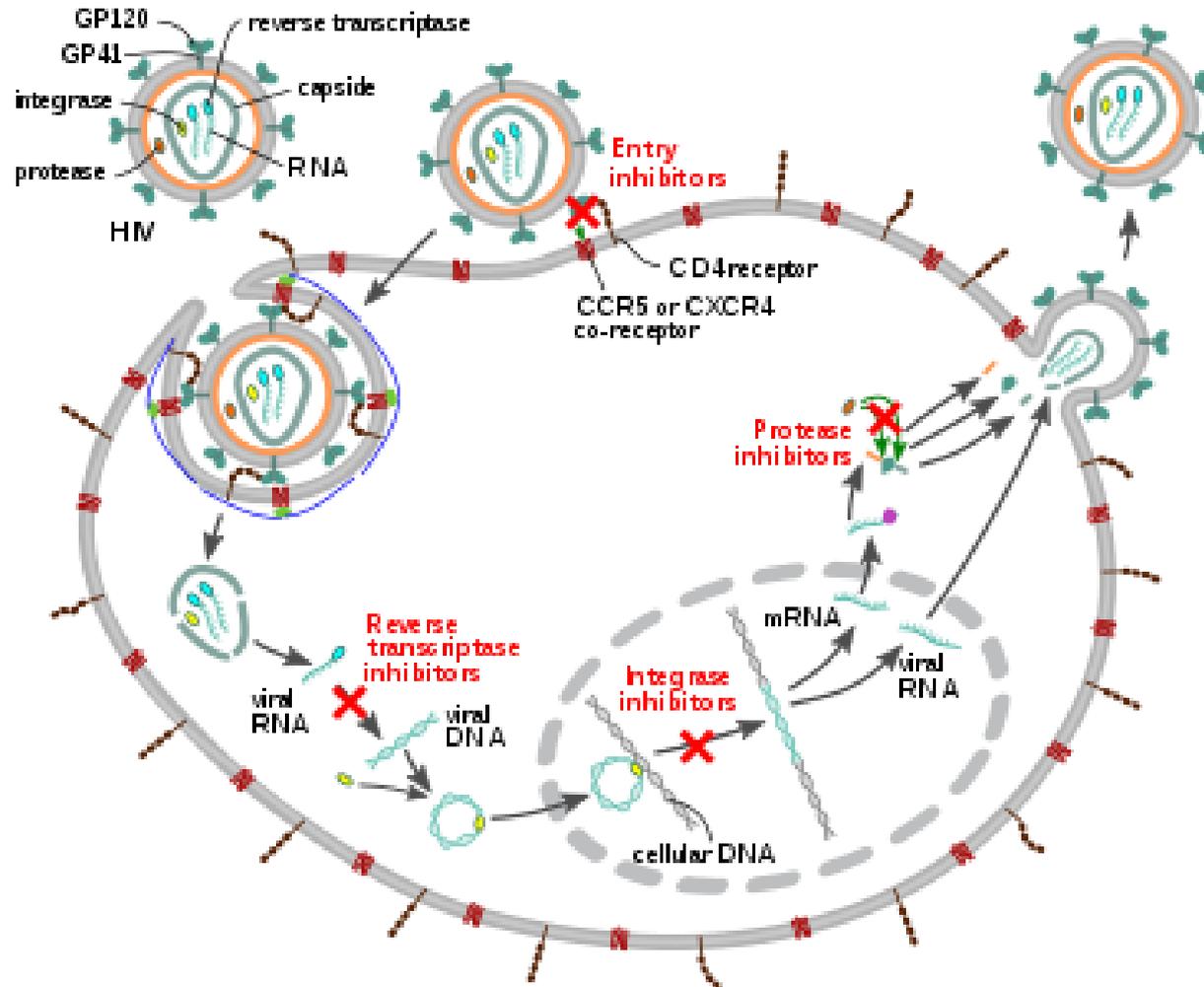
# Interferons

- Fator Antiviral Natural
- Glicoproteínas produzidas por células de mamíferos ou bactérias → Recombinação
- Tipos: Alfa, Beta e Gama – só o Alfa em infecções virais
- Liga receptores de superfície em células infectadas
  - Inibe transcrição e tradução do mRNA Viral
- Hepatites B e C, Papilomavirus, Herpes

# Interferon Alfa

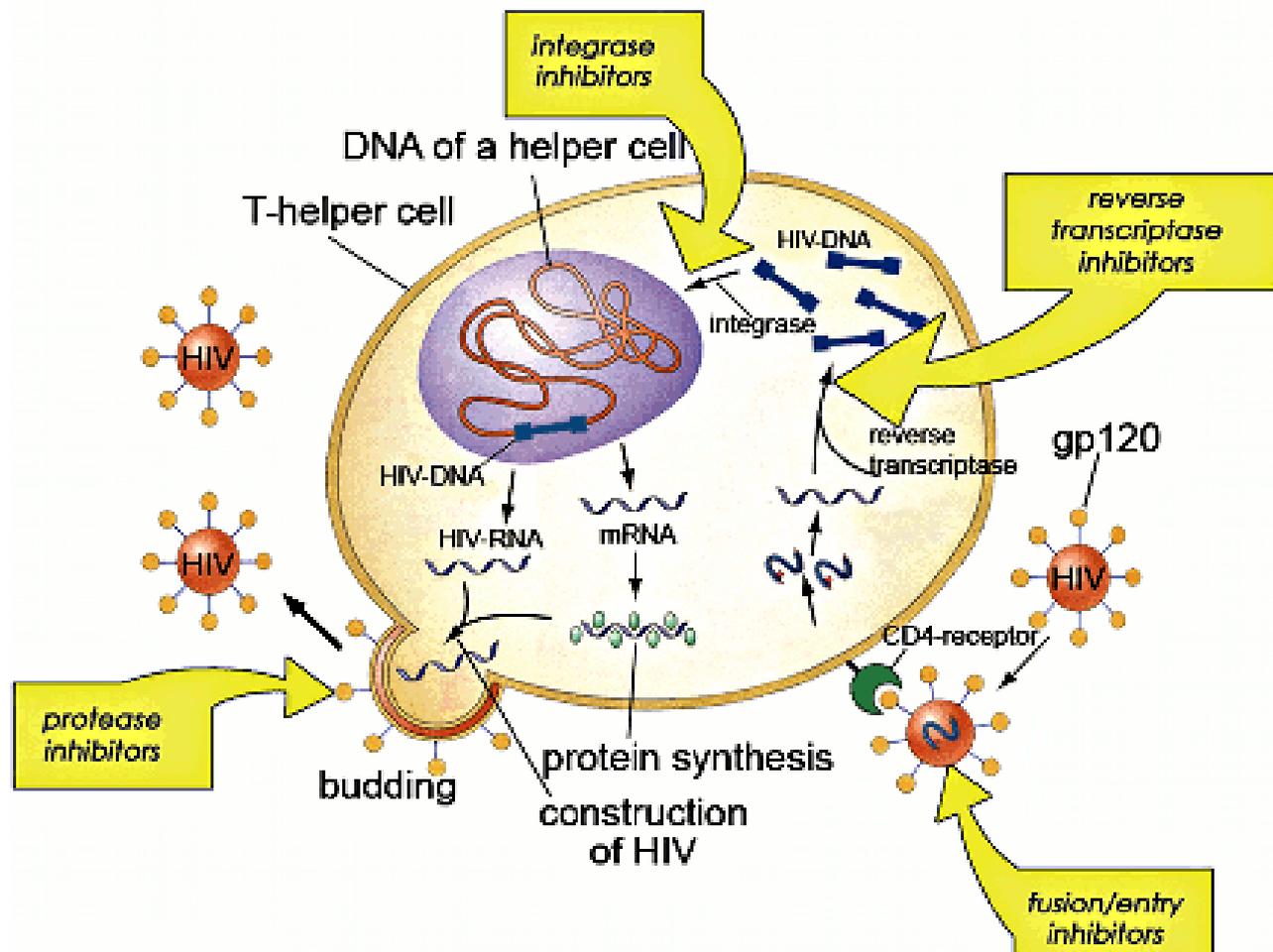
- Deixa a célula resistente a muitos vírus, porém tem alta toxicidade;
- Leva muitas horas para desenvolver resposta;
- Usado no tratamento de diversos vírus;
- Administração parenteral;
- Dosagem depende do tipo de tratamento;
- Efeitos adversos
  - Sintomas gripais
  - Depressão
  - Hipotensão

# Terapia Antiretroviral – HIV



# Terapia Antiretroviral – HIV

## Blocking HIV replication by ART



(after AS Fauci)

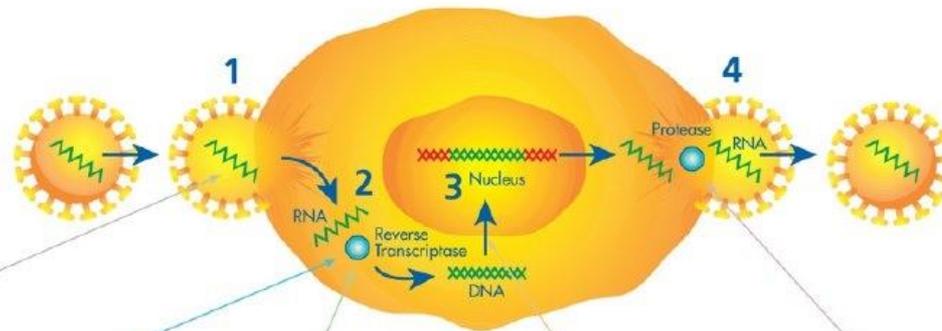
# Terapia Antiretroviral – HIV

## Antiretroviral Agents for HIV

### Stages of HIV replication

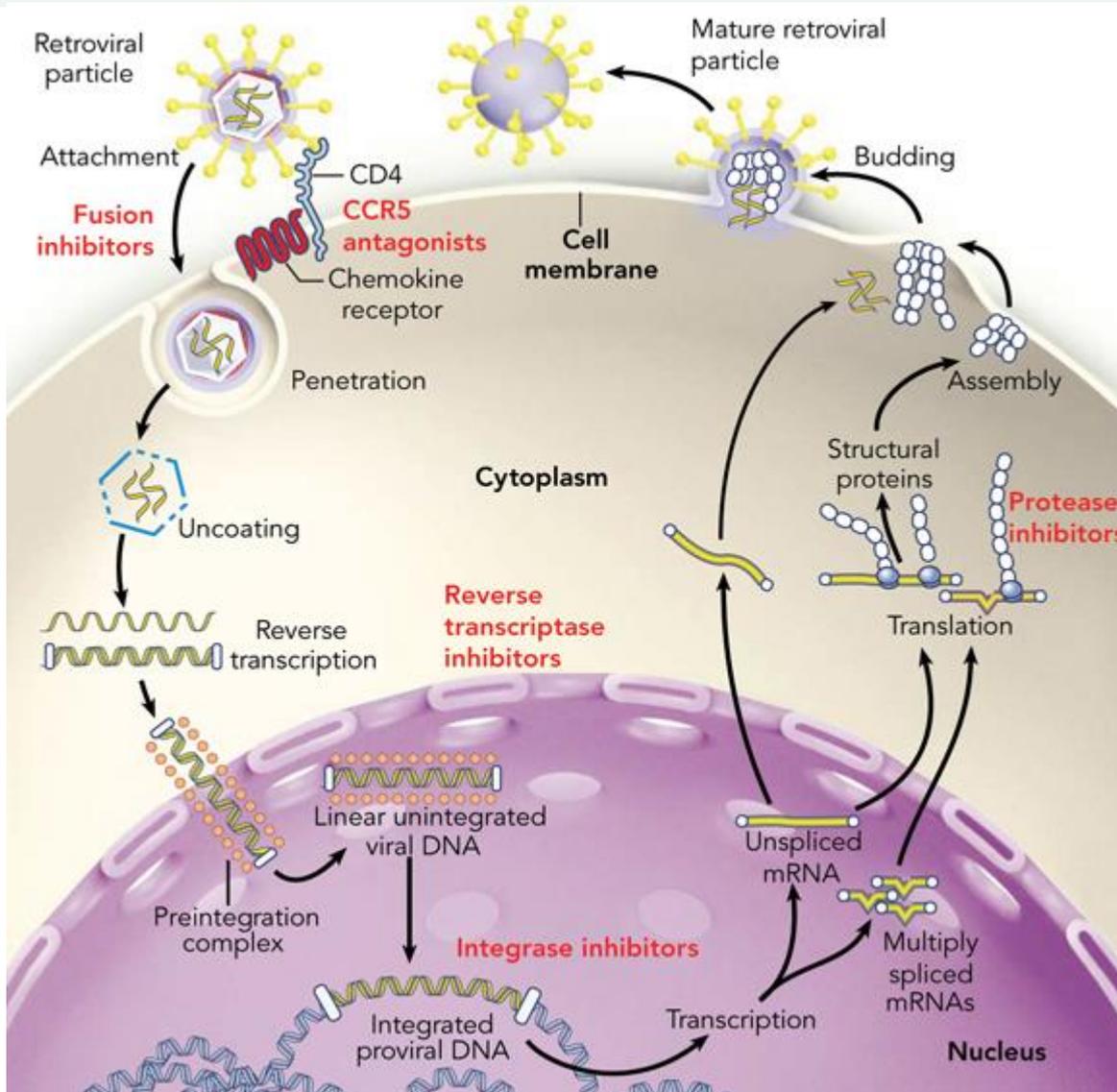
1. HIV enters a CD4 cell.
2. HIV is a retrovirus, meaning that its genetic information is stored on single-stranded RNA instead of the double-stranded DNA found in most organisms.
3. HIV DNA enters the nucleus of the CD4 cell and inserts itself into the cell's DNA. HIV DNA then instructs the cell to make many copies of the original virus.
4. New virus particles are assembled and leave the cell, ready to infect other CD4 cells.

### Targeting HIV Replication



Fusion and Entry inhibitors	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Nucleoside/Nucleotide analogues	Integrase inhibitors	Protease inhibitors
Entry inhibitors work outside the cell. They prevent HIV from entering the CD4 cell by blocking binding or fusion of HIV with the CD4 cell membrane. If HIV cannot enter the CD4 cell it is unable to replicate.	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors bind to reverse transcriptase and inhibit the enzyme, stopping HIV replication by preventing formation of HIV DNA. These drugs act in a completely different way to nucleoside/nucleotide analogues.	Nucleoside/nucleotide analogues act as false substrates for reverse transcriptase, causing chain termination. The resulting DNA is incomplete and prevents HIV replication.	Integrase inhibitors block the integration of HIV and cell DNA. This process prevents HIV replication.	Protease inhibitors work at the last stage of the HIV replication cycle. They prevent HIV from being successfully assembled and released from the infected CD4 cell.

# Terapia Antiretroviral – HIV



# Terapia Antiretroviral – HIV

- ITR
  - IN: Inibidores competitivos da transcriptase reversa que competem com as primidinas naturais (AZT, d4T) ou purinas (ddI) inibem a elongação da cadeia de RNAg nascente
  - INN: inibidores não competitivos da TR ligando-se à enzima e mudando sua conformação
- Inibidores da Protease
  - Inibe a clivagem proteolítica dos produtos finais de tradução necessários para maturação da partícula viral durante brotamento

# Terapia Antiretroviral – HIV

- Inibidores Nucleosídeos Transcriptase Reversa (NRTI)
  - Zidovudina (AZT)
  - Lamivudina (3TC)
  - Abacavir (ABC)
  - Tenofovir (TDF)
  
- Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTI)
  - Efavirenz (EFV)
  - Nevirapina (NVP)
  - Doravirina (DOR)

# Terapia Antiretroviral – HIV

- Inibidores de Protease
  - Ritonavir (RTV)
  - Tipranavir (TPV)
  - Saquinavri (SQV)
  - Atazanavir (ATV)
  - Darunavir (DRV)
- Inibidores de Fusão
  - Enfuvirtide (T-20)

# Terapia Antiretroviral – HIV

- Antagonistas de CCR5
  - Maraviroc (MVC)
- Inibidores da Integrase
  - Dolutegravir (DTG)
  - Raltegravir (RAL)
- Inibidores Pós-ligação – bloqueio de CD4
  - Ibalizumab (IBA)

# Terapia Antiretroviral – HIV

- Regimes iniciais
  - Inibidor de Integrase + 2 NRTIs:
- Regimes iniciais específicos
  - Inibidor de Protease + 2 NRTIs
  - NNRTI + 2 NRTIs

