

Antivirais

Luciana B. Lopes



ANTIVIRAIS

Agentes anti-influenza



Exemplos:
Amantadina
Oseltamivir
Zanamivir

Agentes anti-herpes



Exemplos:
Aciclovir
Ganciclovir
Penciclovir

Agentes antiretrovirais



Exemplos:
Zidovudina
Efavirenz
Ritonavir

DNA virus

Exemplos:
Hepatite B
Herpes

RNA virus

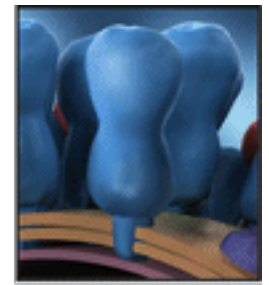
Exemplos:
Influenza
Retrovirus

FÁRMACOS ANTI-INFLUENZA

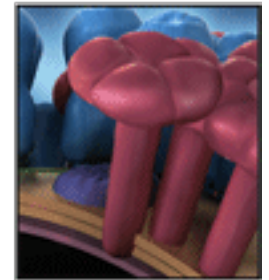
Influenza

- **Sazonal**
 - A: subdividido em vários subtipos dependendo da combinação de proteínas de superfície
 - H (hemaglutinina, 18)
 - N (neuraminidase, 11)
 - Exemplos: A(H1N1), A(H3N2)
 - B: 2 linhagens (Yamagata e Victoria)
 - C (infecção leve, ausência de epidemia)
 - D

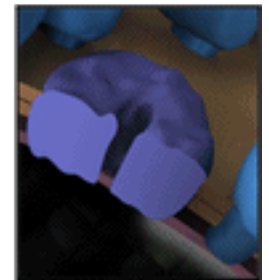
Ribonucleoproteína-
RNP



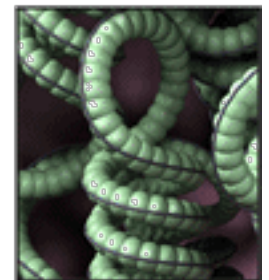
Hemagglutinin



Neuraminidase

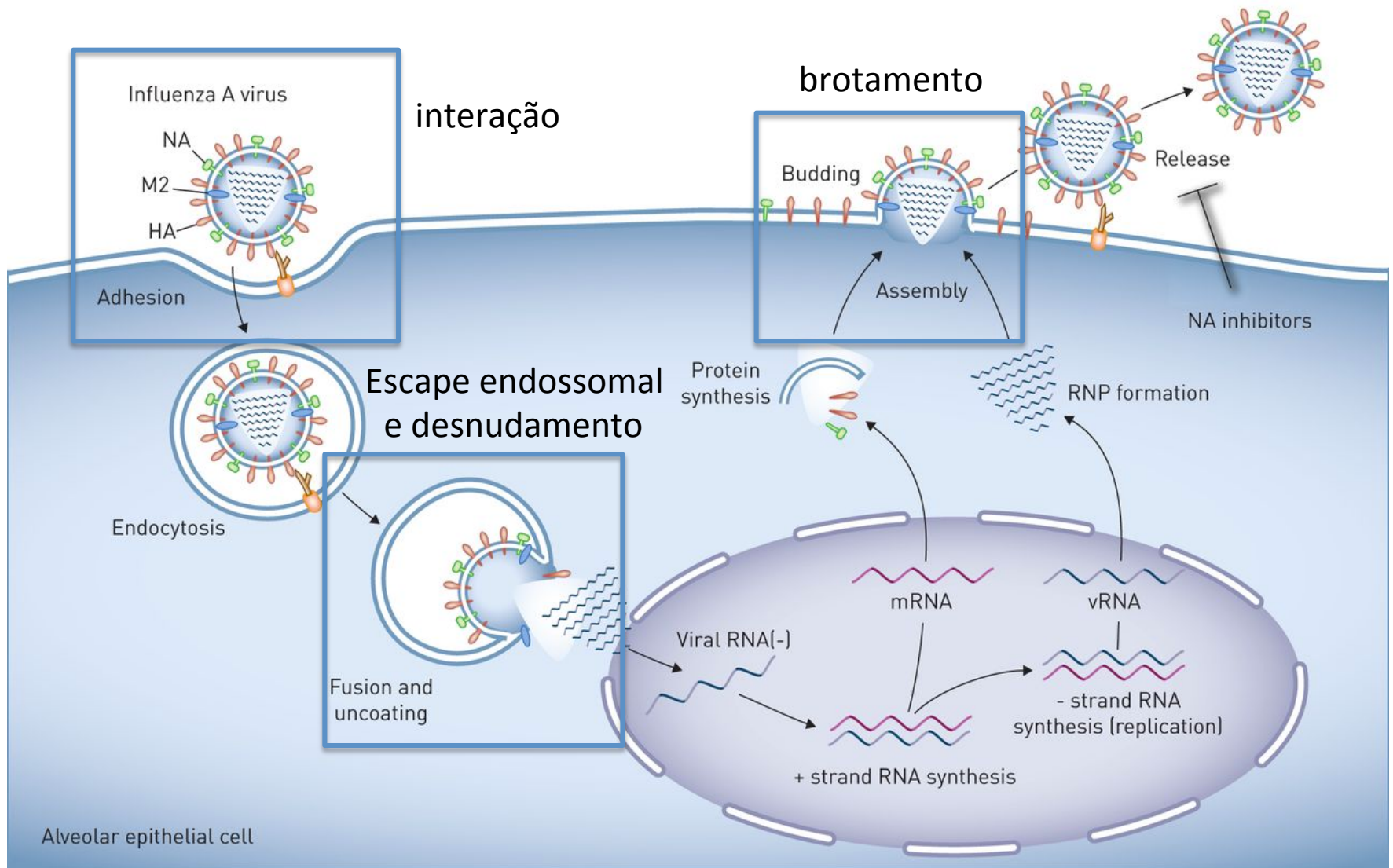


M2 Ion Channel



RNP

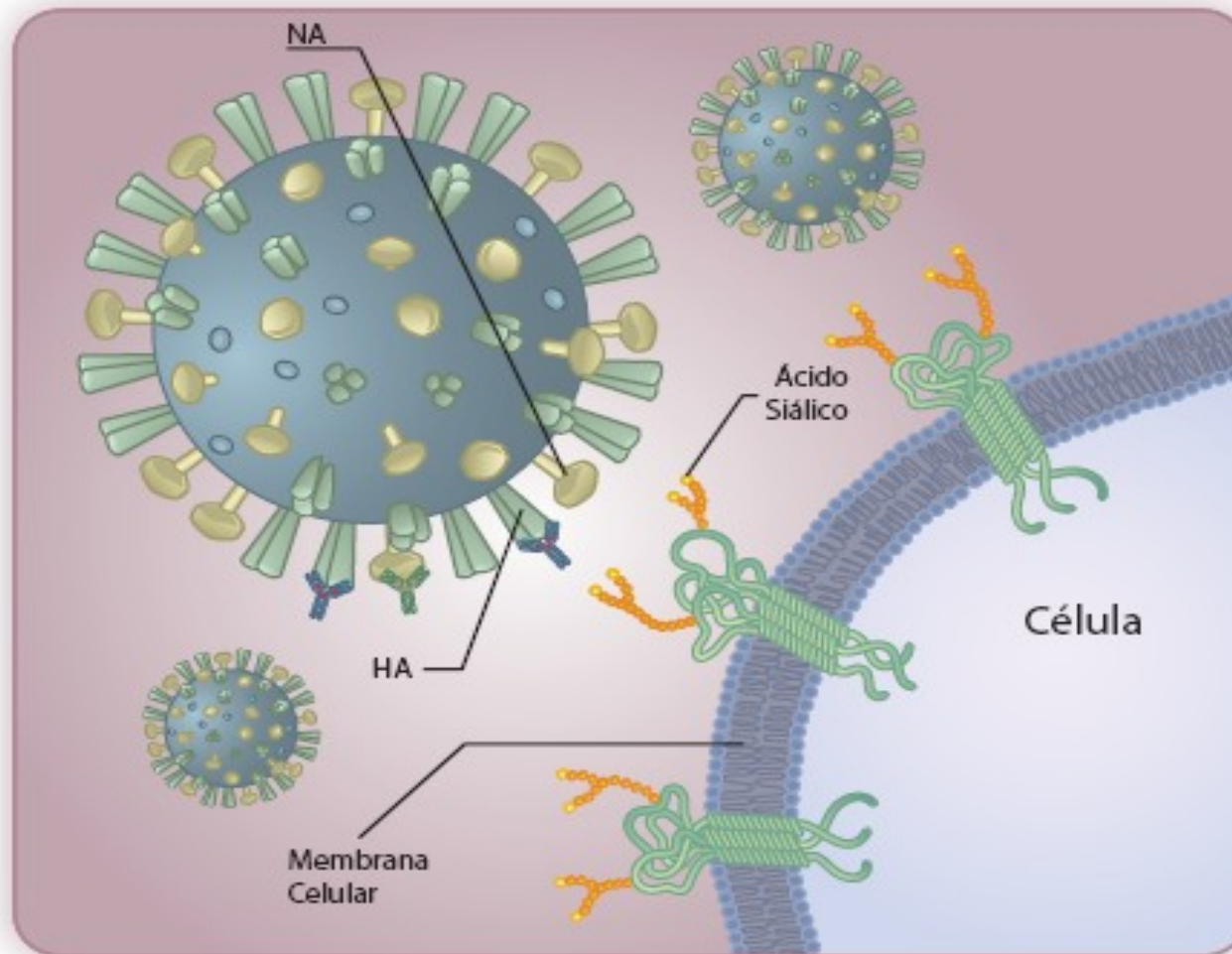
NB
Influenza B

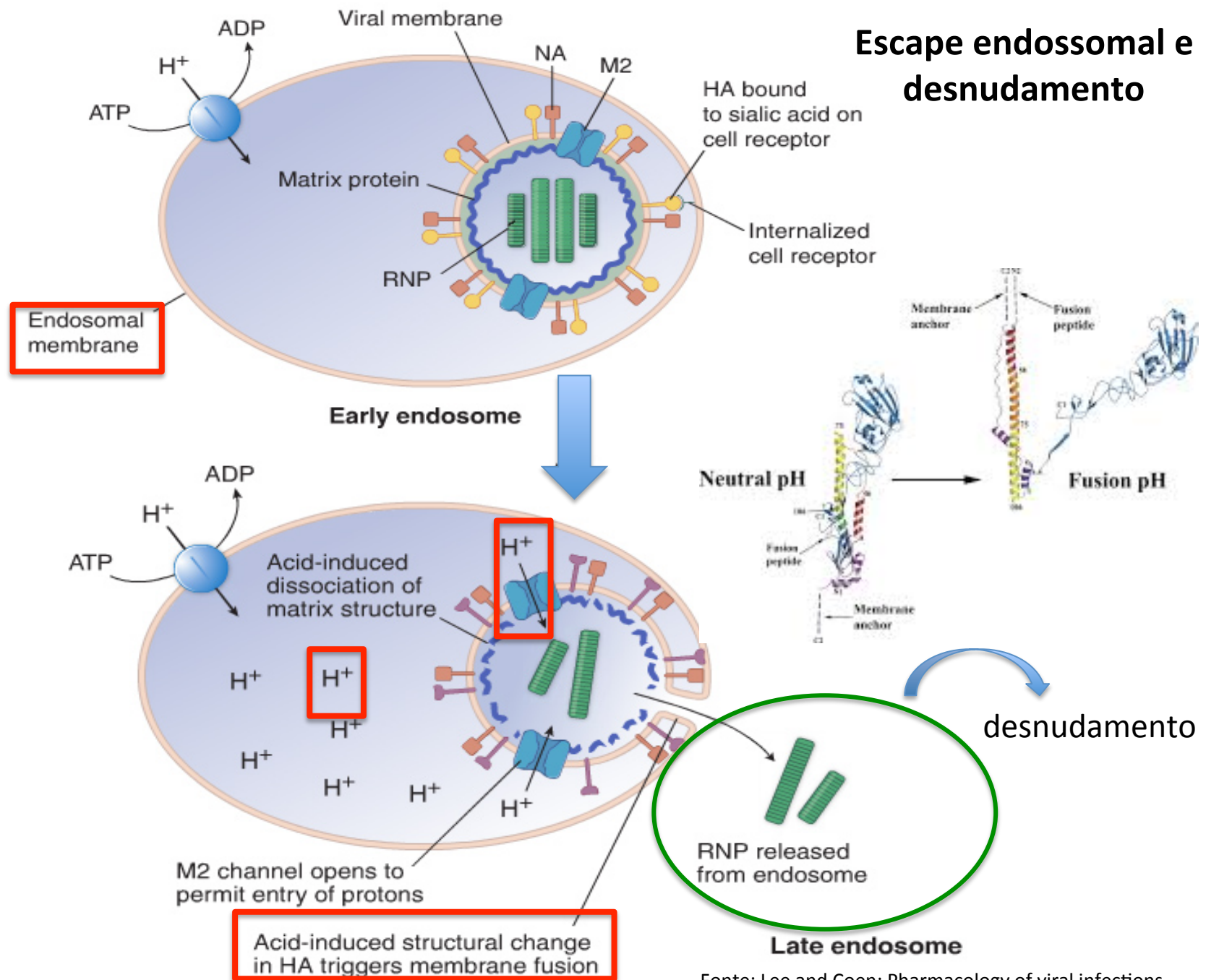


Interação e internalização

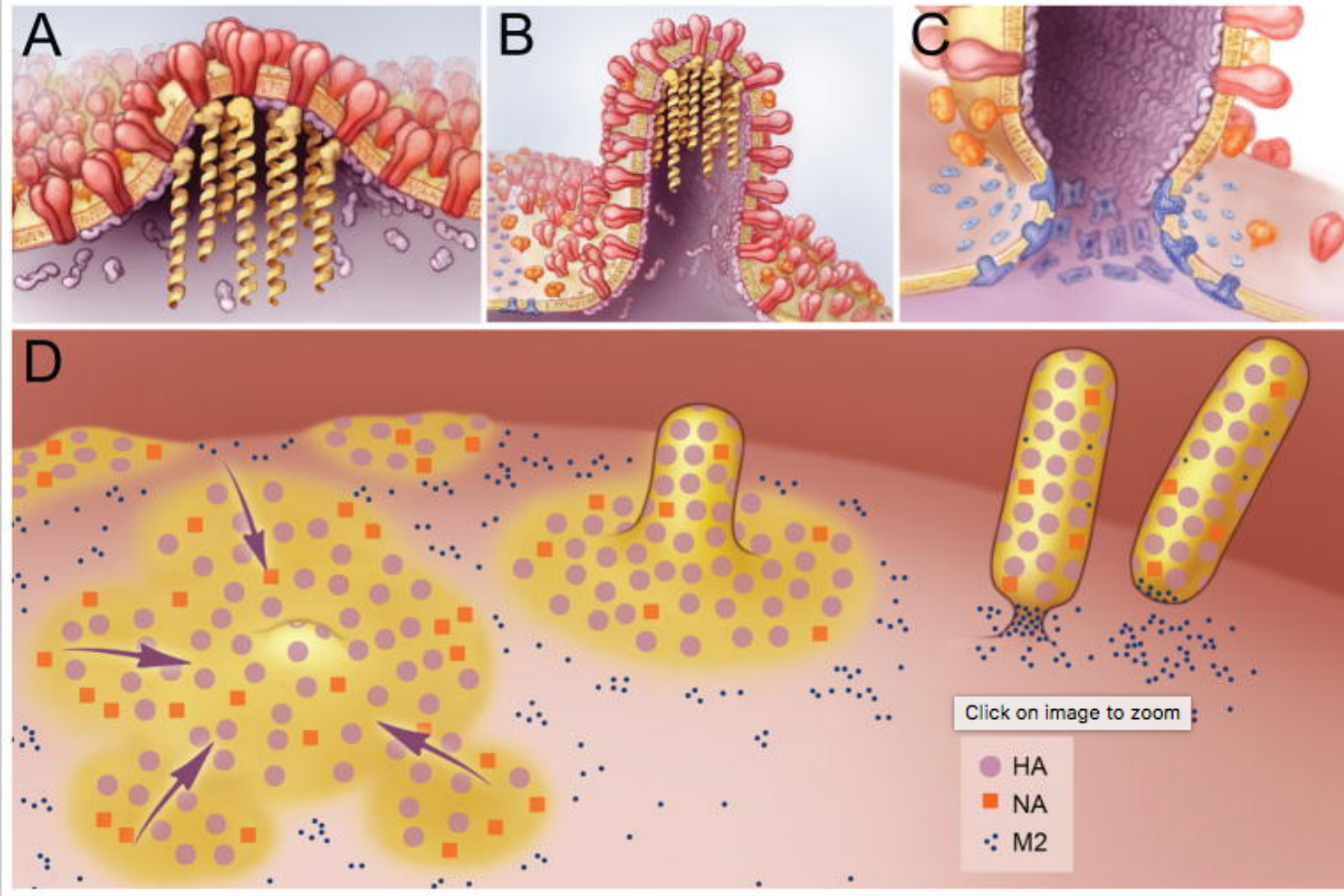
-Internalização:
endocitose mediada
por receptor

-aprisionamento em
endossomas

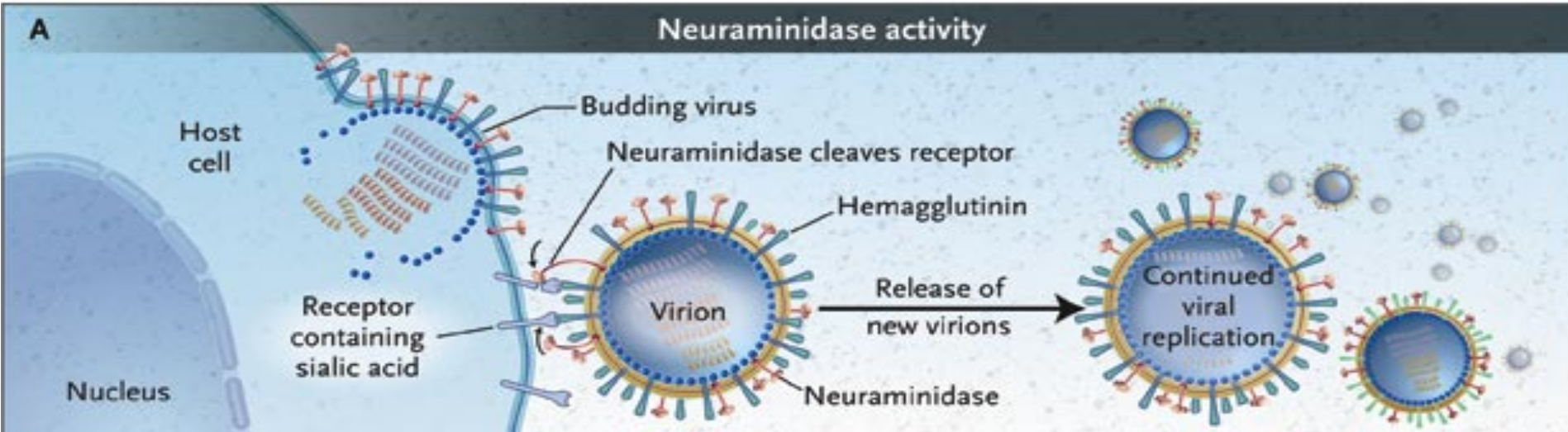
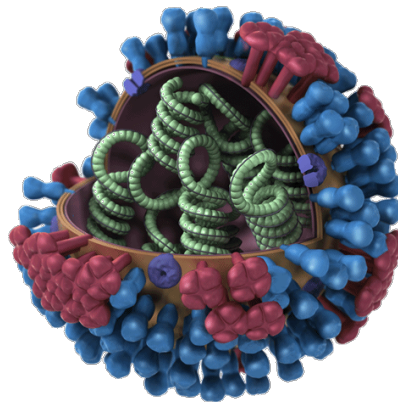


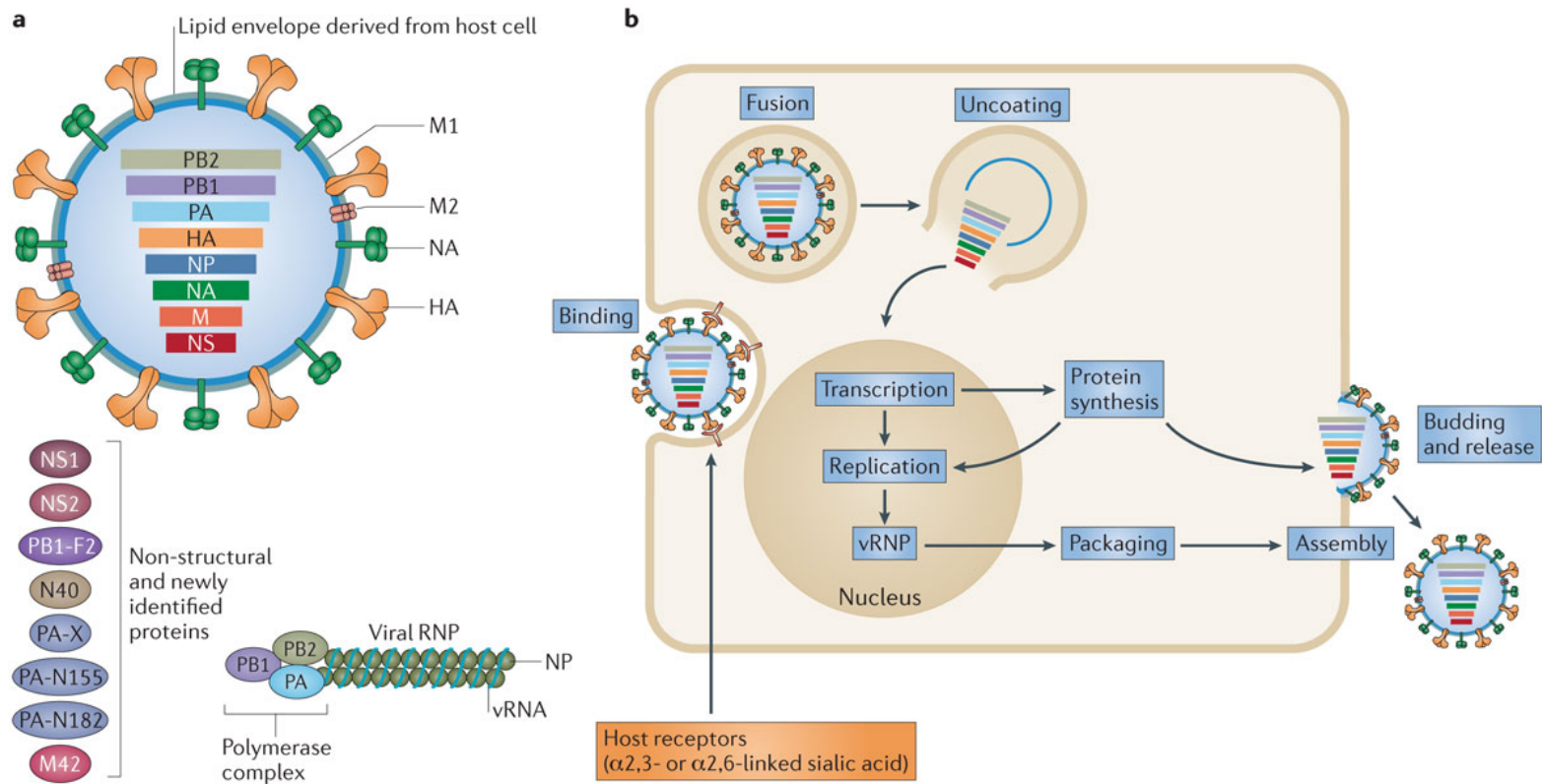


Brotamento



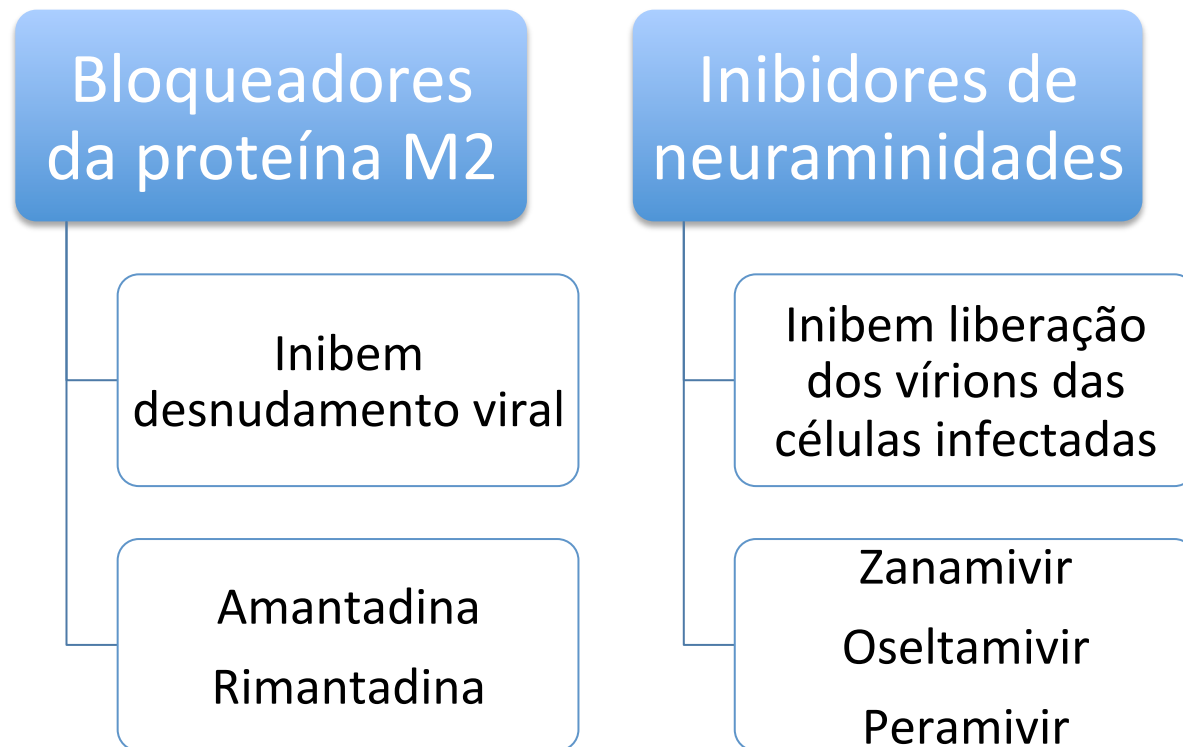
Model of Influenza Virus Budding. A) The initiation of virus budding caused by clustering of HA (shown in red) and NA (shown in orange) in lipid raft domains. M1 (shown in purple) is seen binding to the cytoplasmic tails of HA and NA and serves as a docking site for the vRNPs (shown in yellow). B) Elongation of the budding virion caused by polymerization of the M1 protein, resulting in a polarized localization of the vRNPs. M2 (shown in blue) is recruited to the periphery of the budding virus through interactions with M1. C) Membrane scission caused by the insertion of the M2 amphipathic helix at the lipid phase boundary, altering membrane curvature at the neck of the budding virus and leading to release of the budding virus. D) Overview of the budding of influenza viruses, showing the coalescence of HA and NA containing lipid rafts (shown in yellow), the formation of a filamentous virion and membrane scission caused by M2 clustered at the neck of the budding virus.





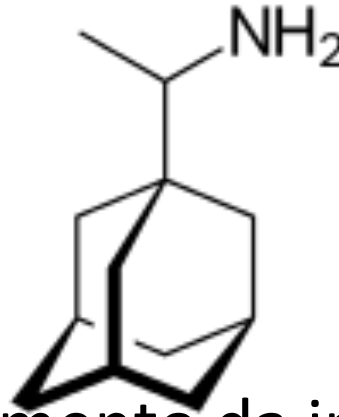
Anti-influenza

- Tratamento e prevenção

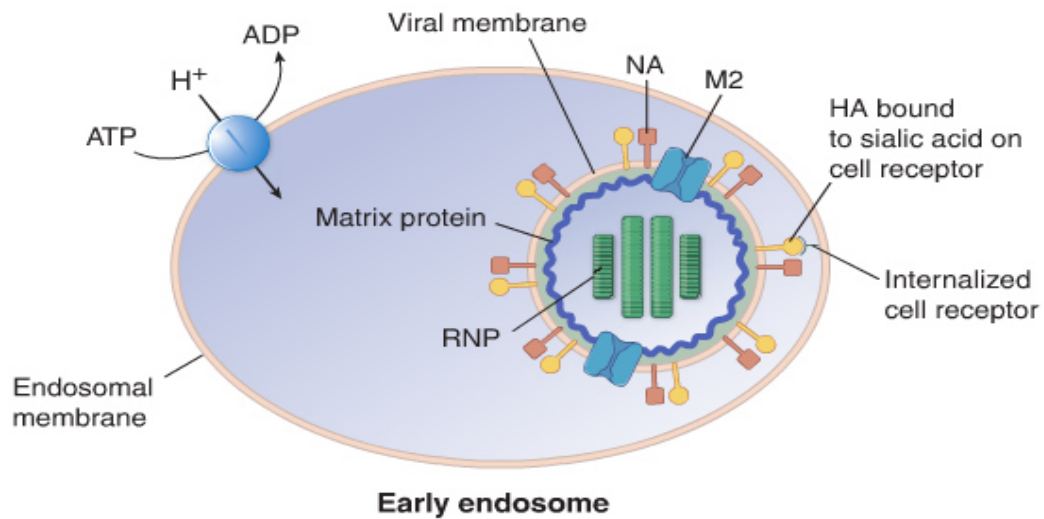


1. Bloqueadores de M2

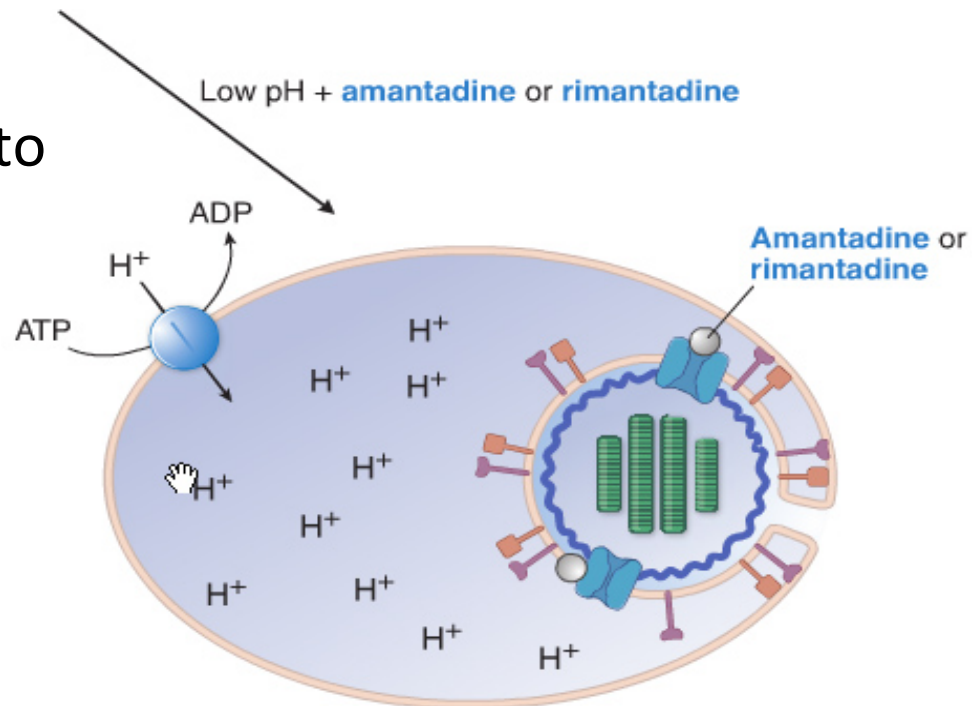
- Amantadina e rimantadina



- Prevenção e tratamento da infecção causada por **Influenza A**



Inibição do desnudamento



EFEITOS ADVERSOS

Queixas do trato GI:

- Náuseas
- Vômito
- Diarréia

Queixas do SNC:

- Nervosismo
- Tontura
- Dificuldade de concentração
- Insônia

AMANTADINA: NEUROTÓXICA

TERATOGENICA (ANIMAIS) – CLASSE C

FDA Categories of Drug Safety During Pregnancy

Category	Description
A	Controlled human studies show no fetal risks; these drugs are the safest.
B	Animal studies show no risk to the fetus but no controlled human studies have been conducted, or animal studies show a risk to the fetus but well-controlled human studies do not.
C	No adequate animal or human studies have been conducted, or adverse fetal effects have been shown in animals but no human data are available.
D	Evidence of human fetal risk exists, but benefits may outweigh risks in certain situations (eg, life-threatening disorders, serious disorders for which safer drugs cannot be used or are ineffective).
X	Proven fetal risks outweigh any possible benefit.

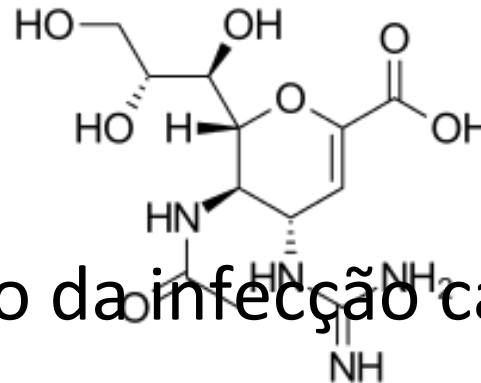
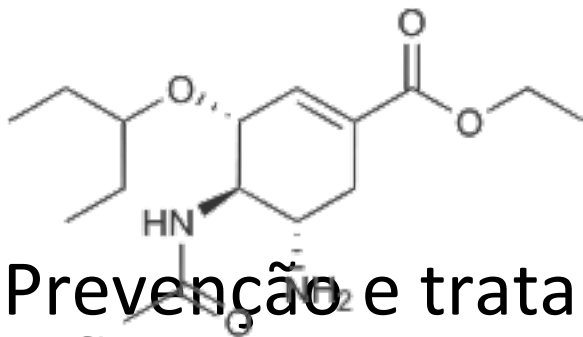


RESISTÊNCIA

- Rapidamente desenvolvida
 - >90% resistência em A(H1N1) e A(H3N1) (CDC, 2015)
 - 1995: 0,4%
 - 2006: 92%
 - **Não recomendada atualmente para tratamento ou profilaxia nos USA**
 - **Nota técnica 228/2013 (atualizada em 04/12/2015) – indica uso na profilaxia e tratamento de Influenza A**
 - **Parkinson (discinesia)**
- Alteração na cadeia de aa da região transmembrana de M2
- Resistência cruzada entre amantadina e rimantadina

2. Inibidores de neuraminidase

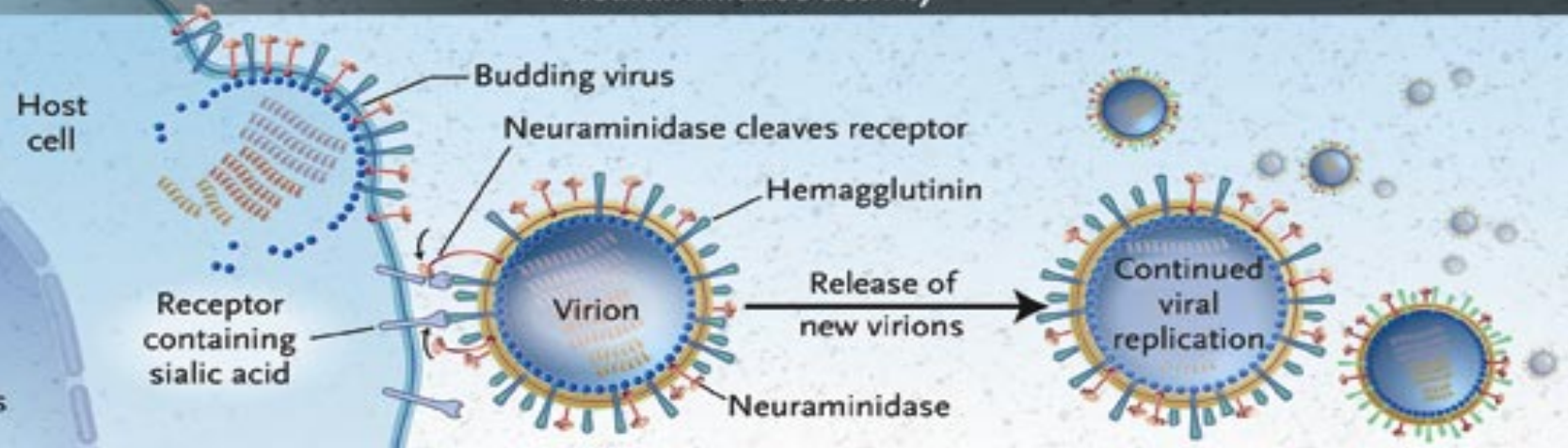
- Oseltamivir e zanamivir



- Prevenção e tratamento da infecção causada por **Influenza A e B**
- **Uso em até 48-72h após aparecimento dos sintomas**

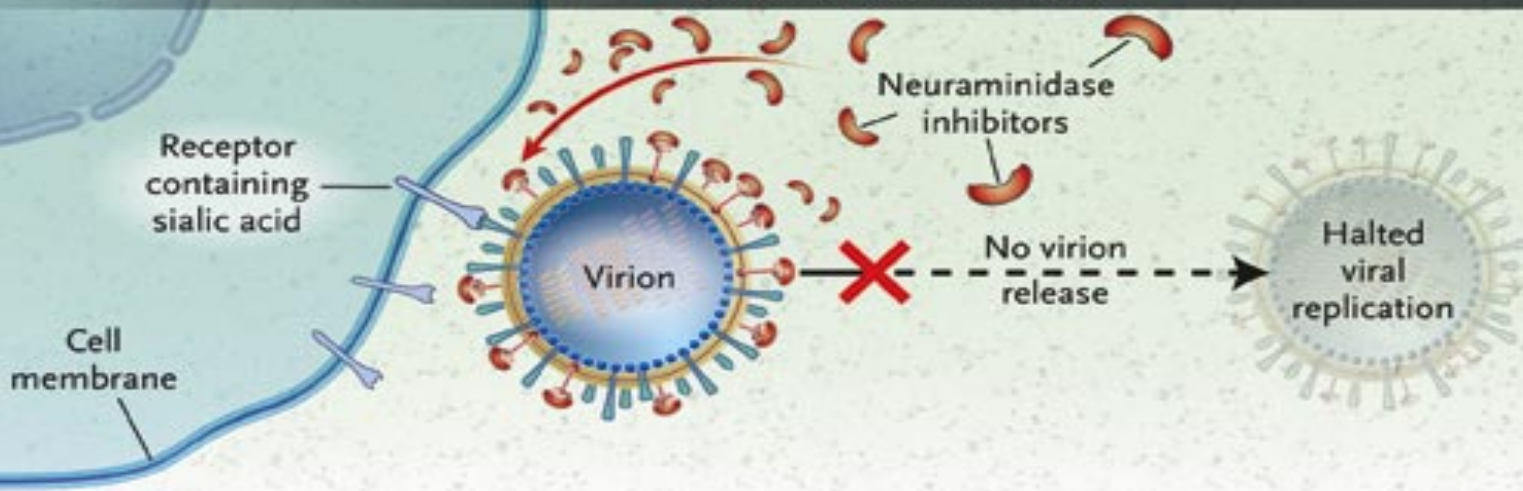
A

Neuraminidase activity



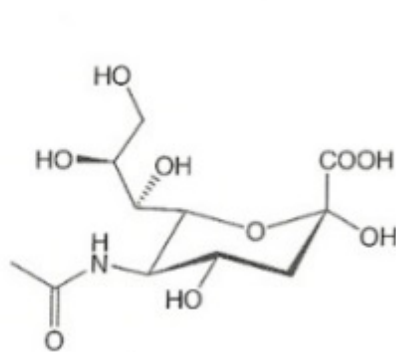
B

Neuraminidase inhibitor

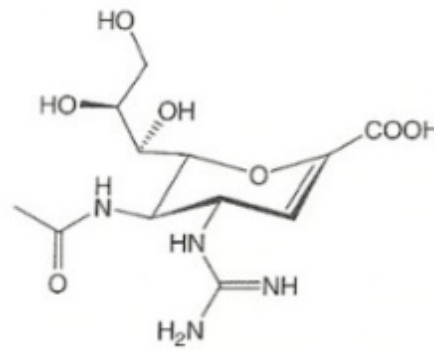


Semelhança com resíduos clivados pela neuraminidase

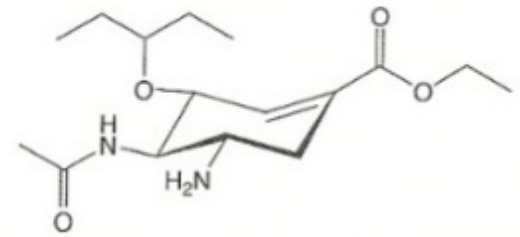
B



Ácido siálico

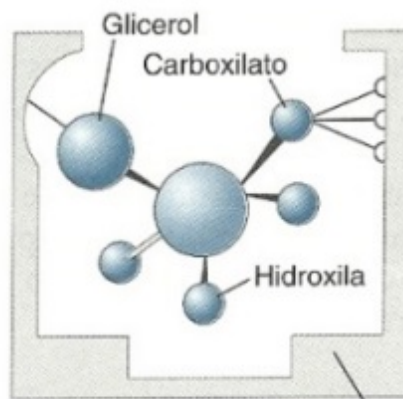


Zanamivir



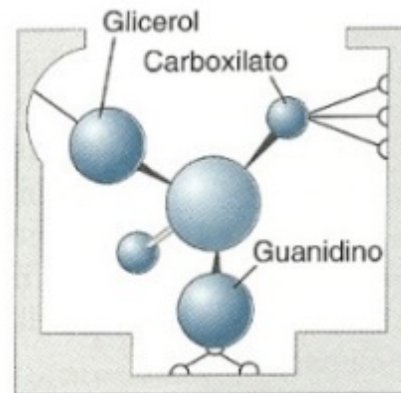
Oseltamivir

C

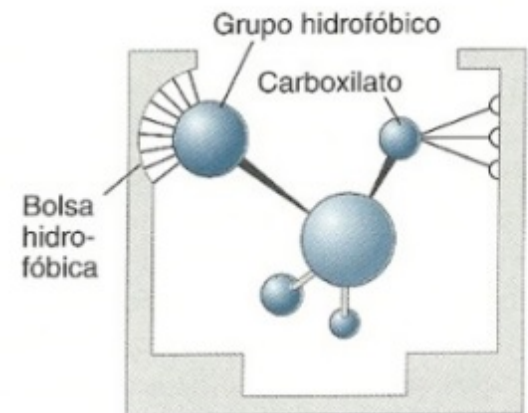


Ácido siálico

Sítio ativo da neuraminidase

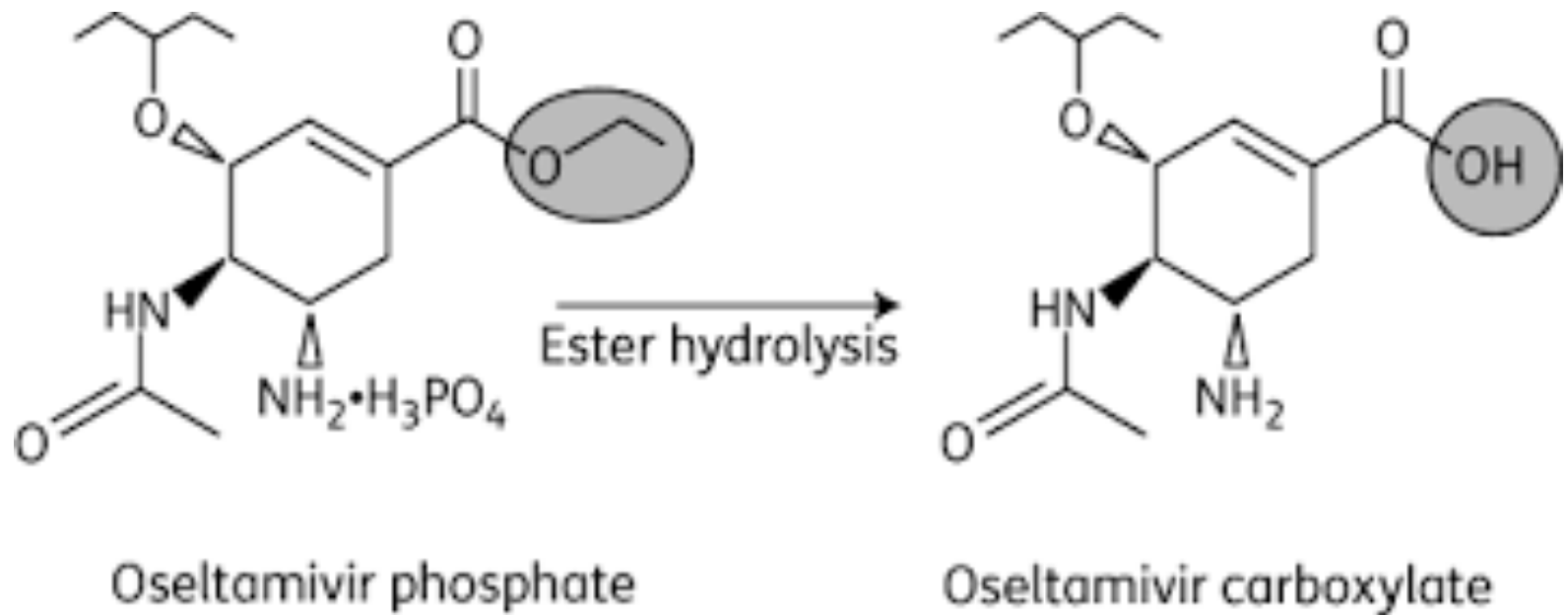


Zanamivir



GS4071
(metabólito ativo do
pró-fármaco oseltamivir)

Oseltamivir é um pró-fármaco



FARMACOCINÉTICA

	zanamivir	oseltamivir
Forma farmacêutica	Pó inalável Solução intravenosa (em avaliação, ainda não aprovada)	Capsula (solução oral infantil em desuso)
Biodisponibilidade oral	< 5%	~ 80%
Ligação a proteínas	< 10%	3%
Excreção renal	100%	95%
t _{1/2}	2.5-5 h	6-10 h

Eficácia
depende do uso
correto do
inalador

Parts of the DISKHALER®

COVER

keeps the DISKHALER clean
and free of foreign matter;
replace cover when not in use

WHITE MOUTHPIECE

where the medicine is
inhaled by mouth

DARK BROWN WHEEL

rotates to the next blister
of medicine

WHITE TRAY

pulls in and out of
DISKHALER body

RAISED RIDGES

help you pull out the
tray for loading

NEEDLE

punctures the blister to
release medicine

DISKHALER BODY

HALF-CIRCLE FLAP

lifts up and down to
operate plastic needle

SILVER MEDICINE DISK

contains 4 blisters of medicine; the disk fits
into the dark brown wheel inside the DISKHALER



Fármaco mais recente: peramivir

É um fármaco recente e potencialmente promissor para o tratamento de infecções por influenza

- Aprovação emergencial pelo FDA em 2009

capacidade antiviral contra Influenza A e B e a possibilidade de **administração parenteral (IV)**

Tem uma forte afinidade pela neuraminidase viral e baixa dissociação: inibição prolongada da neuraminidase e menor frequência de dose

EFEITOS ADVERSOS

Em geral bem tolerados - GI

Zanamivir: Relatos de tosse, sibilos e broncoespasmos em pacientes sem doenças respiratórias prévias

Zanamivir: Declínio da função pulmonar em pacientes asmáticos e com doença obstrutiva crônica das vias respiratórias (não recomendado nesses pacientes)

Categoria C – segurança na gravidez

RESISTÊNCIA

- Menor comparado aos bloqueadores de M2
- Alteração na cadeia de aa de neuraminidases
 - Mutação H275Y – substituição da histidina por tirosina na posição 275

Recomendações Ministério da Saúde

ANTIVIRAL	FAIXA ETÁRIA		POSOLOGIA
Fosfato de Oseltamivir (Tamiflu®)	Adulto		75 mg, VO, 12/12h, 5 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	< 15 kg	30 mg, VO, 12/12h, 5 dias
		> 15 kg a 23 kg	45 mg, VO, 12/12h, 5 dias
		> 23 kg a 40 kg	60 mg, VO, 12/12h, 5 dias
		> 40 kg	75 mg, VO, 12/12h, 5 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	< 3 meses	12 mg, VO, 12/12h, 5 dias
		3 a 5 meses	20 mg, VO, 12/12h, 5 dias
		6 a 11 meses	25 mg, VO, 12/12h, 5 dias
Zanamivir (Relenza®)	Adulto		10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12h, 5 dias
	Criança	≥ 7 anos	10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12h, 5 dias

Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza

https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm

- Pregnant women are at increased risk for severe illness
- Postpartum women should be considered to be at increased risk of influenza-related complications up to 2 weeks postpartum
- Pregnant women who were treated early with antiviral medications were less likely to require intensive care and to die
- Category C - multiple observational studies of treatment with oral oseltamivir or zanamivir during pregnancy have shown that antiviral treatment with these medications is safe and does not increase risk of adverse events or adverse pregnancy outcomes

Recomendação

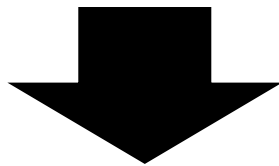
VACINAÇÃO ANUAL COM
DE ESCOLHA NA
INFECÇÃO

Índice de vacinação é muito baixo na população

ENZA

FÁRMACOS ANTIHERPÉTICOS

NENHUM FÁRMACO ANTIVIRAL
DISPONÍVEL CONSEGUE ERRADICAR O
VÍRUS DURANTE SEU PERÍODO DE
LATÊNCIA



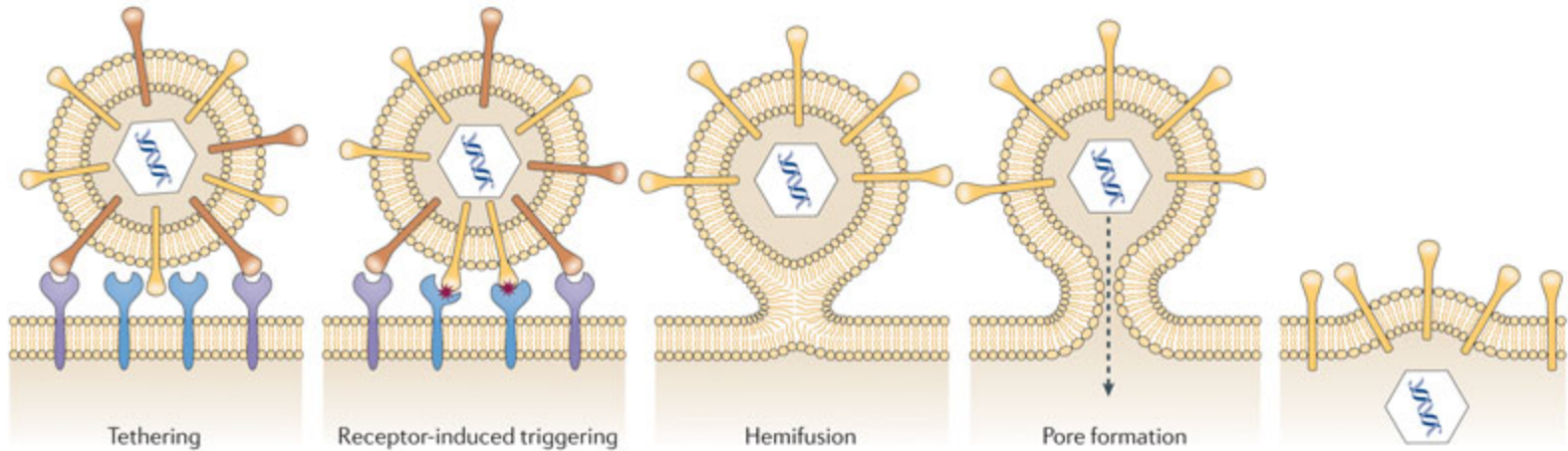
VÍRUS EM REPLICAÇÃO
ATIVA

Tipos	Sinonímia	Sub-Família	Patofisiologia
HHV-1	Vírus do Herpes simples 1 (HSV-1)	Alfa (α)	Herpes oral ou genital (predomina orofacial)
HHV-2	Vírus do Herpes simples 2 (HSV-2)	Alfa (α)	Herpes oral ou genital (predomina genital)
HHV-3	Vírus varicela-zoster (VZV)	Alfa (α)	Varicela ou catapora, herpes zoster
HHV-4	Epstein-Barr virus (EBV) Gênero lymphocryptovirus	Gamma (γ)	Mononucleose infecciosa, Linfoma de Burkitt, Linfoma do CNS em pacientes com AIDS, síndrome linfoproliferativa pós-transplante (PTLD), carcinoma nasofaríngeo
HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)	Beta (β)	Síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, retinite, doença de inclusão citomegálica.
HHV-6, 7	Roseolovirus	Beta (β)	Causadores da doença infantil infecciosa roséola
HHV-8	Herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi	Gamma (γ)	Sarcoma de Kaposi e outros tumores

a

Binding to the host cell

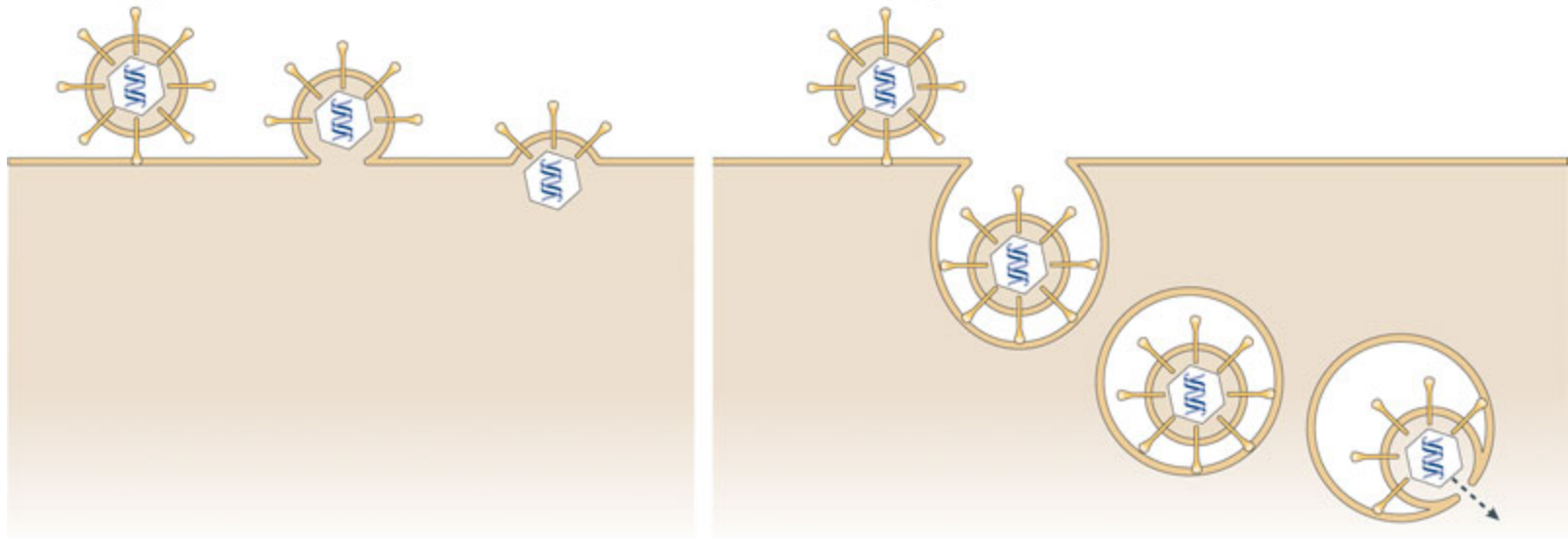
Fusion with the host cell membrane



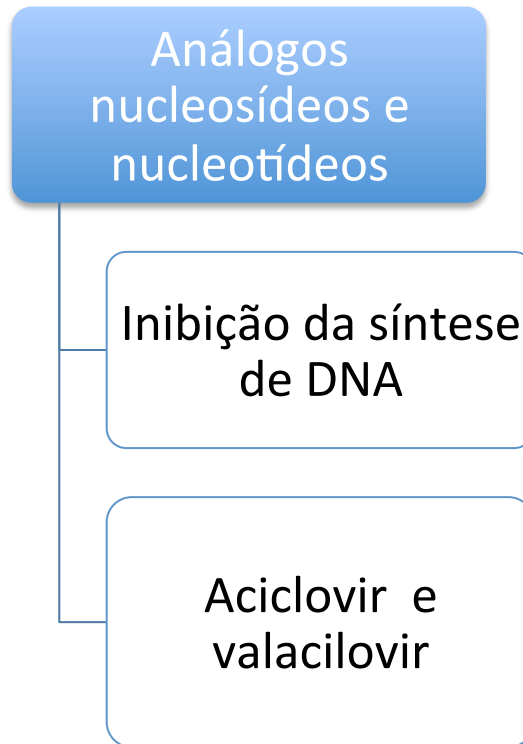
b

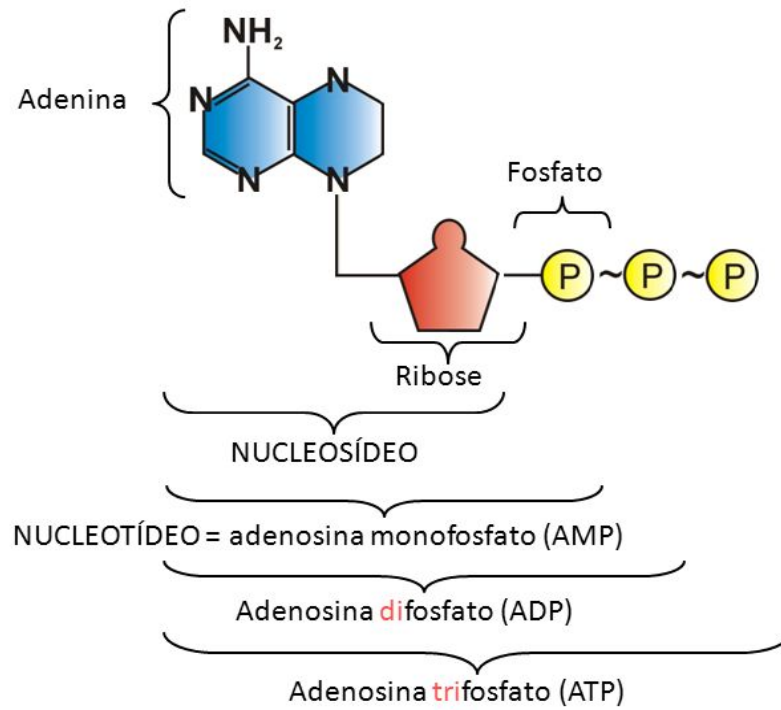
Fusion with the plasma membrane

Fusion with the endocytic membrane

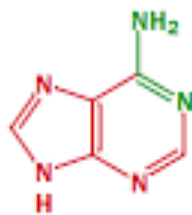


Classes

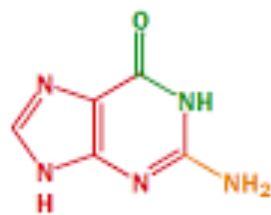




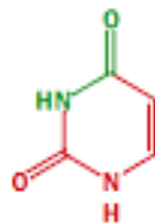
purine bases in nucleic acids



adenine

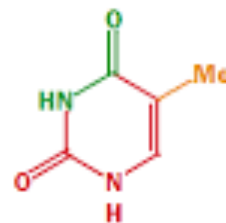


guanine

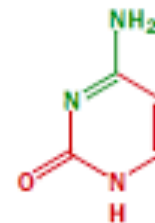


uracil

pyrimidine bases in nucleic acids



thymine



cytosine

BASE

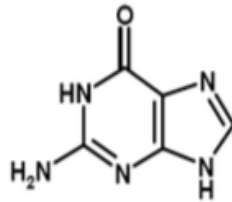
Adenina
Guanina
Citosina
Timina
Uracila

NUCLEOSÍDEO

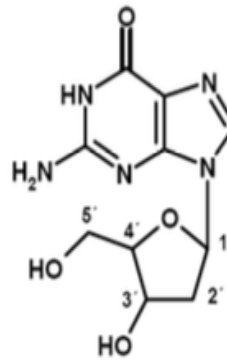
Adenosina
Guanosina
Citosina
Timidina
Uridina

NUCLEOTÍDEO

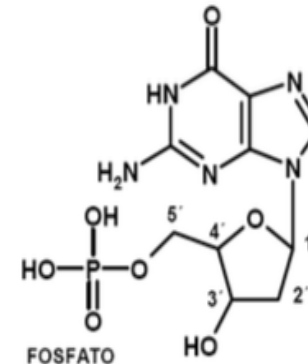
Monofosfato
Difosfato
Trifosfato



GUANINA (G)

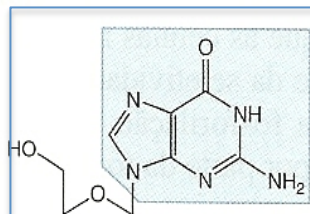


GUANOSINA

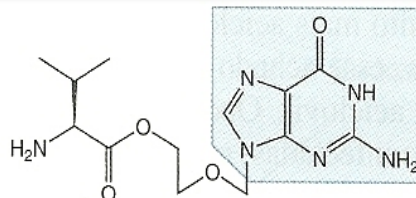


GUANILATO

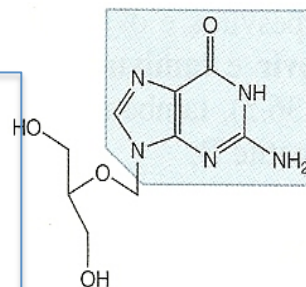
B Análogos nucleosídeos e nucleotídeos anti-herpesvírus



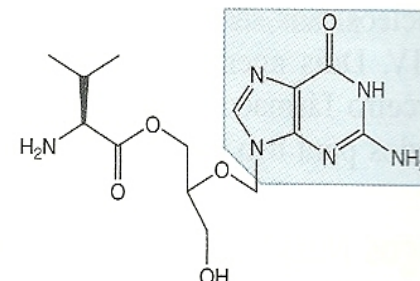
Aciclovir



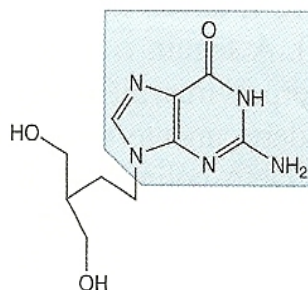
Valaciclovir
(pró-fármaco)



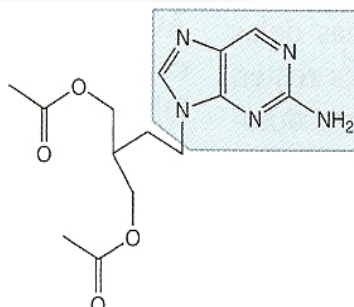
Ganciclovir



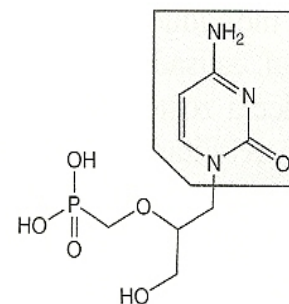
Valganciclovir
(pró-fármaco)



Penciclovir

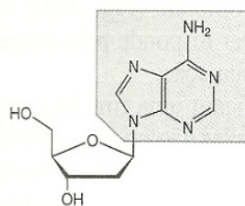


Fanciclovir
(pró-fármaco)

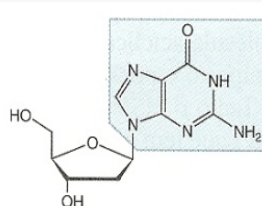


Cidofovir

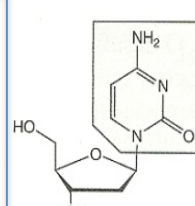
A Nucleosídeos nativos



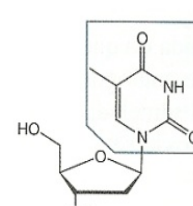
Desoxiadenosina



Desoxiguanosina

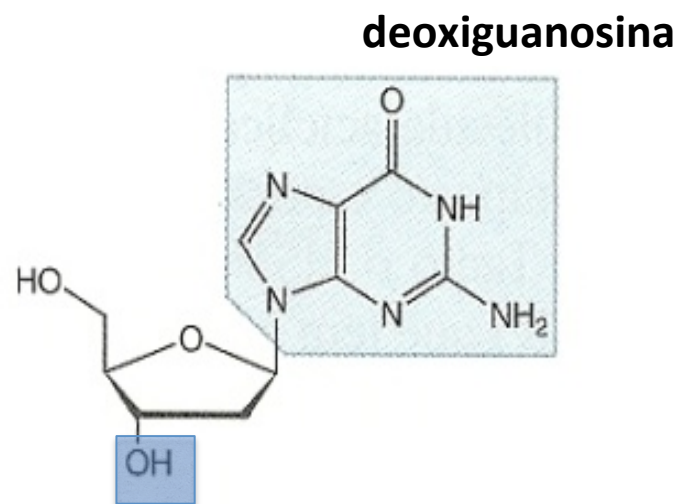
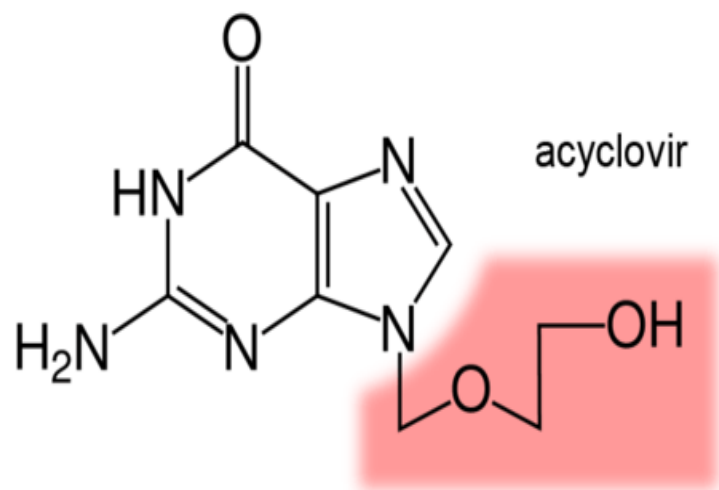


Desoxicitidina



Desoxitimidina

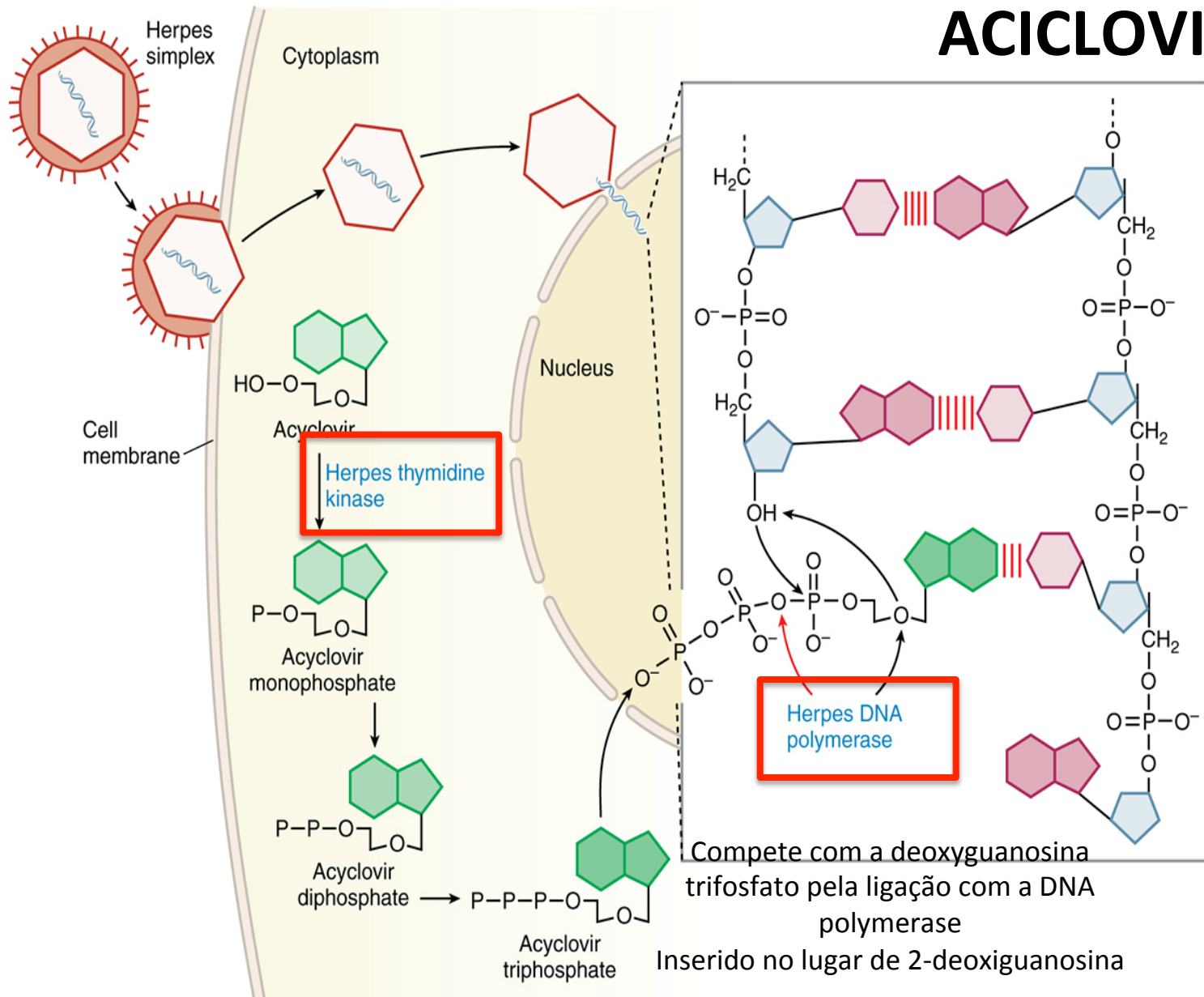
Elongamento da cadeia



Mecanismo de ação

- Inibição da síntese de DNA
- São inseridos na cadeia de DNA no lugar de nucleosídeos e impedem o alongamento da cadeia
- Efeito depende da interação com 2 enzimas virais: timidina quinase e DNA polimerase

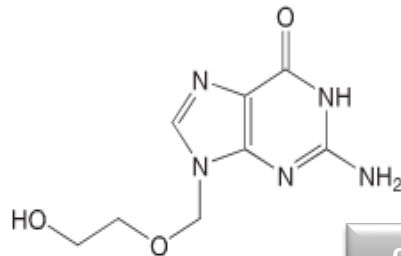
ACICLOVIR



A

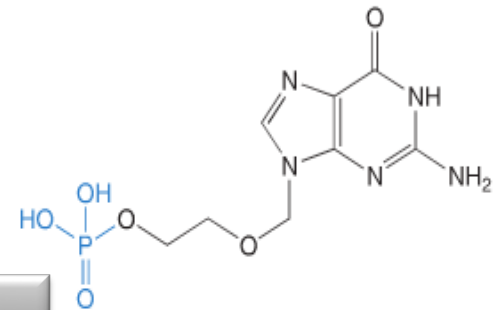
Ativação preferencial em células infectadas por HSV

HSV or VZV
thymidine kinase



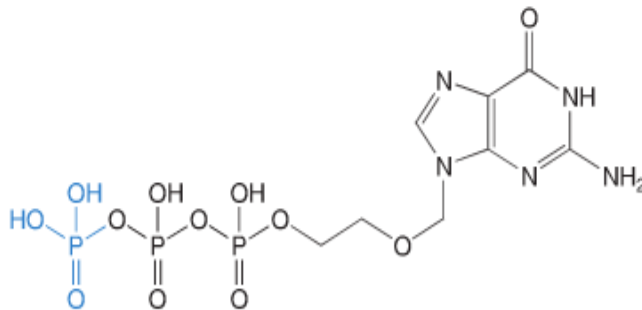
Acyclovir

afinidade do aciclovir pela TK do HSV é 200 x maior do que pela enzima do hospedeiro.



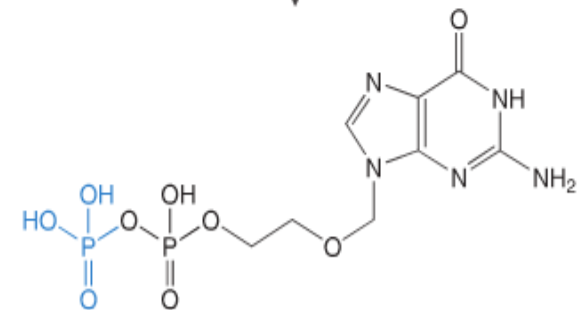
Acyclovir monophosphate

Cellular kinase



Acyclovir triphosphate (pppACV)

Cellular kinase

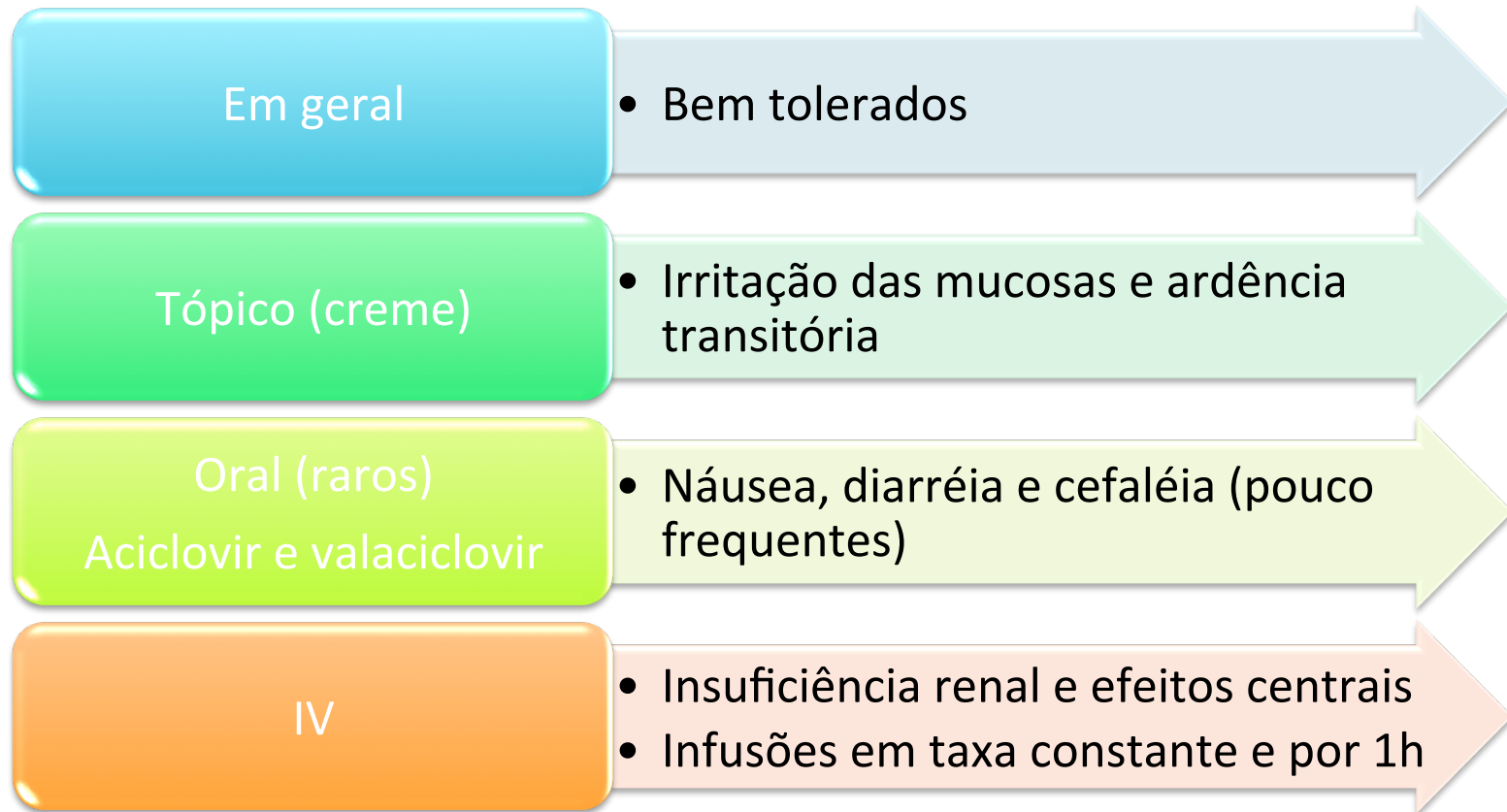


Acyclovir diphosphate

Forma trifosfato tem maior afinidade pela DNA polimerase viral

aciclovir trifosfato é mais abundante (40 a 100x mais) nas células infectadas

Aciclovir: formas farmacêuticas e efeitos adversos



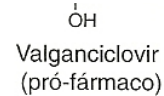
Farmacocinética – aciclovir e valaciclovir



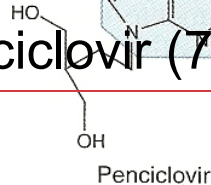
C



...

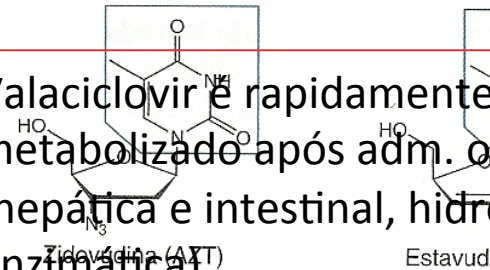


↓ biodisponibilidade oral (10-30%)
↑ com valaciclovir (70%)



© Análogos nucleosídeos e nucleot

Valaciclovir é rapidamente metabolizado após adm. oral (hepática e intestinal, hidrólise enzimática)



Estavudi

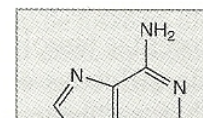
Ampla distribuição
- Leite materno
- Placenta
- BBB

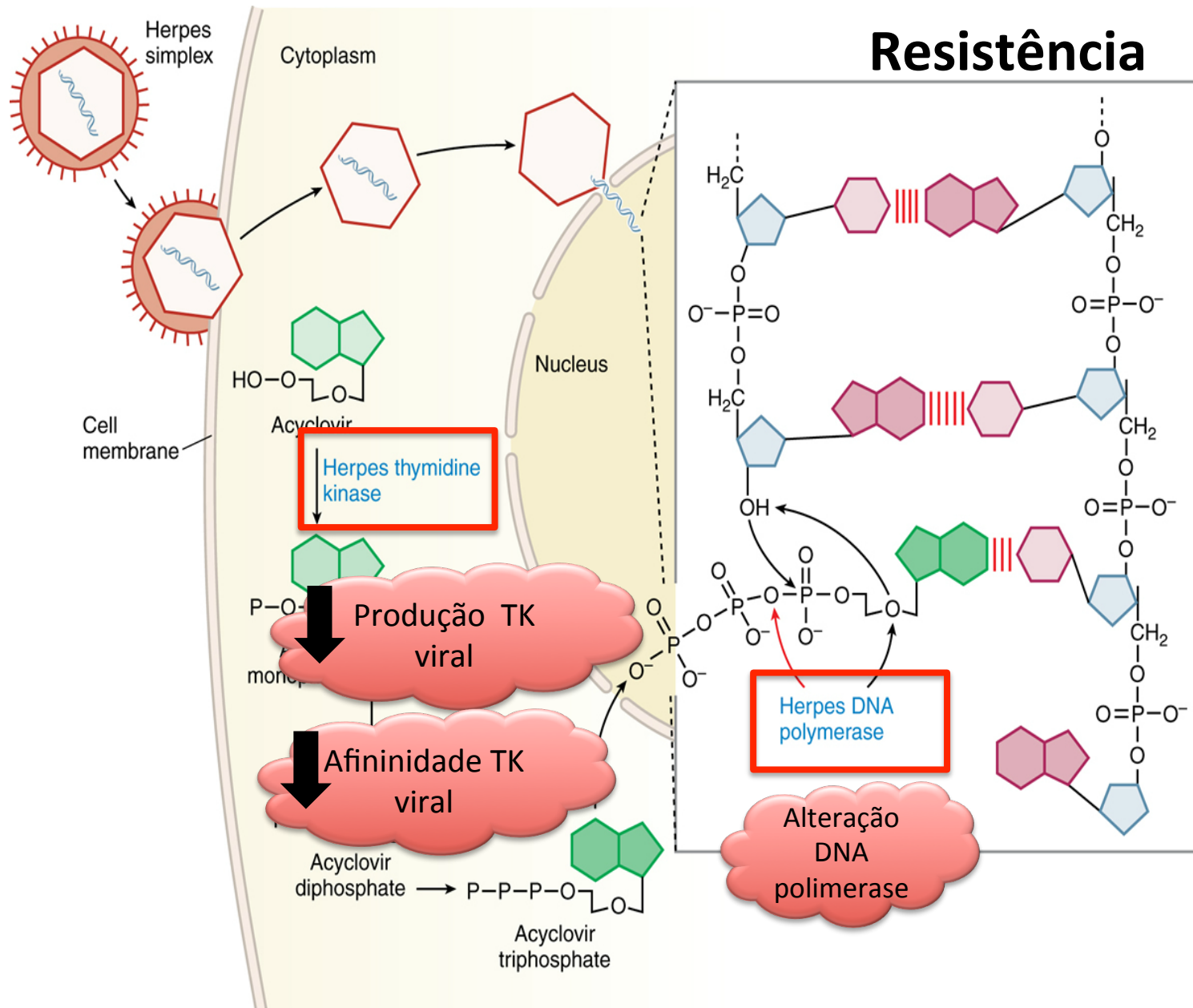
Eliminação renal na forma de aciclovir

ivudina (3TC)

Entricitabina (FTC)

Bladder





Aciclovir e Gestação

- Estima-se que ~1% das mulheres susceptíveis infectam-se durante o primeiro trimestre de gestação (NEJM, 1997)
- Aciclovir e valaciclovir são considerados categoria B
- “In this large nationwide cohort, exposure to acyclovir or valacyclovir in the first trimester of pregnancy was not associated with an increased risk of major birth defects.” JAMA, 2010

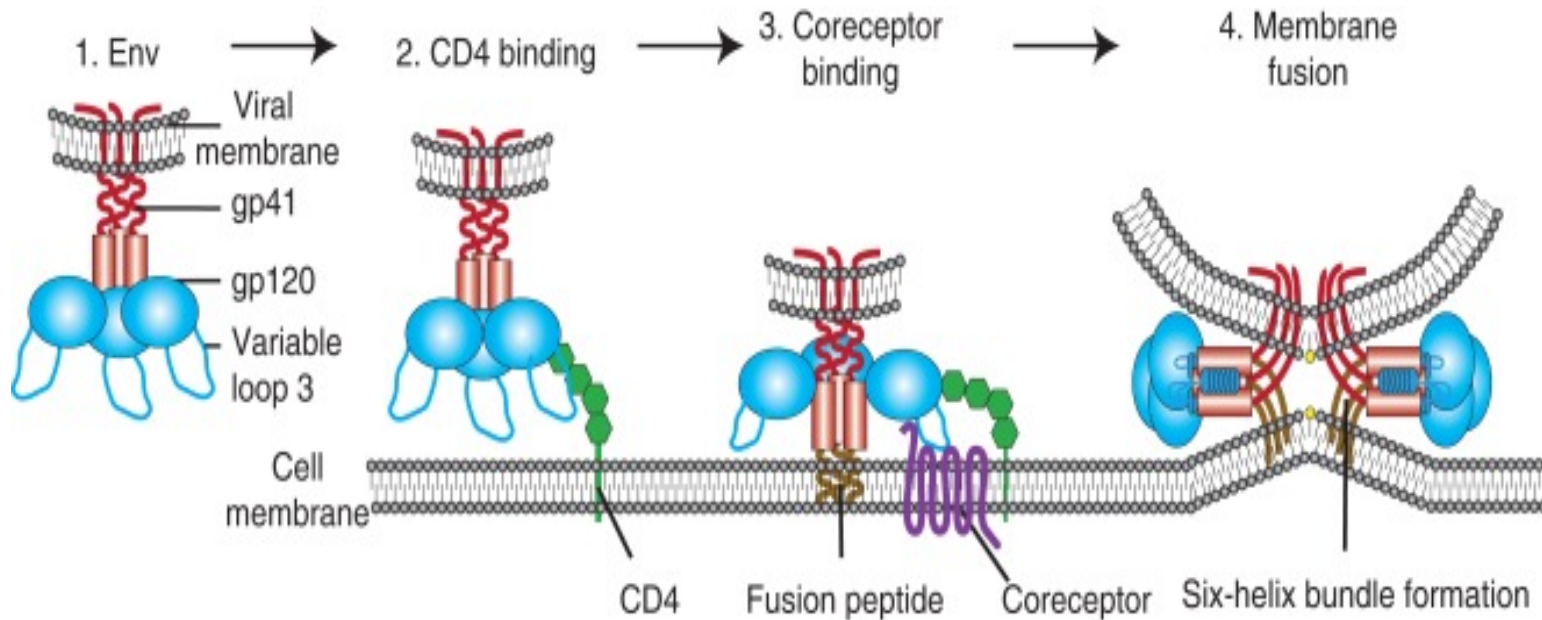
FDA Categories of Drug Safety During Pregnancy

Category	Description
A	Controlled human studies show no fetal risks; these drugs are the safest.
B	Animal studies show no risk to the fetus but no controlled human studies have been conducted, or animal studies show a risk to the fetus but well-controlled human studies do not.
C	No adequate animal or human studies have been conducted, or adverse fetal effects have been shown in animals but no human data are available.
D	Evidence of human fetal risk exists, but benefits may outweigh risks in certain situations (eg, life-threatening disorders, serious disorders for which safer drugs cannot be used or are ineffective).
X	Proven fetal risks outweigh any possible benefit.



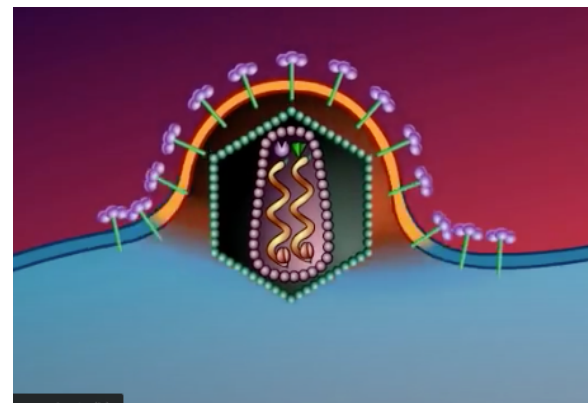
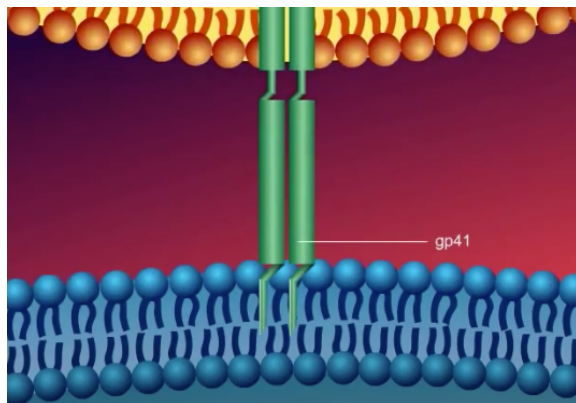
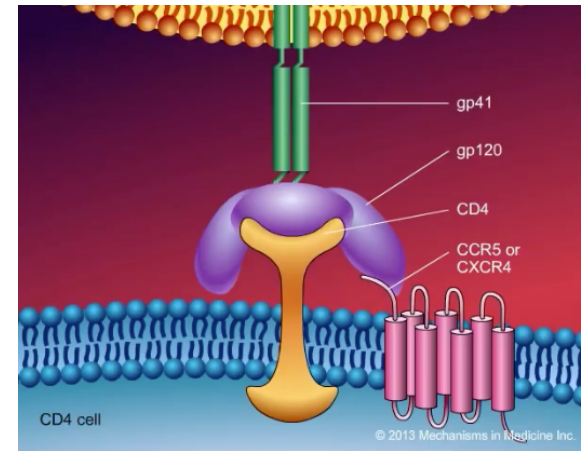
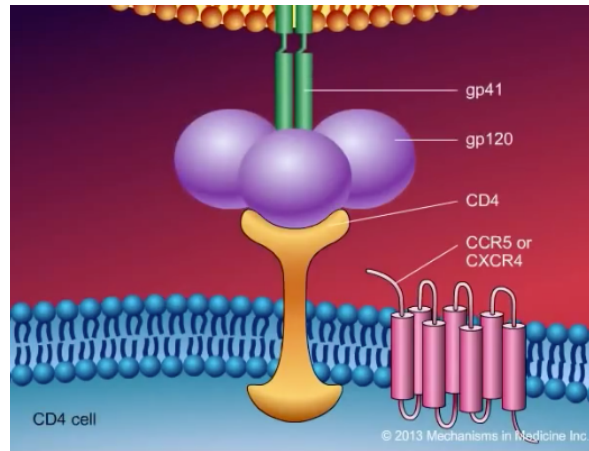
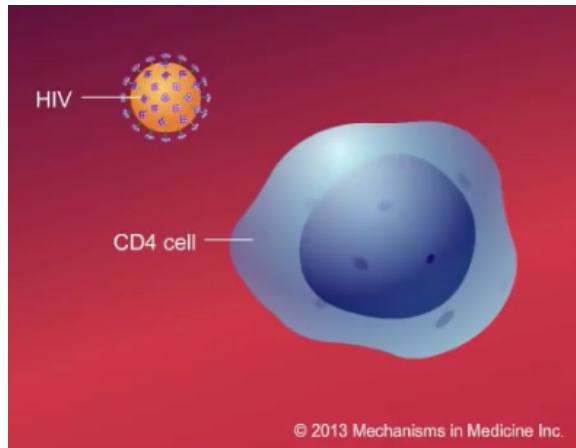
FÁRMACOS ANTIRETROVIRAIS

Overview do processo de entrada



Linfócitos T, macrófagos,
monócitos, células dendríticas

CCR5 ou CXCR4

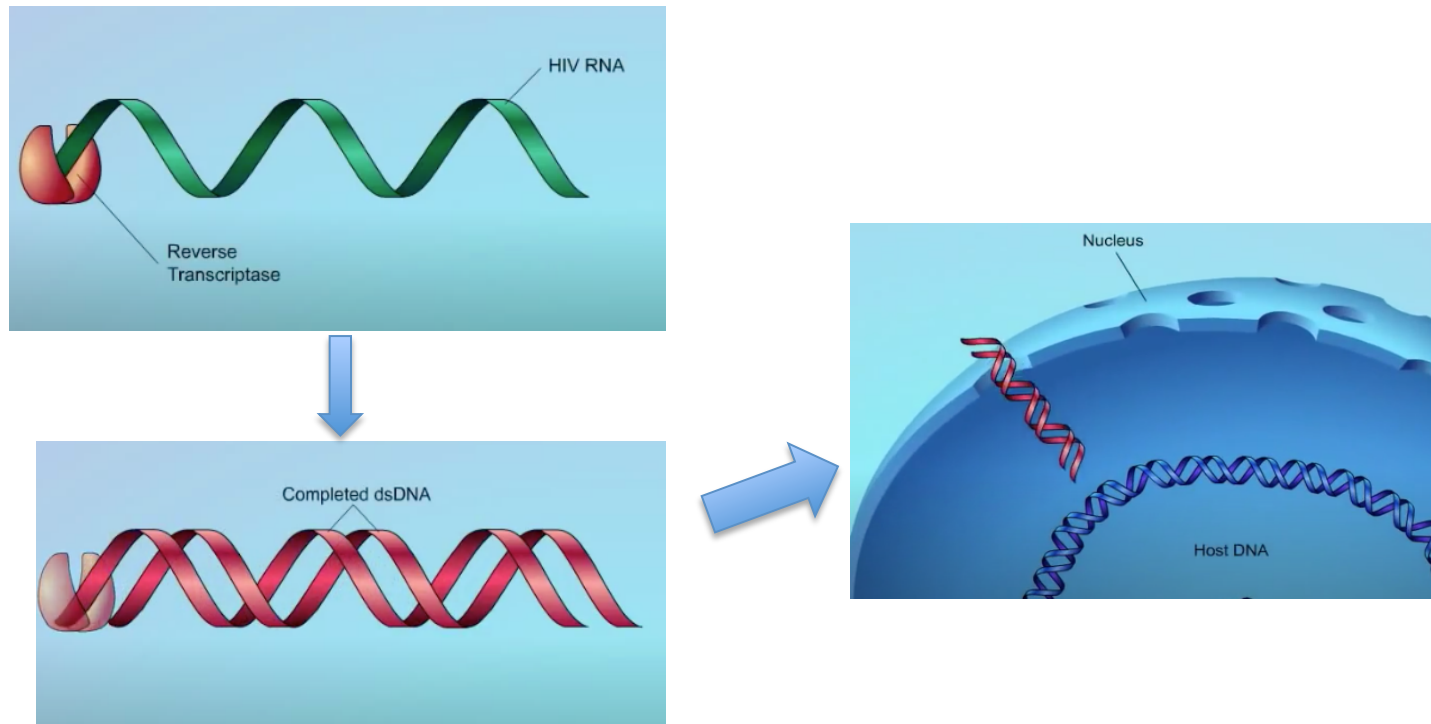


Fonte: mechanisms in medicine – life cycle of the HIV

Video disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=8sipX86JfUw>

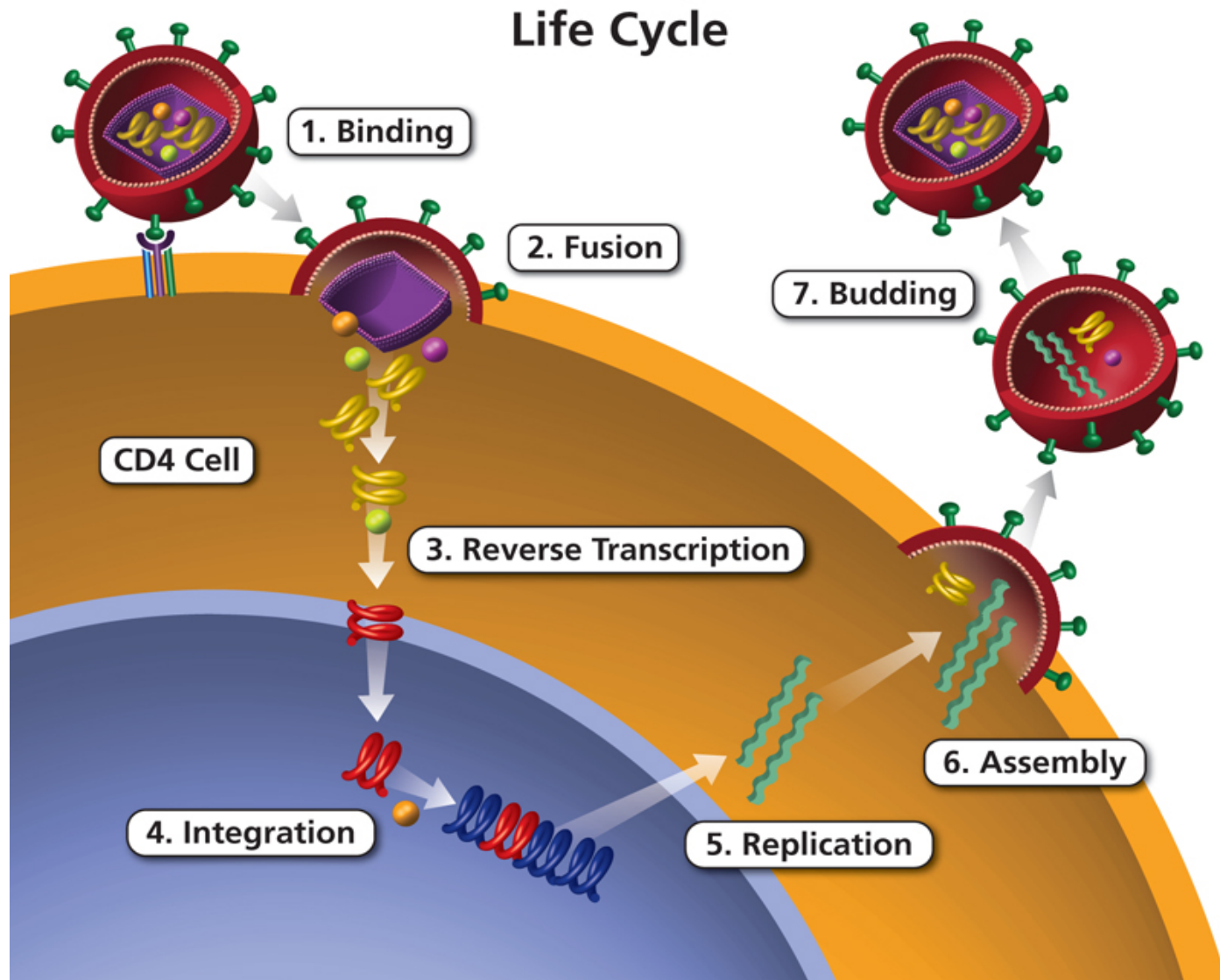
Liberação do RNA viral e das enzimas protease, integrase e transcriptase reversa

Essenciais para a replicação viral - alvos de fármacos

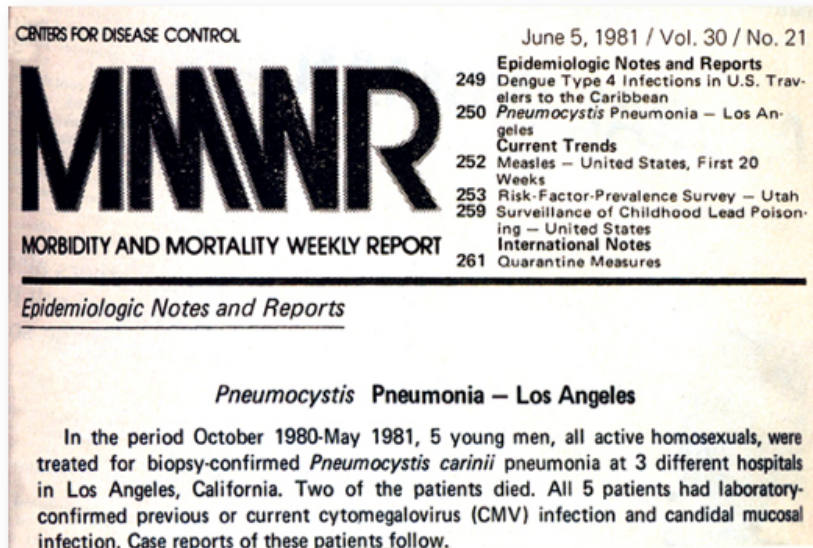


Fonte: mechanisms in medicine – life cycle of the HIV

Video disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=8sipX86JfUw>



1981



- June 5: First official reporting of what will be known as AIDS.
 - » A report described *Pneumocystis pneumonia* in previously healthy, gay men in LA. This is the first official reporting of what will be known as the AIDS epidemic. [Link to the first official report of what will be known as the AIDS epidemic](#)

Primeiro tratamento: 1987
Zidovudina (AZT)

1981: First AIDS cases are reported in the United States.					
'85-'89	1987 Zidovudine (NRTI)				
'90-'94	1991 Didanosine (NRTI)	1992 Zalcitabine (NRTI)	1994 Stavudine (NRTI)		
'95-'99	1995 Lamivudine (NRTI) Saquinavir (PI)	1996 Indinavir (PI) Nevirapine (NNRTI) Ritonavir (PI)	1997 Combivir (FDC) Delavirdine (NNRTI) Nelfinavir (PI)	1998 Abacavir (NRTI) Efavirenz (NNRTI)	1999 Amprenavir (PI)
'00-'04	2000 Didanosine EC (NRTI) Kaletra (FDC) Trizivir (FDC)	2001 Tenofovir DF (NRTI)	2003 Atazanavir (PI) Emtricitabine (NRTI) Enfuvirtide (FI) Fosamprenavir (PI)	2004 Epzicom (FDC) Truvada (FDC)	
'05-'09	2005 Tipranavir (PI)	2006 Atripla (FDC) Darunavir (PI)	2007 Maraviroc (CA) Raltegravir (INSTI)	2008 Etravirine (NNRTI)	
'10-'14	2011 Complera (FDC) Nevirapine XR (NNRTI) Rilpivirine (NNRTI)	2012 Stribild (FDC)	2013 Dolutegravir (INSTI)	2014 Cobicistat (PE) Elvitegravir (INSTI) Triumeq (FDC)	
'15-'19	2015 Evotaz (FDC) Genvoya (FDC) Prezcobix (FDC)	2016 Descovy (FDC) Odefsey (FDC)	2017 Juluca (FDC)	2018 Biktarvy (FDC) Cimduo (FDC) Delstrigo (FDC) Doravirine (NNRTI) Ibalizumab-uiyk (PAI) Symfi (FDC) Symfi Lo (FDC) Symtuza (FDC) Temixys (FDC)	2019 Dovato (FDC)
'20	2020 Fostemsavir (AI)				

Drug Class Abbreviations:

AI: Attachment Inhibitor; **CA:** CCR5 Antagonist; **FDC:** Fixed-Dose Combination; **FI:** Fusion Inhibitor; **INSTI:** Integrase Inhibitor; **NNRTI:** Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; **NRTI:** Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; **PE:** Pharmacokinetic Enhancer; **PI:** Protease Inhibitor; **PAI:** Post-Attachment Inhibitor

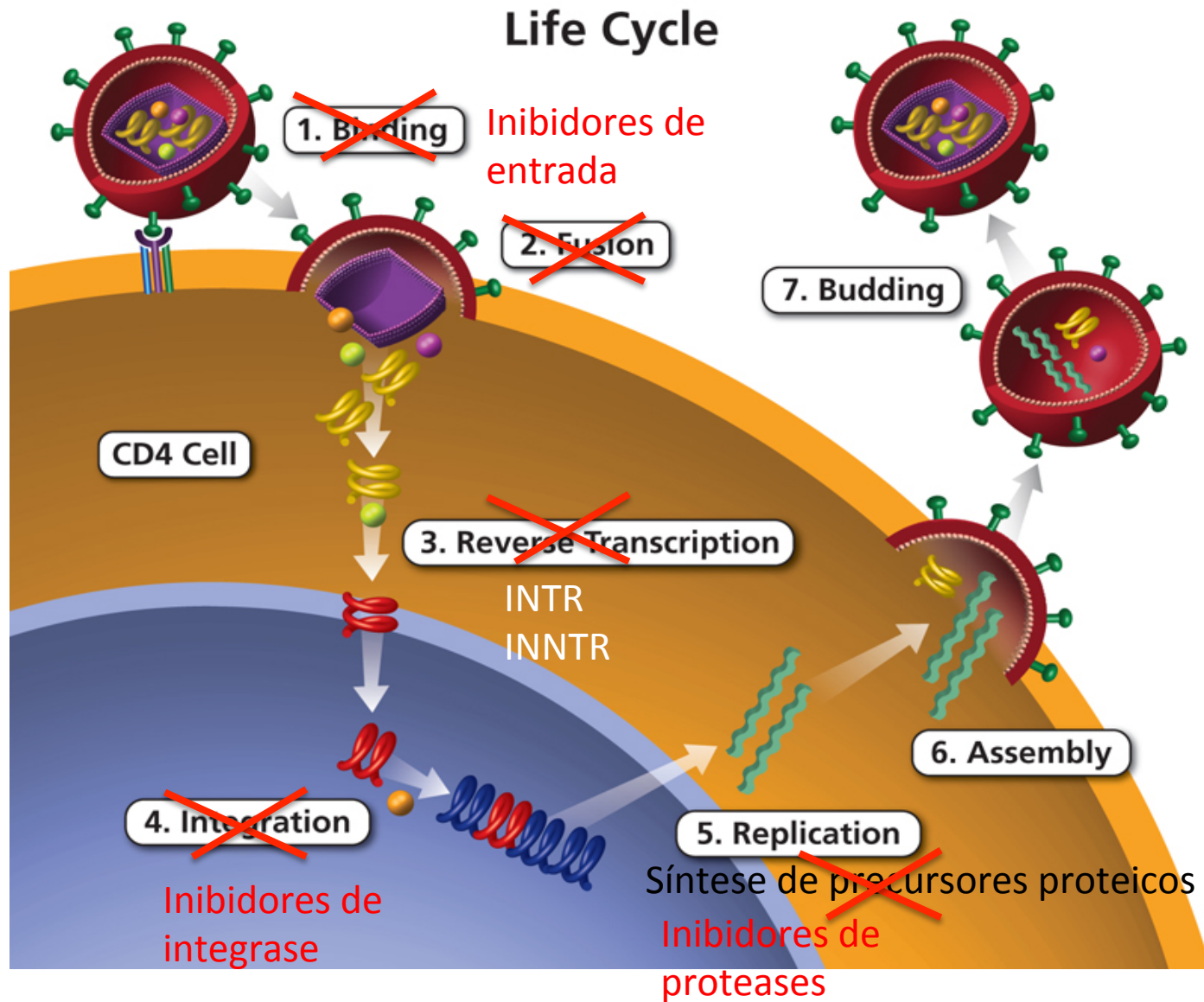
Note: Drugs in gray are no longer available and/or are no longer recommended for use in the United States by the HHS HIV/AIDS medical practice guidelines. These drugs may still be used in fixed-dose combination formulations.



Fonte: FDA

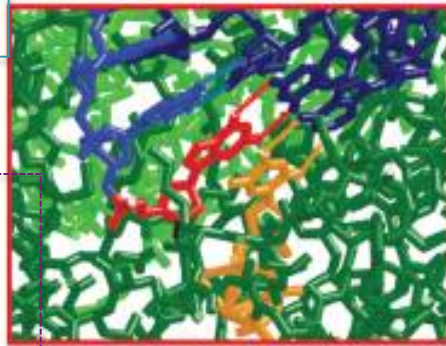
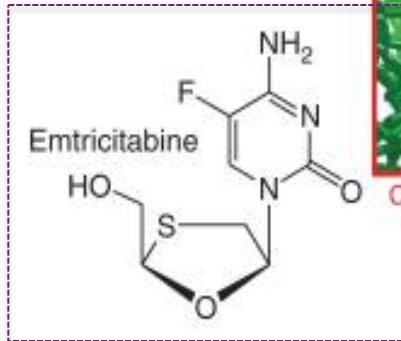
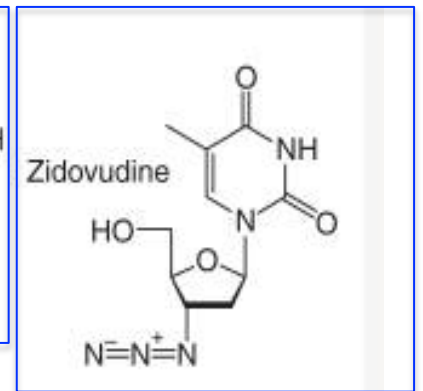
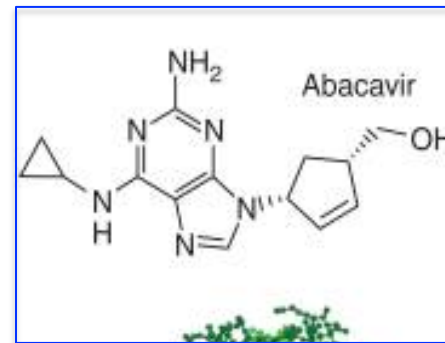
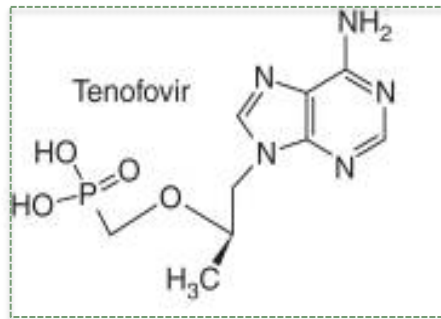
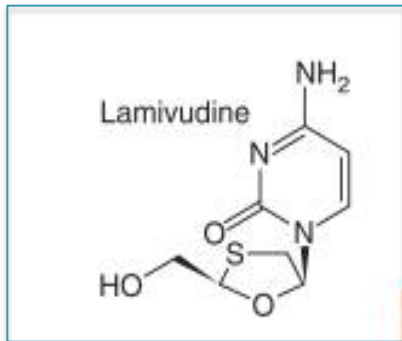
Classes de fármacos

1. Inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa
2. Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa
3. Inibidores de protease
4. Inibidores de integrase
5. Inibidores de entrada

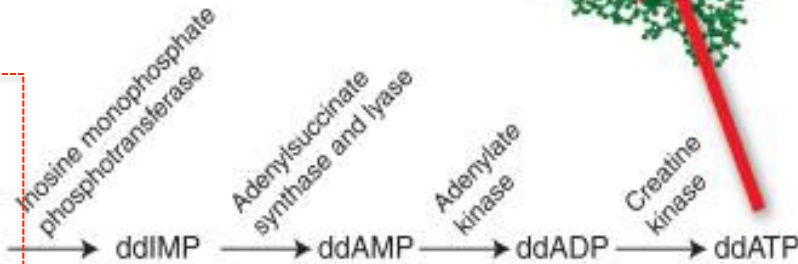
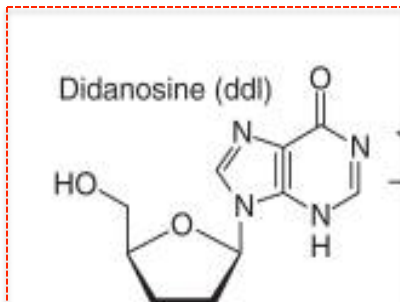
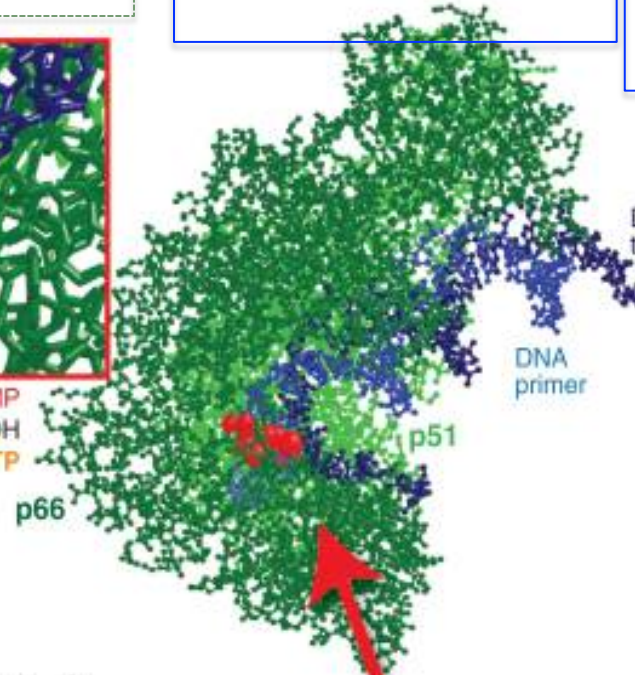


1. Inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa

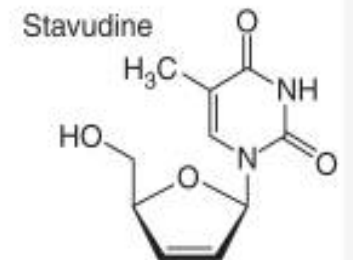
- INTR
- Primeira classe aprovada para uso (zidovudina – AZT)
- Pró-fármacos: exigem internalização e fosforilação para a forma trifosfato por quinases celulares



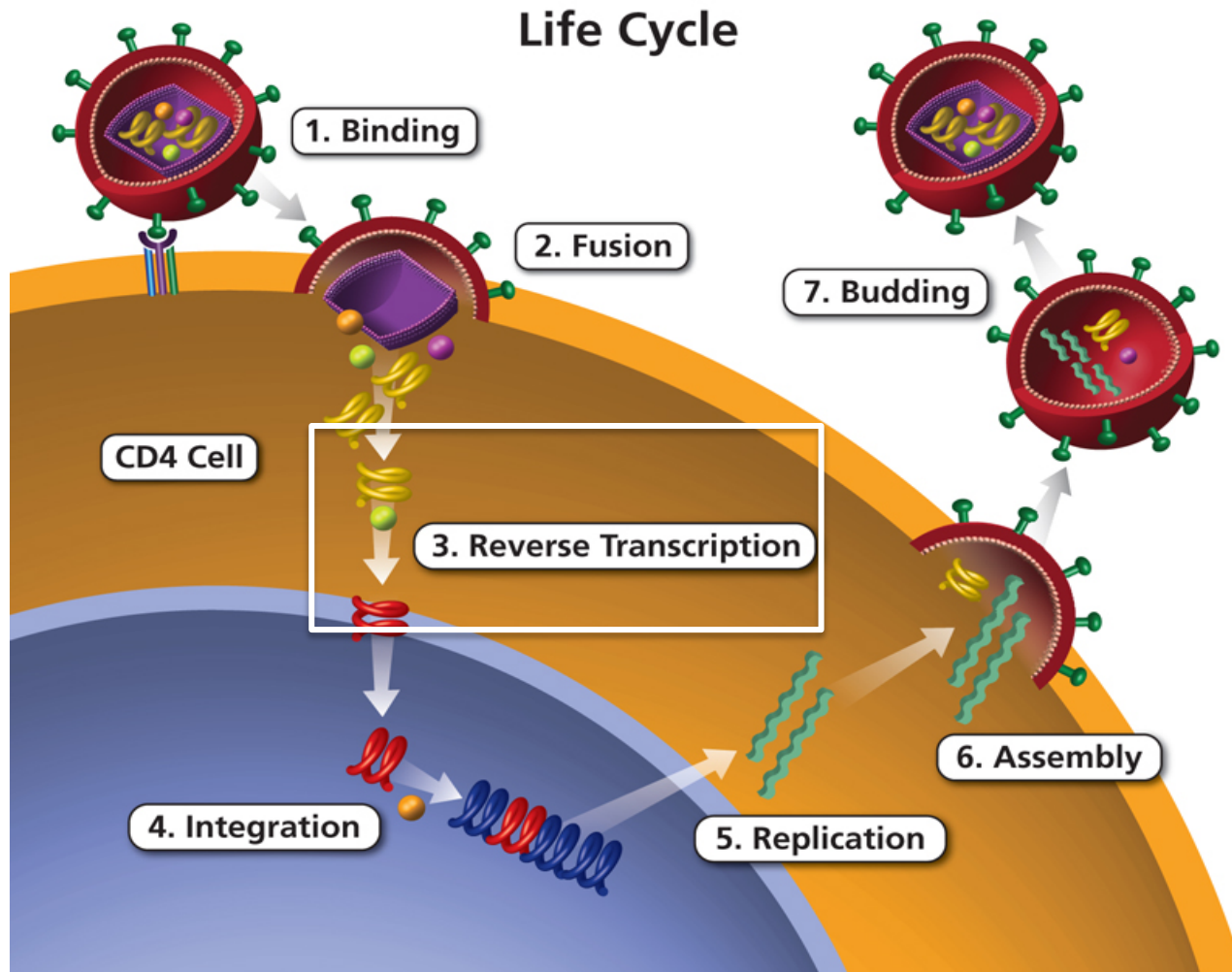
Chain termination with ddAMP
missing OH
Incoming dTTP

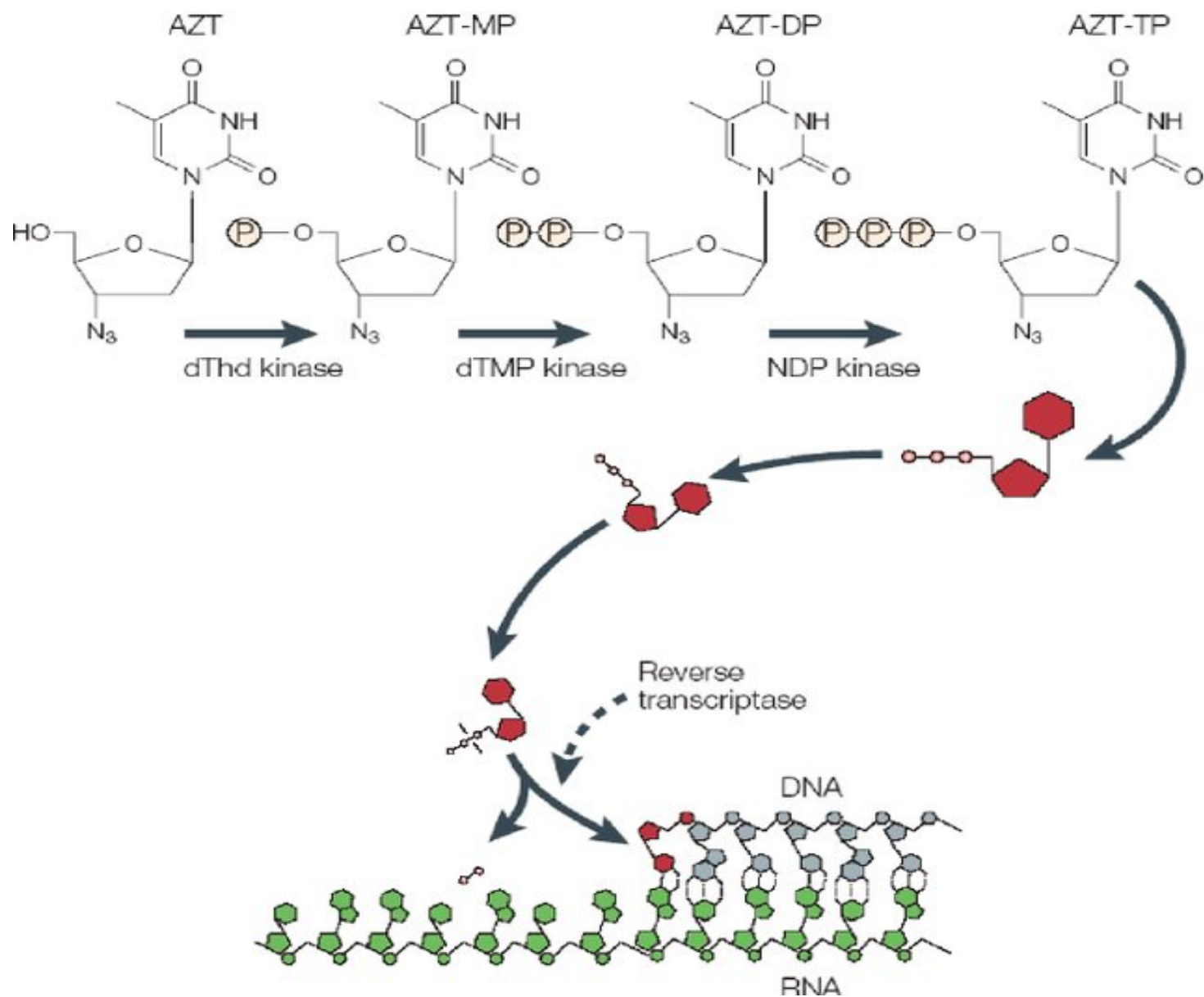


teratogênica

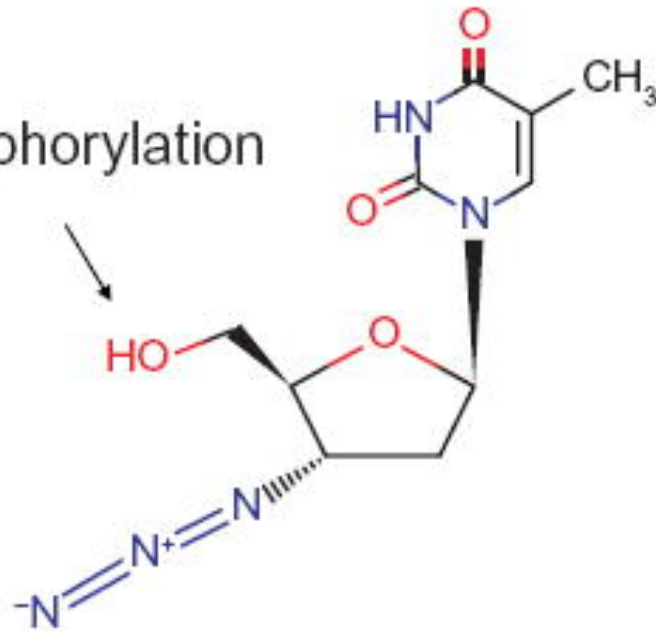


MECANISMO DE AÇÃO

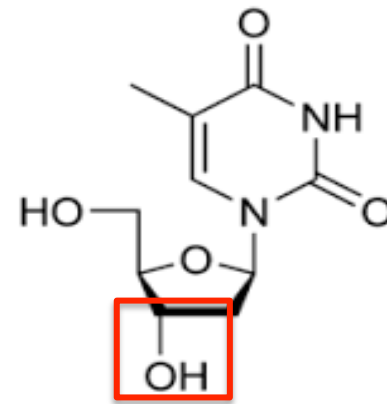




Phosphorylation



Zidovudine (ZDV)
3'-azido-3'-deoxythymidine
(also called azidothymidine AZT)



FARMACOCINÉTICA GERAL DA CLASSE

Biodisponibilidade
oral variável
(~25-90%)

Curto $t_{1/2}$

Baixa afinidade a
proteínas
plasmáticas

Poucas interações
medicamentosas

Metabolismo
hepático limitado

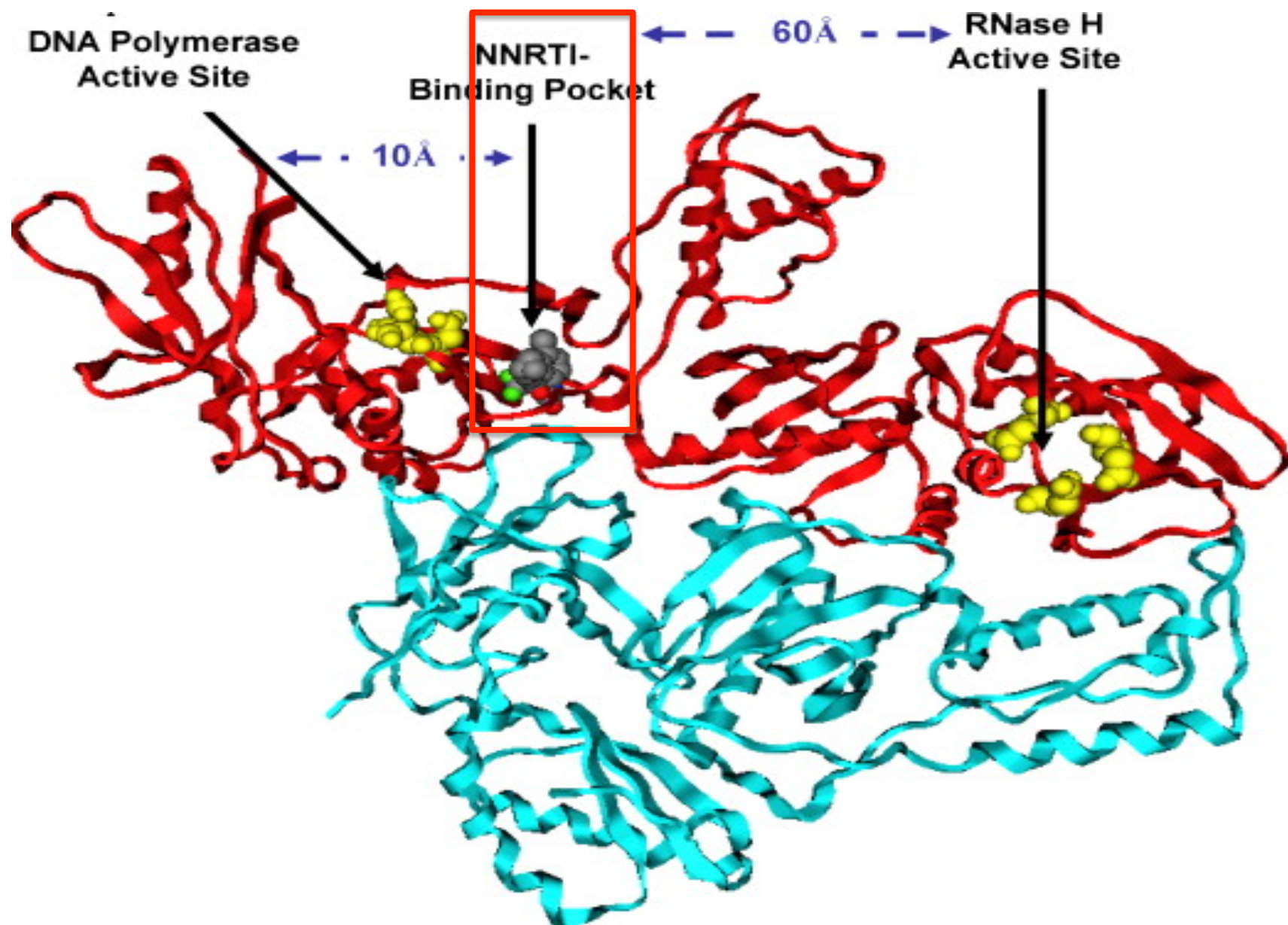
Excreção urinária

RESISTÊNCIA

- ✓ Baixa
- ✓ Mutações na transcriptase reversa
- ✓ Dependendo do tipo da mutação, pode haver resistência cruzada contra outros fármacos da classe
 - ✓ Terapia prolongada
- ✓ Associações:
 - ✓ Zidovudina + lamivudina
 - ✓ Lamivudina tem menor afinidade pela dna polimerase humana, e menor toxicidade
 - ✓ Aumento da eficácia

2. Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa

- Ativos contra HIV-1 apenas
- Não são semelhantes a nucleosídeos e não precisam ser biotransformados para exercerem seu efeito
- Ligam-se a um bolsão hidrofóbico na subunidade p66 da transcriptase reversa
- Inibidores não competitivos



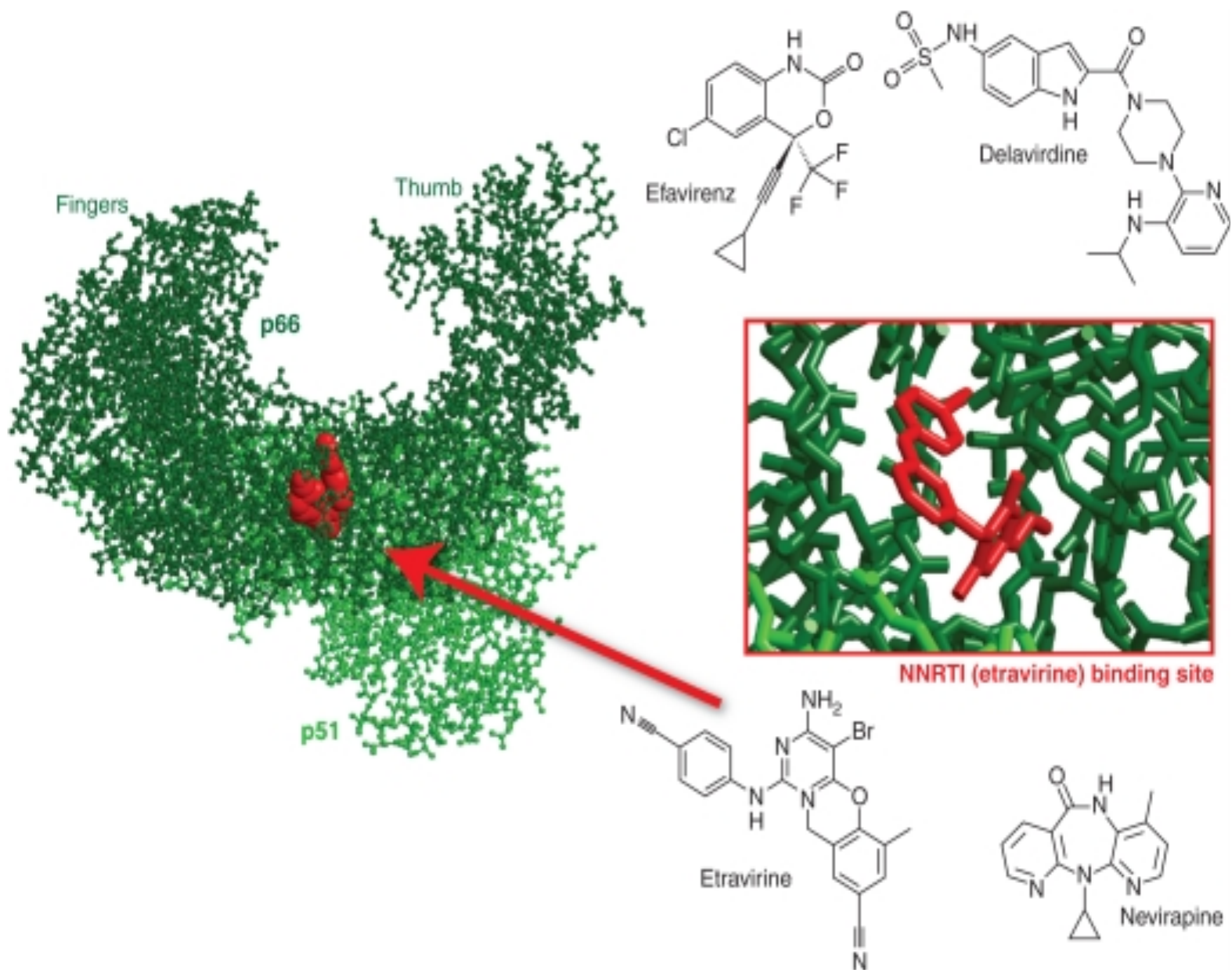


Table 1. Inhibitory and [binding constants](#) determined for [nevirapine](#), [delavirdine](#) and [efavirenz](#) using different assay systems

Assay	Virus and cell type	T/P substrate	EC ₅₀ or IC ₅₀ or K _d (nM)		
			Nevirapine	Delavirdine	Efavirenz
Antiviral ^a (EC ₅₀)	LAI P4/R5	NA	85.5 ± 27	63.3 ± 19	1.46 ± 0.29
Antiviral ^b (EC ₅₀)	NL4-3 HeLa- CD4	NA	490 ± 18	290 ± 10	10 ± 0.5
Antiviral ^c (EC ₅₀)	HXB2 MT4	NA	99 ± 32	18 ± 6	1.6 ± 0.8
Antiviral ^c (EC ₅₀)	HXB2 PBMC	NA	ND	ND	2.1 ± 0.5

FARMACOCINÉTICA GERAL DA CLASSE

Biodisponibilidade oral
variável (~50-90%)

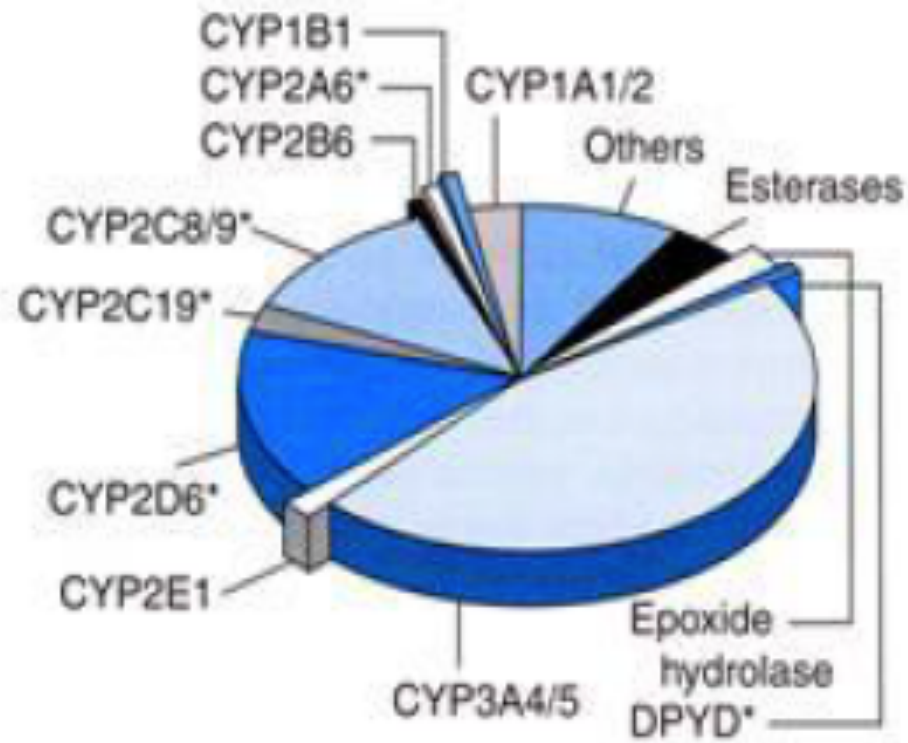
$t_{1/2}$ mais longo (24-72
h)

Alta afinidade a
proteínas plasmáticas

Metabolismo hepático
por CYP

Inibidores (delavirdina)
ou indutores (efavirenz
e nvirapina) de CYP3A4
- interações
medicamentosas

Phase I

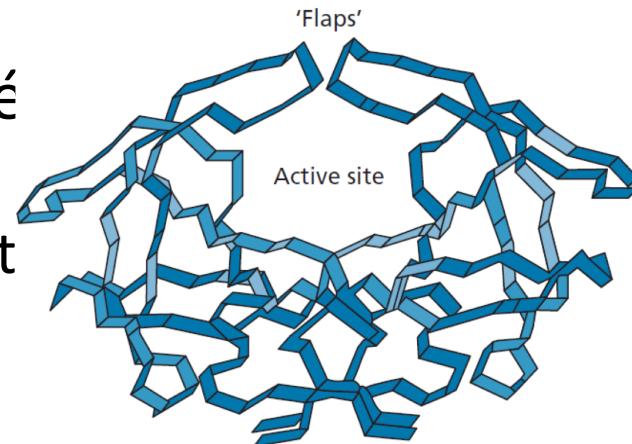


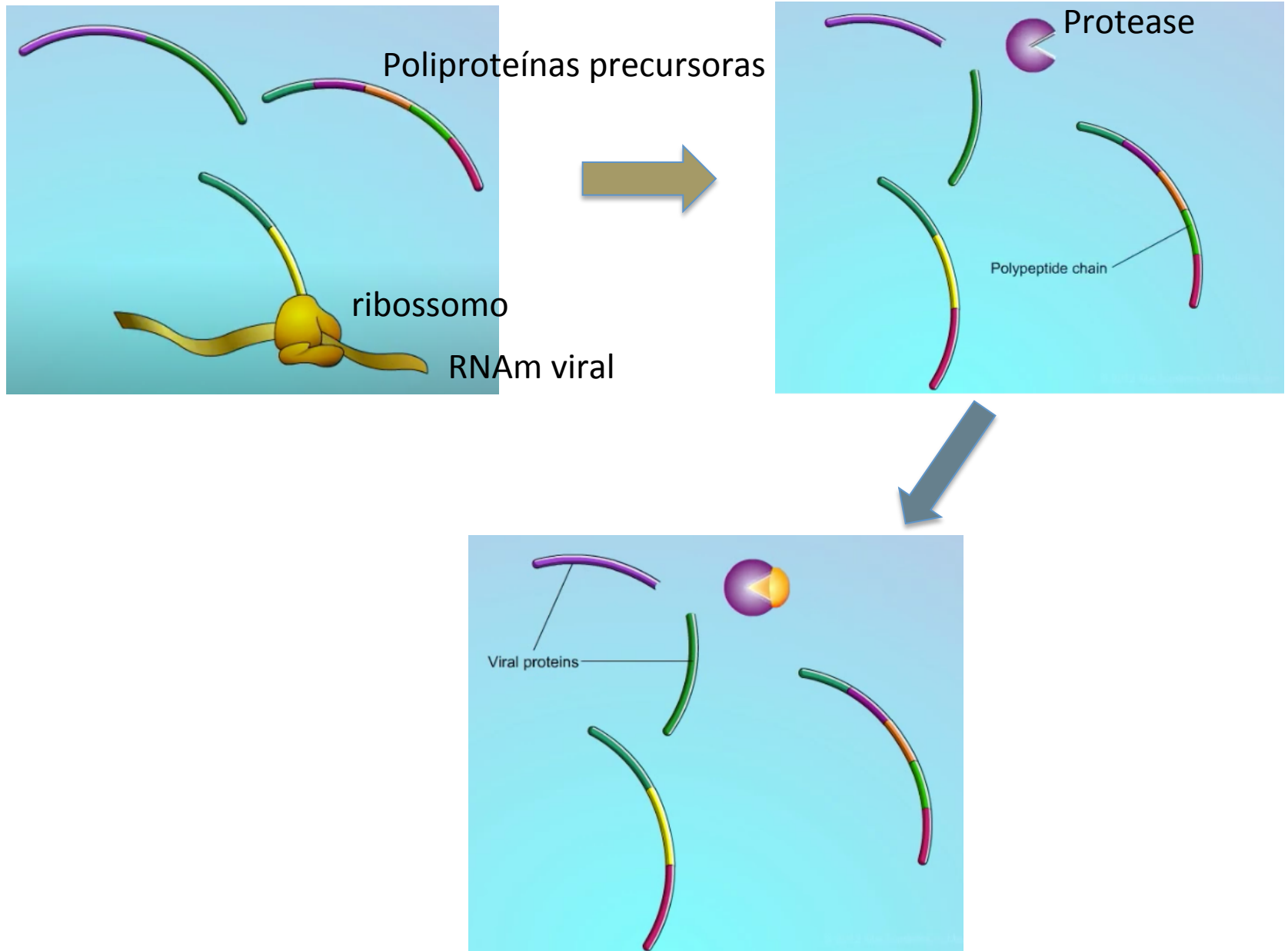
RESISTÊNCIA

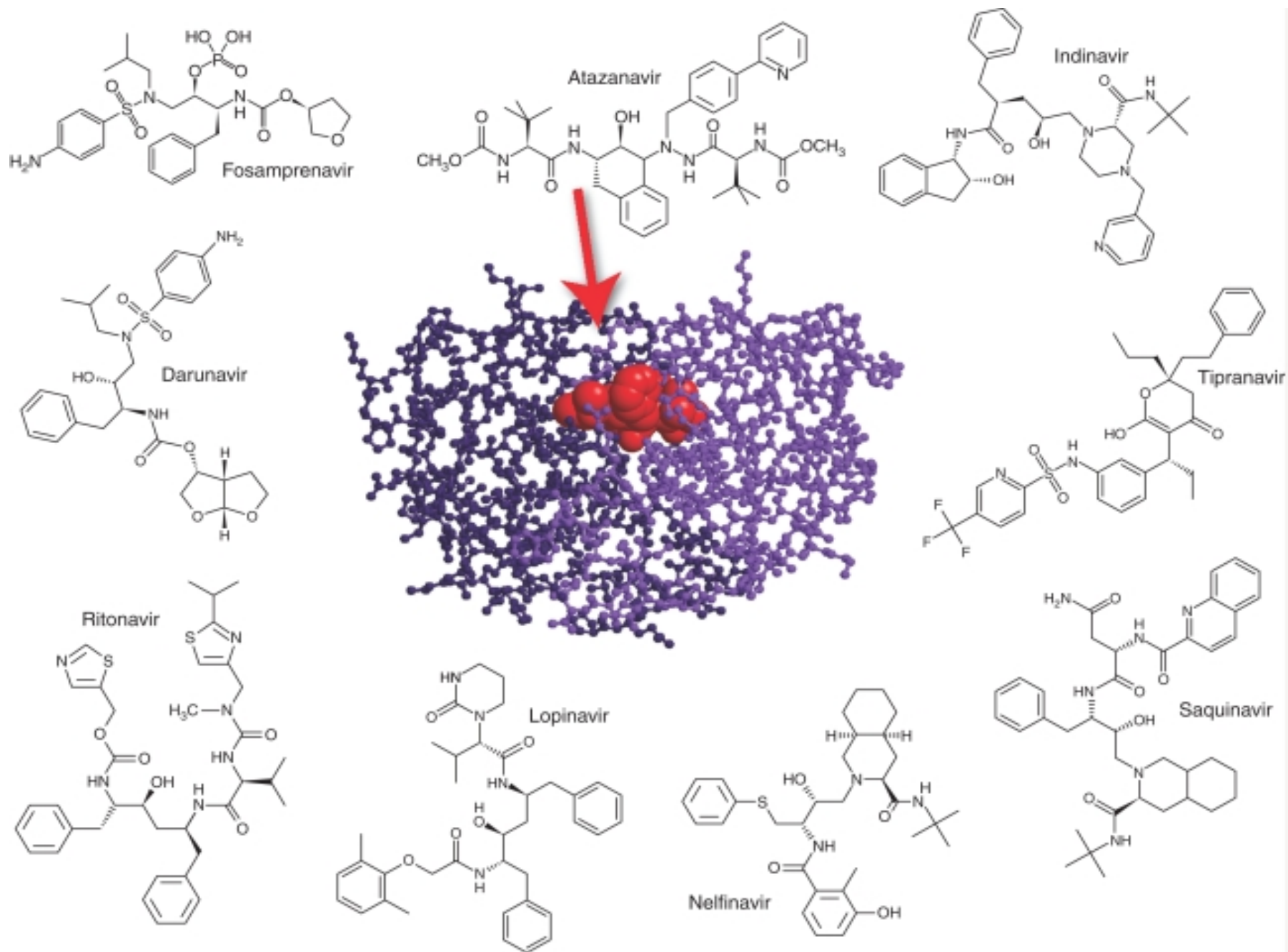
- ✓ Substituição de aminoácidos
 - ✓ 1 aa já induz resistência
- ✓ Alta
 - ✓ Baixa barreira genética
 - ✓ Resistência induzida em pouco tempo se monoterapia
- ✓ Embora potentes, devem ser combinados para evitar resistência

3. Inibidores de protease

- Diversos fármacos aprovados
 - Ex: Ritonavir, saquinavir, lopinavir
- Inibição da protease
 - Inibição da clivagem de poliproteínas precursoras virais
- Enzima é uma aspartil protease simé
 - 2 monômeros
 - 8 pontos de acomodação do substrato
 - flaps que ajudam a posicionar as poliproteínas







FARMACOCINÉTICA GERAL DA CLASSE

Elevada
variabilidade
interindividual

$t_{1/2}$ varia de
1.8-10 h

Alta afinidade a
proteínas
plasmáticas

Metabolismo
hepático por CYP

Inibição de CYP
- interações
medicamentosas

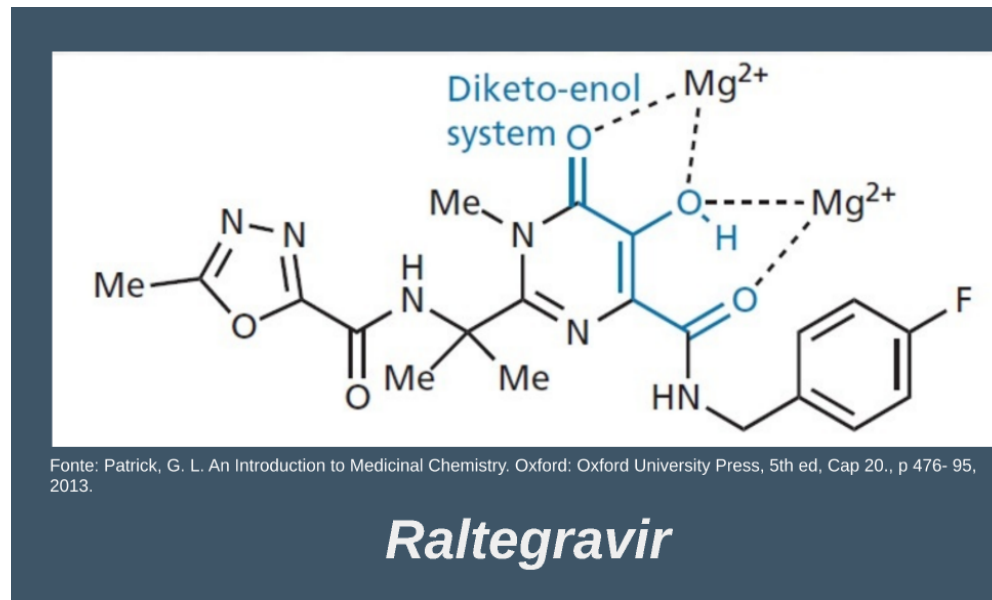
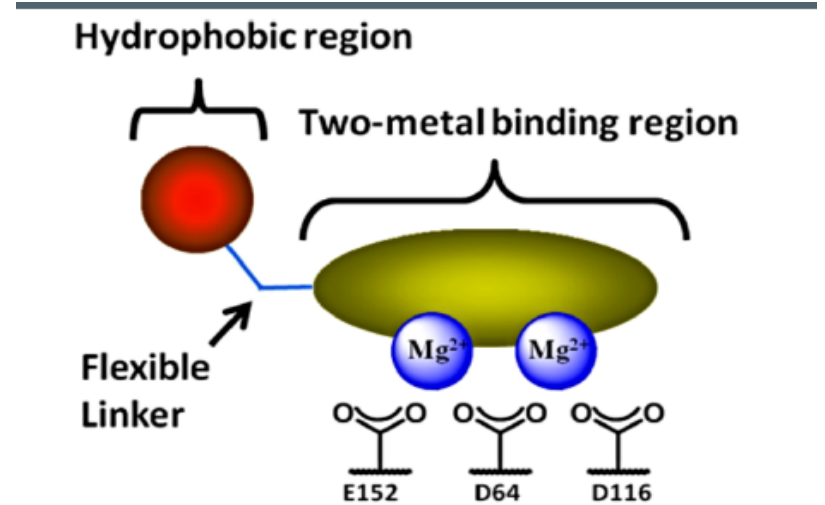
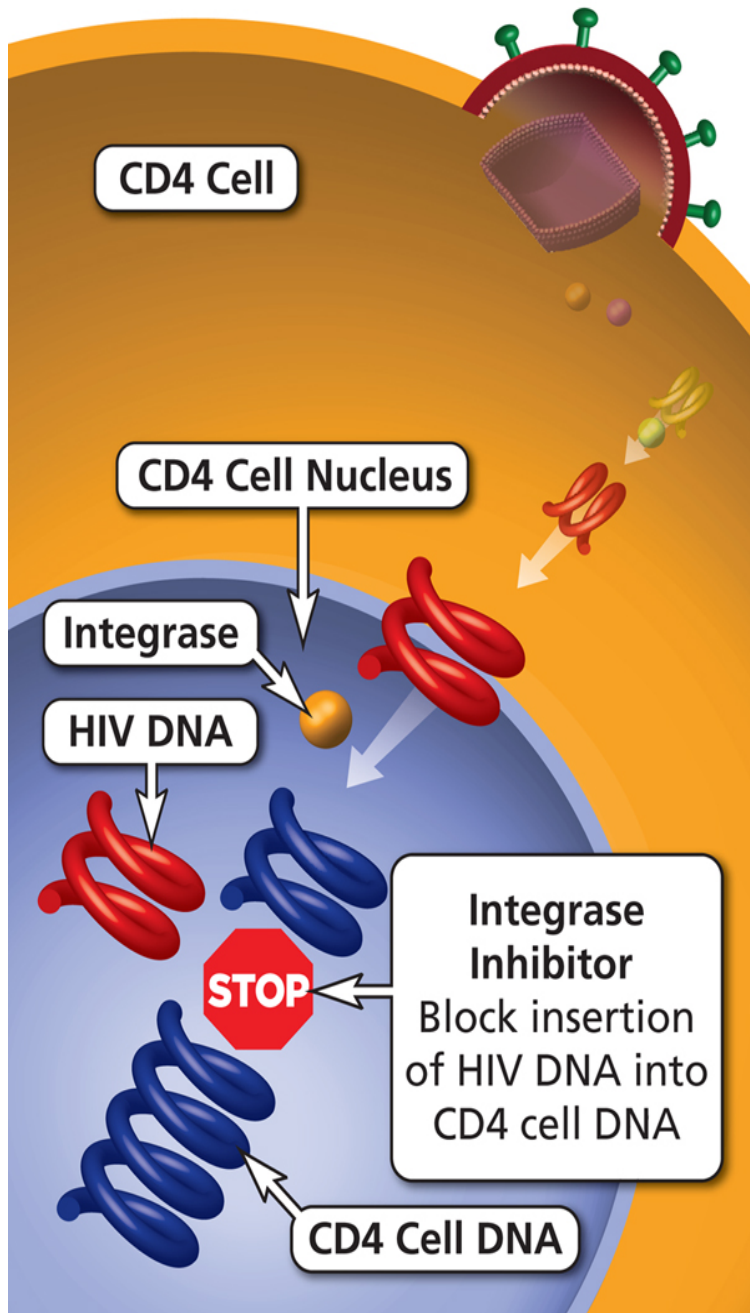
Ritonavir mais
potente inibidor de
CYP – regime
BOOST

RESISTÊNCIA

- ✓ São conhecidas mais de 20 substituições na estrutura proteica que relacionam-se à resistência
 - ✓ Desenvolvimento de resistência exige o acúmulo de 4-5 mutações
- ✓ A velocidade de indução de resistência é inferior aos inibidores não nucleosídicos (vários meses)

4. Inibidores de integrase

- União do DNA viral ao genoma
- Cofatores: Cátions divalentes
- Ativas contra HIV-1 e HIV-2
- Raltegravir e dolutegravir



FARMACOCINÉTICA GERAL DA CLASSE

Biodisponibilidade
oral variável

Alta afinidade a
proteínas
plasmáticas
(~80%)

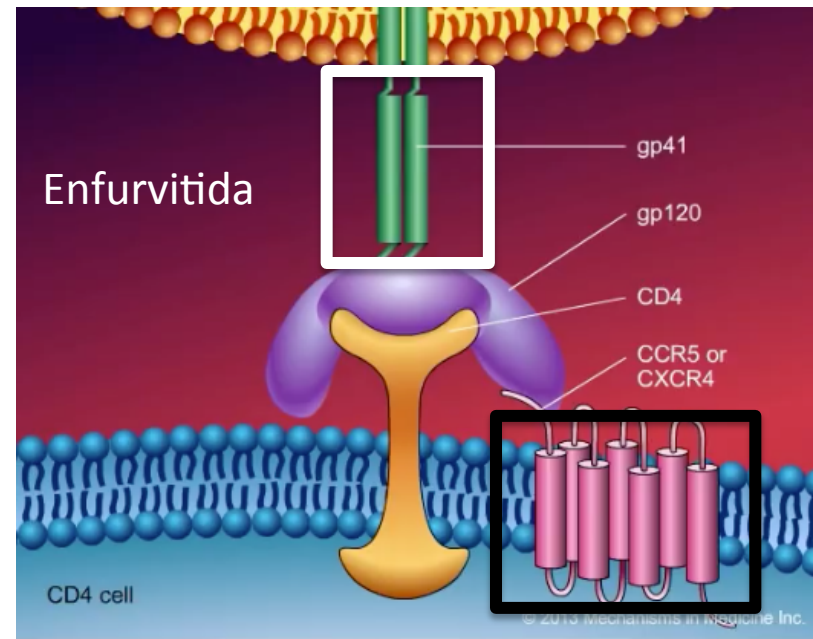
Eliminação
predominante por
glucuronidação

RESISTÊNCIA

- ✓ 2 mutações genéticas mais importantes
- ✓ Redução entre 25 e 50 vezes na sensibilidade ao fármaco

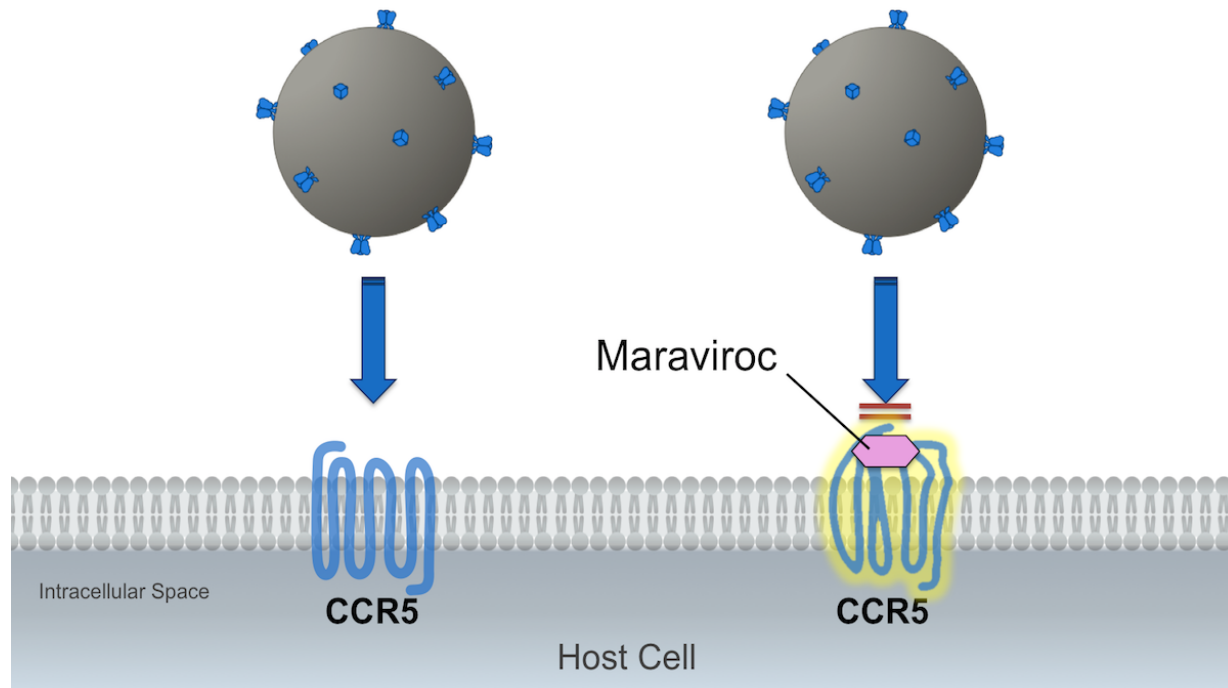
5. Inibidores da entrada

- Maraviroque
 - Alvo: coreceptor CCR5
- Enfurvitida
 - Alvo: gp41



Maraviroque

Maraviroque



Inibidores alostéricos:

- ligam-se a sítios hidrofóbicos do CCR5
- indução de uma conformação que não reconhece a proteína viral 120

FARMACOCINÉTICA MARAVIROQUE

Absorção oral

23-33%

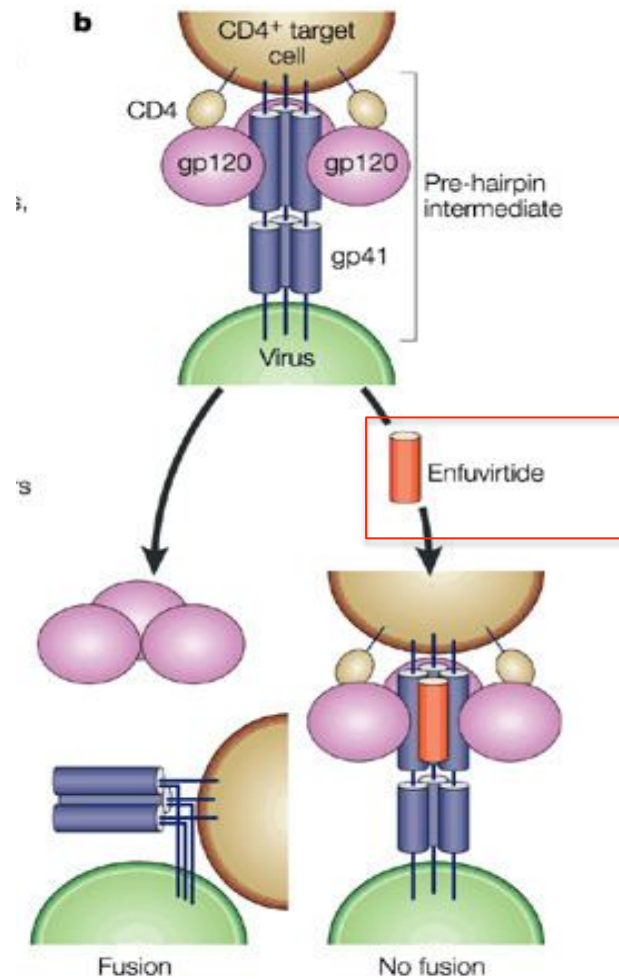
Redução com
alimentos

$t_{1/2} \sim 10 \text{ h}$

Alta afinidade a
proteínas plasmáticas
(~70%)

Metabolismo hepático
por CYP

Enfurvitida: inbe a fusão



FARMACOCINÉTICA ENFURVITIDA

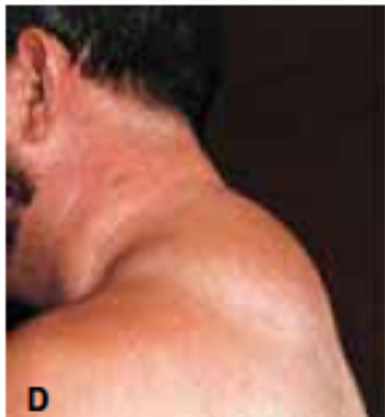
Único
antiretroviral de
administração
parenteral (sc)

$t_{1/2} \sim 4 \text{ h}$

Reações locais
reduzem o uso

EFEITOS ADVERSOS

Classe	Efeitos a curto prazo	Efeitos específicos e a longo prazo
Inibidores NTR	Cefaléia, mialgia	Zidovudina: depleção de DNA mitocondrial, hepatotoxicidade, miopatias; lipodistrofia Tenofovir: nefrotóxico
Inibidores Não NTR	Erupções cutâneas (~16%)	
Inibidores protease	Efeitos GI	Lipodistrofia e aterosclerose
Inibidores integrase	Cefaléia, fadiga, efeitos GI	
Maraviroque	Pouco tóxicos	
Enfurvitida	Eritema, dor, cistos/nódulos	



D

Foto D – Lipoacumulação gibocervical (giba).



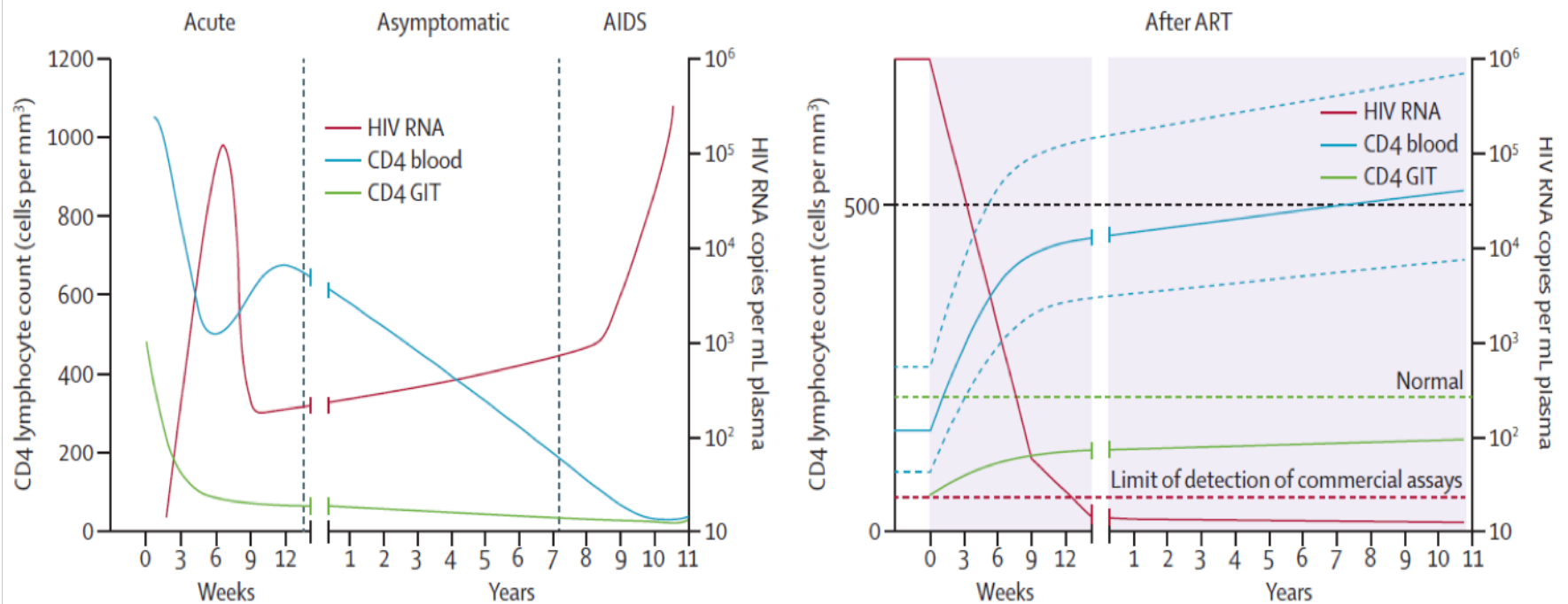
Perda de tecido em mebrros inferiores

Diretrizes de tratamento

HAART: 3 agentes antiretrovirais

- quando a contagem de células CD4 no sangue periférico cai para 350/mm³ - 10.000-100.000 cópias de vírus/mL





Objetivos do tratamento

- Redução da replicação e carga viral
- Elevar a contagem de linfócitos T CD4
- Aumento da expectativa e qualidade de vida

Quadro 11 – Situações de priorização de atendimento para início da TARV

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
PVHIV sintomática	Priorização de acesso ao atendimento pelos serviços da rede de assistência à PVHIV
LT-CD4+ <350 cêls/mm ³	
Gestante	
Tuberculose ativa	
Coinfecção HBV	Iniciar TARV com celeridade
Coinfecção HCV	
Risco cardiovascular elevado (>20%)	
Na impossibilidade de obter contagem de LT-CD4+, não se deve adiar o início de tratamento.	

Fonte: DIALV/SVS/MS.

Tratamento e controle da transmissão vertical

A TARV está indicada para toda gestante infectada pelo HIV, independentemente de critérios clínicos e imunológicos, e não deverá ser suspensa após o parto, independentemente do nível de LT-CD4⁺⁵².

A TARV poderá ser iniciada na gestante a partir da 14ª semana de **gestação**, logo após a coleta de exames e antes mesmo de se ter os resultados de LT-CD4⁺ e CV, principalmente nos casos de gestantes que iniciam tardiamente o acompanhamento pré-natal, com o objetivo de alcançar a supressão viral o mais rapidamente possível.

A supressão viral é um fator determinante na redução da transmissão vertical. A CV-HIV materna suprimida (CV plasmática abaixo de 50 cópias/mL) próxima ao parto, o uso de TARV durante a gravidez reduz a taxa de transmissão vertical do HIV de aproximadamente 30% para menos de 1%^{53,54}.

Durante o primeiro trimestre de gestação, a mulher assintomática, sem IO e com LT-CD4+ acima de 350 céls/mm³, deverá ser abordada quanto à importância da adesão e sobre a possibilidade de iniciar TARV apenas após o término do primeiro trimestre.

Para qualquer ARV, não há completa segurança quanto à exposição fetal no primeiro trimestre, apesar da importância da TARV para a saúde materna e da diminuição significativa da transmissão vertical do HIV. Portanto, essa decisão deverá ser tomada em conjunto com a equipe assistente e a PVHIV.

Adultos em geral:

2 Inibidores NRT + 1 inibidor de integrase

lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) + dolutegravir

- Lamivudina+tenofovir: facilidade posológica (dose única diária); atividade contra o vírus da hepatite B, além de um perfil de toxicidade favorável comparado a lipoatrofia e a toxicidade hematológica
- Dolutegravir é bem tolerado, pouca resistência e poucas interações

Gestantes, até 14 semanas

2 Inibidores NRT + 1 inibidor NNRT ou inibidor de protease

lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) + efavirenz (EFZ)

- Lamivudina+tenofovir: facilidade posológica (dose única diária); atividade contra o vírus da hepatite B, além de um perfil de toxicidade favorável comparado a lipoatrofia e a toxicidade hematológica
- Uso de Efavirenz é condicionado a exames de genotipagem que demonstrem ausência de mutações
 - No caso de mutação ou impossibilidade de genotipagem: atazanavir (inibidor de protease)

Gestantes, mais de 14 semanas

2 Inibidores NRT + 1 inibidor de integrase

lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) + raltegravir (RAL)

- Lamivudina+tenofovir: facilidade posológica (dose única diária); atividade contra o vírus da hepatite B, além de um perfil de toxicidade favorável comparado a lipoatrofia e a toxicidade hematológica
- tenofovir durante o primeiro trimestre não aumentou defeitos congênitos e é bem tolerado
- tenofovir não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal
- Se contraindicado tenofovir, usar AZT ou abacavir
 - **Didanosina é teratogênica**
- Raltegravir é bem tolerado, pouca resistência e poucas interações
 - Dolutegravir (adultos não gestantes) ainda é pouco estudado em gestantes

A via de parto será escolhida em função de situações obstétricas e/ou da carga viral, de acordo com a avaliação do obstetra e do clínico/infectologista responsáveis pela gestante (Quadro 2). A paciente e seus familiares devem ser informados sobre os riscos e benefícios da via de parto recomendada.

Quadro 2: definição de via de parto, conforme carga viral

Carga Viral	≥ 1.000 cópias/ml ou desconhecida	< 1.000 cópias/ml ou Indetectável
Idade Gestacional	≥ 34 semanas	≥ 34 semanas
Recomendações	Parto por operação cesariana eletiva	Via de parto por indicação obstétrica

Na mulher com diagnóstico anterior de HIV ou aids, é necessário avaliar a carga viral para a indicação da via de parto. Quando a carga viral for menor que 1.000 cópias/ml ou indetectável, há indicação de parto vaginal, exceto quando há indicação obstétrica para o parto por cirurgia cesariana.

- ✓ Cesariana eletiva: AZT intravenoso deve ser iniciado no mínimo 3 h antes do procedimento e mantido até a ligadura do cordão umbilical.
- ✓ Parto vaginal: a infusão deve ser iniciada no início do trabalho de parto e mantida até o clampeamento do cordão umbilical.

O recém-nascido também deve ser tratado

CENÁRIOS	USO DE ARV – GESTANTE NO PRÉ-NATAL	INDICAÇÃO DE ARV – RN	POSOLOGIA DE ARV PARA RN	DURAÇÃO DA PROFILAXIA COM ARV PARA RN
Uso de ARV durante a gestação	Uso de ARV no pré-natal e periparto, com CV documentada <1.000 cópias/mL no 3º trimestre	AZT (VO)	- RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional: 4mg/kg/dose de 12/12h - RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h	4 semanas
Sem uso de ARV durante a gestação	- Sem utilização de ARV durante a gestação, independentemente do uso de AZT periparto; ou - Uso de ARV na gestação, mas CV desconhecida ou acima de 1.000 cópias/mL no 3º trimestre; ou - Histórico de má adesão, mesmo com CV <1.000 cópias/mL no 3º trimestre; ou - Mãe com IST, especialmente sífilis; ou - Parturiente com resultado reagente no momento do parto	AZT (VO) Associado com NVP (VO) nevirapina	- RN nascido com 35 semanas ou mais de idade gestacional: 4mg/kg/dose de 12/12h - RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h - Peso de nascimento >2 kg: 12mg/dose (1,2mL) - Peso de nascimento 1,5 a 2 kg: 8mg/dose (0,8mL) - Peso de nascimento <1,5kg: não usar NVP	4 semanas 1ª dose: até 48h de vida 2ª dose: 48h após 1ª dose 3ª dose: 96h após 2ª dose

Puérpera:

2 Inibidores NRT + 1 inibidor de integrase

lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) + dolutegravir (DOL)

- Há algumas evidências de risco de teratogenicidade do dolutegravir
- é necessário garantir que a mulher esteja fazendo uso de método contraceptivo

Tabela 2. Associações em DFC aprovadas pelo FDA para o tratamento da AIDS

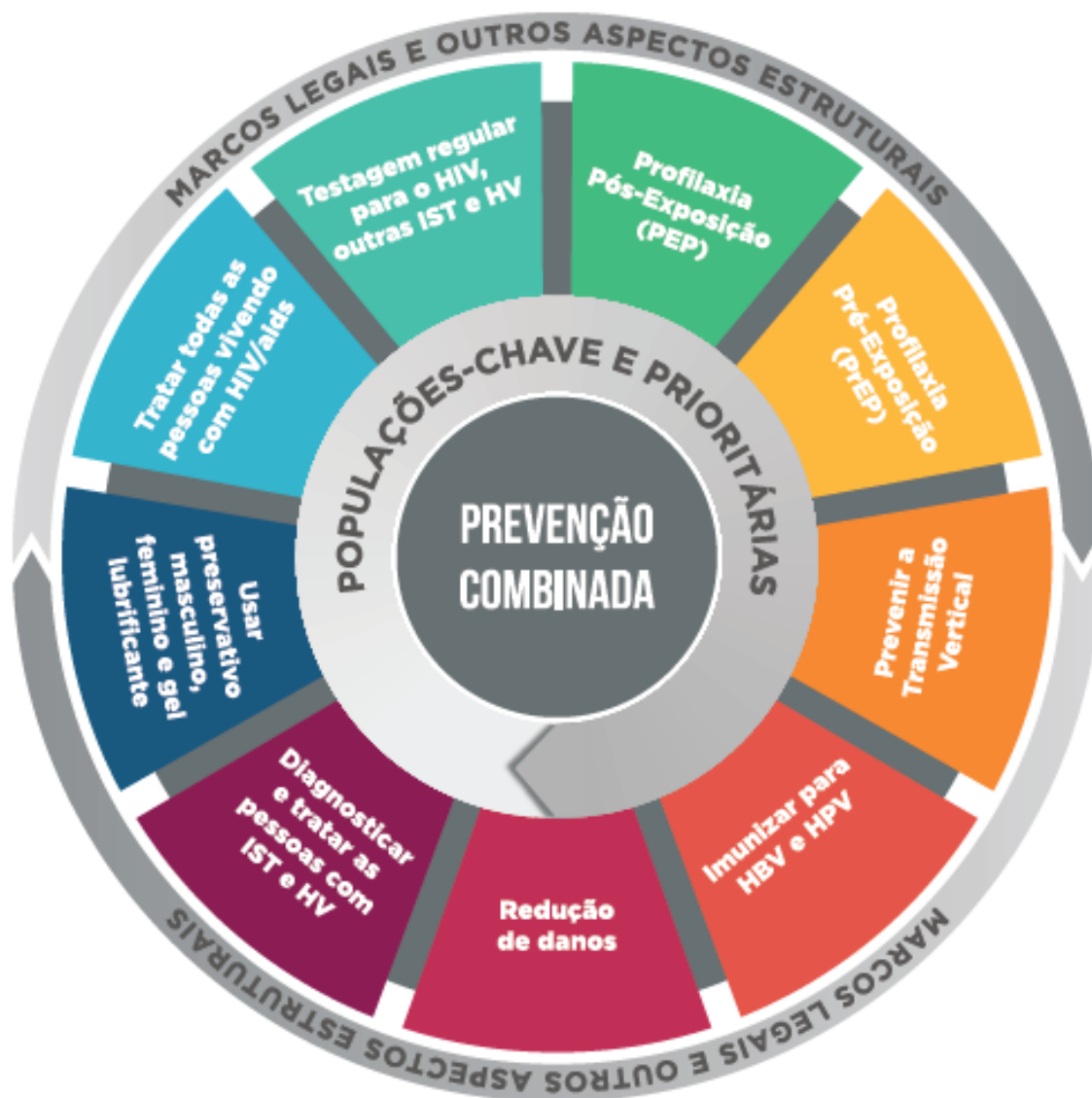
Data de aprovação pelo FDA	Nome e Composição	Empresa
1997	Combivir®: lamivudina e zidovudina	GlaxoSmithKline
2000	Trizivir®: abacavir, zidovudina lamivudina	GlaxoSmithKline
2000	Kaletra®: lopinavir e ritonavir	Abbott Laboratories
2004	Epzicom®: abacavir e lamivudina	GlaxoSmithKline
2004	Truvada®: tenofovir e emtricitabina	Gilead Sciences
2006	Atripla®: efavirenz, emtricitabina e tenofovir	Bristol-Myers Squibb e Gilead Sciences
2011	Eviplera®: emtricitabina, rilpivirina e tenofovir	Gilead Sciences
2012	Stribild®: elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir	Gilead Sciences
2014	Triumeq®: abacavir, dolutegravir e lamivudina	ViiV Healthcare

Prevenção Combinada

- intervenções biomédicas: redução do risco à exposição dos indivíduos ao HIV, a partir de estratégias que impeçam sua transmissão direta
- intervenções comportamentais: foco está na abordagem dos diferentes graus de risco
- intervenções estruturais: estratégias voltadas a interferir nos aspectos sociais, culturais, políticos e econômicos

“Para promover e proteger o direito à saúde sexual e planejamento reprodutivo das PVHIV, os serviços de saúde devem se adequar às necessidades e especificidades de seus usuários”

Figura 1 – Mandala da Prevenção Combinada



- ✓ Terapia Pré-Exposição (PrEP): consiste no uso de antirretrovirais para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo HIV
 - ✓ Truvada®
- ✓ Pós-exposição (PEP): exposição à situações de maior risco
 - ✓ Até 72 h após
- ✓ Controle de transmissão vertical

PrEP

Quadro 1 – Segmentos populacionais prioritários e critérios de indicação de PrEP

SEGMENTOS POPULACIONAIS PRIORITÁRIOS	DEFINIÇÃO	CRITÉRIO DE INDICAÇÃO DE PREP
Gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH)	Homens que se relacionam sexualmente e/ ou afetivamente com outros homens	Relação sexual anal (receptiva ou insertiva) ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos seis meses E/OU Episódios recorrentes de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) E/OU Uso repetido de Profilaxia Pós-Exposição (PEP)
Pessoas trans	Pessoas que expressam um gênero diferente do sexo definido ao nascimento. Nesta definição são incluídos: homens e mulheres transexuais, transgêneros, travestis e outras pessoas com gêneros não binários	
Profissionais do sexo	Homens, mulheres e pessoas trans que recebem dinheiro ou benefícios em troca de serviços sexuais, regular ou ocasionalmente	
Parcerias sorodiscordantes para o HIV	Parceria heterossexual ou homossexual na qual uma das pessoas é infectada pelo HIV e a outra não	

Fonte: DIAHV / SVS/MS.

Fumarato de Tenofovir + entricitabina - dose fixa combinada TDF/FTC 300/200mg, um comprimido por dia, via oral, em uso contínuo.

7- 20 dias de uso anterior à relação

PEP (pós-exposição)

Tenofovir +lamuvidina + dolutegravir

(28 dias)

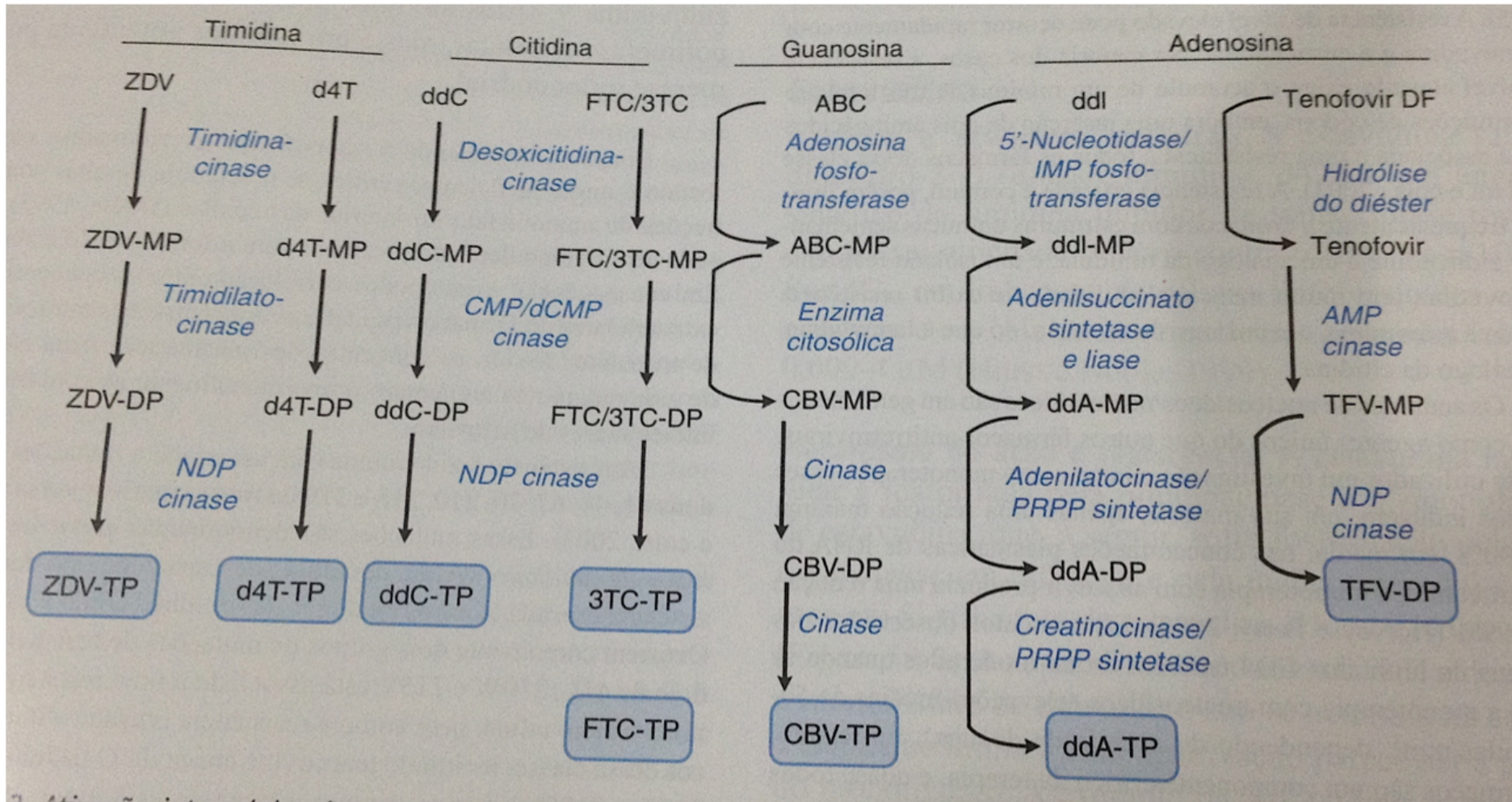
Igual ao tratamento de primeira escolha do MS

Caso 1. Ao agendar uma consulta pré-natal, uma gestante (24 semanas) assintomática descobre que é positiva para HIV. É recomendado pela equipe médica que ela inicie o tratamento antiretroviral imediatamente.

1. Ela pode iniciar o tratamento antiretroviral com 24 semanas de gestação?
2. Qual é a combinação de medicamentos indicada pelo governo brasileiro? Discuta as classes farmacológicas e mecanismo de ação.
3. Em mulheres não gestantes, o dolutegravir é utilizado no lugar do raltegravir. Por que, em gestantes, o dolutegravir não é indicado?
4. Após 3 semanas de tratamento, a paciente retorna reclamando de cansaço, náusea, dor de cabeça e dores musculares. Esses efeitos são esperados? Quais são os efeitos mais comuns dos fármacos utilizados?

- What is acyclovir's mechanism of action?
 - 2. Why does acyclovir not ordinarily cause significant toxicity in humans?
 - 4. Why is combination antiretroviral therapy required to effectively treat HIV infections?
 - 5. What potential adverse effects could Mr. M experience from long-term treatment with ritonavir?
- DNA e RNA – especificidade maior de fármacos

Outros fármacos da classe...



ZDV (AZT) ; d4T (estavudina) ; FTC (emtricitabina) ; ABC (abacavir) ; ddi (didanosina)