

16 de Outubro de 2007.
Professor José Guilherme.

Farmacologia dos antivirais

Sumário

Aspectos gerais de farmacologia dos antivirais

- I. Drogas anti-DNA-vírus: destaque para família do vírus herpes.
- II. Drogas anti-HIV (anti-retrovirais).
- III. Drogas anti-RNA-vírus não-retrovirais: por exemplo, vírus da gripe.

Dificuldades na terapêutica antiviral

1. Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios. Deste modo, é difícil obter uma atividade antiviral clinicamente útil, sem efeitos adversos importantes.
2. O DX precoce da infecção viral é crucial para a eficácia terapêutica. Entretanto, quando os sintomas surgem, já podem ter ocorrido vários ciclos de replicação viral e este processo esteja se reduzindo.
3. O DX preciso de muitas doenças virais é difícil (causas: sintomas pouco específicos, custos elevados dos exames).
4. Muitas viroses são relativamente benignas ou autolimitadas. Assim, o índice terapêutico da droga antiviral precisa ser bastante elevado, para que a terapêutica seja aceitável. Não se aceita tratar um resfriado com uma droga que possivelmente cause hepatite.
5. A eficácia da terapêutica antiviral depende da integridade do sistema imunológico do paciente. É uma grande limitação dos pacientes com vírus da AIDS.

- Hesperiviridae

Herpes simples (HSV-1, HSV-2)

Varicella-zoster

Citomegalovírus

Epstein-Barr

- Poxviridae
- Adenoviridae
- Papoviridae
- Hepadnaviridae: **hepatite B**, hepatite D.

Em negrito: doenças para as quais existem drogas importantes.

- Reoviridae: rotavírus.
- Togaviridae: rubéola.
- Flaviridae: dengue, **hepatite C**.
- Coronaviridae: resfriado, SARS.
- Paramyxoviridae: **RSV**.
- Rhabdoviridae: raiva.
- Filoviridae: ebola.
- Orthomyxoviridae: **influenza**.
- Bunyviridae

RSV, influenza, rinovírus, coxsackie, ECHO vírus, HIV.

Muitas doenças virais possuem prevenção por meio da imunização (vacina).

SARS (síndrome da angústia respiratória severa) atingiu muitas pessoas.

Será que o vírus da gripe aviária (H5N1) vai se modificar a ponto de poder ser transmitido homem-a-homem?

Alguns vírus assustam muito a humanidade porque os quadros clínicos são graves e as alternativas terapêuticas são ruins. É o caso do ebola.

Etapas de ação das drogas antivirais

Penetração da partícula viral → desnudação → utilização da maquinaria bioquímica da célula pelo material genético do vírus → duplicação do material genético → síntese de proteínas regulatórias e estruturais → montagem e empacotamento da partícula viral → saída por brotamento (o vírus pode sair completamente

formado, ou como acontece na maioria das vezes, tendo a necessidade de sofrer ajustes finais. Esse ajuste pode ser inibido como acontece com o vírus HIV pelos inibidores de protease).

A penetração parece ser bastante específica: o HIV, por exemplo, tem preferência pela infecção de linfócitos CD4.

Drogas anti-DNA-vírus

Drogas usadas contra a família Herpesviridae (Herpes simplex, varicella-zoster e citomegalovírus). Essas drogas são menos eficazes contra o citomegalovírus que exige outro esquema terapêutico.

I. Análogos acíclicos da guanosina

Aciclovir [Zovirax]

Valaciclovir (→ aciclovir) [Valtrex]. Biodisponibilidade melhor e pode ser dado menos vezes ao dia.

Fanciclovir (→ penciclovir) [Famvir]. O penciclovir não é recomendado, mas o fanciclovir (sua pró-droga) pode ser utilizado sim.

Essas drogas dirigem-se à célula infectada pelo vírus herpes. A timidina fosfoquinase viral fosforila essas moléculas. Após a terceira fosforilação essas drogas ficam parecidas com o nucleotídeo derivado da guanina. São drogas que, por fim, são inibidoras da DNA polimerase.

Ganciclovir

Teoricamente poderia ser utilizado contra o herpes simplex e o herpes zoster, porém é muito mais tóxico.

De outro modo:

Aciclovir não é utilizado contra o Epstein-Barr porque não é eficiente.

Ganciclovir não é utilizado contra os herpes simplex e zoster porque é mais tóxico.

II. Análogos cíclicos de nucleosídeos

Vidarabina

Trifluridina [Virotic]

Idoxuridina [IDU]

Drogas com atividade antiviral muito inferior à do grupo I. São drogas pouco utilizadas dada sua menor eficácia. Existem aplicações tópicas: idoxuridina é utilizada para combater infecção ocular pelo herpes e principalmente pelo varicella.

III. Análogos de pirofosfato

Foscarnet [Foscavir]

A atividade antiviral é excelente. O problema, além do custo elevado, é que possui muito mais efeitos indesejados do que os análogos acíclicos da guanosina. Assim, fica reservado para quadros mais severos em que não houve bons resultados por motivos de resistência. Essa droga atinge inclusive um terceiro tipo de vírus da família herpesviridae.

Mecanismo de ação do Aciclovir (ACV) e análogos

Entra na célula infectada pela atuação de uma timidina-quinase viral. Dentro da célula, é convertido (em 3 etapas) no derivado trifosfato, que inibe competitivamente a DNA polimerase viral e interrompe a síntese de DNA.

Grau de sensibilidade da DNA polimerase viral ao ACV: HSV > VZV > CMV > EBV.

Imagem mostra semelhança entre o ACV (aciclovir) e o AZT (zidovudina).

As drogas se interpõem na síntese do DNA e interrompem-na. O aciclovir em si não atua no HIV, mas existem algumas drogas que atuam tanto no DNA-vírus quanto no HIV (lamivudina, por exemplo).

Aciclovir

➤ Farmacocinética

Biodisponibilidade oral = 15-30%.

Vias de adm: VO, IV, tópico.

Requer 4-5 tomadas diárias.

- Usos típicos: herpes genital. Herpes zoster.
- Efeitos adversos: lesão renal. Náusea. Cefaléia.

Baixa disponibilidade e alto número de tomadas limitam seu uso.

Valaciclovir

- É o valil-éster do aciclovir.
- É uma pró-droga (sendo convertido em aciclovir).
- Vantagem farmacocinética sobre o aciclovir: biodisponibilidade oral = 90%.
- Empregos e toxicidade: similares às do aciclovir.

Fanciclovir

- Pró-droga do penciclovir (este, pouco usado).
- Biodisponibilidade oral: 77%.
- Efeitos adversos assemelhados aos do ACV.
- Empregos: Herpes Zoster (500 mg, 3vpd, VO, 7 dias); Herpes genital; Hepatite B (causada por DNA-vírus; doença bem prevenida por vacina).

Drogas mais antigas

- Vidarabina
- Trifluridina (Viroptic)
- Idoxuridina (IDU)

Usadas no tratamento tópico da córneo-conjuntivite herpética. Algumas vezes, o oftalmologista realiza o tratamento sistêmico (oral) associado ao tratamento com pomada para uso tópico.

Foscarnet (Foscavir)

- Interage com e inibe a DNA polimerase dos herpes vírus (mecanismo diferencia do ACV).
- Ao contrário do ACV, atua contra CMV.
- Em se tratando de herpes zoster e herpes genital, é reservado para casos resistentes aos análogos acíclos da guanossina (toxicidade alta).
- Toxicidade: lesão renal, hipocalcemia, hipopotassemia, anemia, náusea, cefaléia, sensação de fadiga.

Droga quase inorgânica, não fosse o átomo único de carbono. Não possui semelhança alguma com nucleotídeo ou nucleosídeo ou base nitrogenada.

É uma droga sintética obtida por técnicas in silico.

Drogas contra o citomegalovírus (CMV)

- O CMV (Herpesviridae) pode causar colite, esofagite e retinite (principalmente em pacientes imunocomprometidos).
- Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir não atuam bem.
- Drogas usadas:
 - Ganciclovir (Cytovene). Também é um análogo não cíclico da guanossina.
 - Valganciclovir (Valcyte): pró-droga do Ganciclovir.
 - Lobucavir.
 - Foscarnet (Foscavir).
 - Cidofovir (Vistide).
 - Interferon alfa: antivirais inespecíficos.
- Ganciclovir: atua por inibição da DNAP viral. Usado por VO e via IV. Toxicidade: neutropenia (35%), trombocitopenia, febre, lesão renal. Teratogênico.
- Valganciclovir: pró-droga do ganciclovir (biodisponibilidade maior).
- Lobucavir: análogo de nucleosídeo. Inibe a DNAP em CMV e HBV. Usado por VO (biodisponibilidade=20-40%) e via IV. Toxicidade semelhante à do ganciclovir.
- Foscarnet: indicado em casos de resistência ou de intolerância ao ganciclovir. Nefrotóxico.
- Cidofovir: análogo de **nucleotídeo**, usado (via parenteral) no tratamento de retinite por CMV em pacientes com AIDS. Nefrotóxico.

Drogas usadas no tratamento da hepatite B

- Interferon (alfa-2B: Intron A; alfa-2^a peguilado: Pegasys): usado em associação com a lamivudina. Inespecífico. Requer injeções semanais. Os interferons não-modificados possuem mais efeitos adversos e exigem doses maiores. Sua melhora tecnológica gerou os interferons peguilados (aminoácidos recebem polietilenoglicol – aumentam a meia vida plasmática e permite intervalos posológicos maiores).
- Lamivudina ou 3TC (Epivir): análogo de nucleosídeo; inibe a DNAP viral e a RT (transcriptase reversa). Via oral, 1x/dia; baixa toxicidade. Limitação: resistência (aproximadamente 50% após 3 anos).
- Adefovir (Hepsera): análogo de nucleotídeo. Inibe a RT e a DNAP viral. É uma pró-droga, dada 1x/dia, VO (adenofovir dipivoxil → adefovir difosfato → competição com nucleotídeos endógenos → inibição do DNAP). C_{max}=1-4h. Nefrotóxica. Pode ser associada à lamivudina.

Interferon e Lamivudina (3TC) constituem o tratamento padrão atual de hepatite B.

- Entecavir (Baraclude; comprimido 0,5 e 1 mg; 1 vpd): análogo de nucleosídeo. Em pacientes VT (virgens de tratamento), parece ser mais ativo do que a lamivudina.
- Telbivudina (USA, 2006: Tyzeka): análogo de nucleosídeo. Não atua contra HIV. Parece ser mais ativo que a lamibudina na hepatite B. Não há vantagem na associação com lamivudina; há resistência cruzada. Toxicidade: miopatia, hepatomegalia; exacerbação aguda da doença, se retirada abruptamente (como nas demais drogas). Sem indícios de feto-toxicidade.

O grande problema no Brasil é a Hepatite C (epidemia silenciosa). Já a hepatite B possui tratamentos eficazes.

Drogas usadas no tratamento de doenças causadas por RNA-vírus não-retrovírus

RNA vírus abordados

- Vírus da influenza (Gripe).
- Vírus sincicial respiratório (RSV).
- Enterovírus não-pólio (Coxsackie, ECHO).
- Vírus da hepatite C.

Antivirais úteis na gripe

- Amantadina e Rimantadina (Flumadina)

Inibem o desencapsulamento viral e o processamento final dos vírus influenza-A. Não atuam contra vírus B (por isso são pouco utilizadas; é difícil saber qual o tipo do vírus causador da doença). Ativos por VO. Devem ser dados dentro de 48 horas após o início dos sintomas. Resistência = aproximadamente 30%.

Efeitos adversos (rimantadina menos tóxica): edema, periférico, ansiedade, insônia, anorexia, náusea.

Amantadina age em fase precoce (no desnudamento) e numa fase mais tardia (na formação de proteínas).

- Inibidores da neuramnidase

Oseltamivir (Tamiflu): VO biodisponibilidade = aproximadamente 80%.

Zanamivir: dado por via inalatória.

Agem na etapa quase final que antecede a liberação dos vírus infectantes.

Essas drogas podem e devem ser utilizadas em grandes aglomerações humanas (casas, quartéis e asilos) onde há infecção e possibilidade de disseminação. Proconiza-se que essa quimioprofilaxia seja feita nos não-imunizados.

Inibidores de neuraminidase

- A neuraminidase é uma enzima glicoprotéica da superfície do vírus da gripe, capaz de degradar o receptor para hemaglutinina viral localizado na célula do hospedeiro. Sua inibição reduz a liberação dos virions pelas células infectadas, aumenta a formação de agregados virais e reduz a disseminação viral.
- Os inibidores da neuraminidase atuam contra os vírus influenza A e B. Devem ser administrados até 30 horas do início dos sintomas. Úteis também na profilaxia.
- Oseltamivir: 75-150 mg/d; C_{max}=2,5-6h; t_{1/2}=6-10 horas; efeitos adversos: náusea, vômito, cefaléia.

Rivavirina

- Análogo de nucleosídeo purínico, que inibe a RNA-polimerase de diversos vírus.
- Espectro antiviral: VSR, vírus da hepatite C.
- Vias de administração: aerossol (via usual no tratamento das bronquiolites – principalmente em recém-nascidos - e pneumonias por VSR), via oral (cápsulas 100 e 200 mg; via usual na hepatite C, associado com interferon alfa); também disponível para uso IV.

- Efeitos adversos: mielotoxicidade, hemólise, neurotoxicidade, broncoespasmo (aerossol). Para gripe, os inibidores da neuroanimidase são mais seguros e mais efetivos.
- Contraindicação: gravidez (teratogênico e embriotóxico em animais).

Se hoje surgir uma virose causar por um RNA-virus-não-retrovirus a droga de escolha para tratá-la seria a Ribavirina.

Interferons-alfa

- São glicoproteínas imuno-moduladoras, com efeitos antiviral (RNA, DNA-vírus) e antineoplásico (linfoma cutâneo de células T – micose fungóide, leucemia mielóide crônica).
- Preparados: interferon alfa-2^a (Roferon A); interferon alfa-2b (Intron A); PEG-interferon alfa-2a (Pegasys); PEG-interferon alfa-2b (Pegintron).
- Vias de administração: SC, (IM).
- Na hepatite C: Ribavarina + Interferon alfa.
- Efeitos adversos (menos frequentes nos peguilados): síndrome gripal (primeira semana), mielotoxicidade, síndromes psiquiátricas, alopecia, aumento de transaminases, tireoidite, etc.

Pleconaril

- Lançado em 2000 para tratamento de doenças causadas por enterovírus não-pólio (Coxsackie, ECHO). Depois, sugeriu-se seu uso no resfriado comum (rinovírus).
- Mecanismo de ação postulado: inibição do desenvolvimento de picornavírus.
- Via de administração: oral (com alimento).
- Efeitos adversos: aproximadamente 5% dos pacientes tiveram cefaléia, náusea, diarreia.

18 de Outubro de 2007.

Professor José Guilherme.

Sites importantes

http://www.ccr5symposium.com/portals/0/sydney/pfizer_sydney.swf

<http://www.saude.gov.br/bvs>

<http://www.rxlist.com>

Google: integrase inhibitors .swf. Acessas os flashes de Universidades.

Fármacos anti-retrovirais: fármacos utilizados no tratamento da AIDS

Estrutura simplificada dos HIV

Enzimas encontradas dentro do vírus: integrase, TR, RNase.

Ciclo replicativo do HIV

Imagem do Goodman.

Mostra participação da gp120, gp41, do receptor CD4 e do co-receptor (receptor de quimiocinas) que auxilia na ancoragem da partícula viral na membrana do CD4.

Drogas podem interferir com o receptor CD4 ou com o co-receptor.

O processo de fusão de membranas também pode ser bloqueado farmacologicamente.

O GNA do vírus é RNA e a transcriptase reversa é auxiliada por uma RNase. Inicialmente há a síntese de uma fita de DNA complementar. Num segundo momento, a fita original de RNA é quebrada e a TR catalisa a síntese da fita complementar da complementar do RNA viral, dando origem ao DNA.

Zidovudina, Lamivudina e efavirenz são drogas que inibem a TR.

A partícula liberada para ser infectante deve sofrer ação de uma protease. Esta protease também pode ser inibida.

Inicialmente a AIDS era combatida com o AZT. A seguir, dada a resistência, combinou-se vários inibidores da TR. E, depois, com o surgimento dos inibidores de protease surgiu o coquetel (2 inibidores de TR + 1 inibidor de protease). Com os efeitos adversos dos inibidores de protease, os coquetéis atualmente são formados por 3 inibidores de TR.

Nos últimos anos surgiu o inibidor de fusão: Fuseon.

E nos últimos 24 anos surgiram os bloqueadores do co-receptor e o inibidor da integrase.

Classificação das drogas anti-HIV

A imagem mostra as drogas que podem ser utilizadas em cada etapa da infecção pelo HIV.

Inibidores de CCR5 (bloqueiam o receptor de quimiocina ou co-receptor)

Maraviroc (Celsentri) – lançado em 2007; ativo por VO; = UK-427857.

Inibidores de fusão

Ex. Enfuvirtida (Fuseom).

Inibem a fusão da partícula viral com a célula CD4.

Lançada há 3-4 anos nos EUA e este ano no Brasil.

É polipeptídico e deve ser dado por via parenteral.

Já há a lançamento previsto de inibidores de fusão por VO nos EUA.

Inibidores da transcriptase reversa

1. Inibidores nucleosídeos. Ex. zidovudina (AZT), lamivudina (3TC).
2. Inibidores não-nucleosídeos. Ex. efavirenz. Também não são nucleotídeos.
3. Inibidores nucleotídicos. Ex. tenofovir.

Inibidores de integrase do HIV

Ex. raltegravir.

Droga nova.

Inibidores de protease do HIV

Ex. lopinavir.

Segundo grupo em ordem de antiguidade.

Até 3 anos atrás faziam parte do coquetel de primeira linha. Dada sua toxicidade têm sido evitados.

Inibidores nucleosídicos da TR

Zidovudina (AZT, ZDV, Retrovir): presente nas associações de primeira escolha. Uso oral ou parenteral. Pode ser usada na gravidez. Toxicidade: neutropenia, anemia (hemogramas), náusea, cefálica, miopatia, hepatite (transaminases).

Estavudina (d4T): geralmente substitui a ZDV nas associações (quando há resistência ao AZT). Efeito adverso limitante: neuropatia periférica (formigamento, queimação de extremidades). Não possui o problema hematológico e o problema hepático do AZT.

Lamivudina (3TC; Epivir): usualmente presente nas associações de primeira escolha. Bastante segura. Inibe a DNAP. Além de inibir a TR, inibe a DNAPol de alguns DNA vírus (uso na hepatite B).

Didanosina (dideoxi-inosina; ddI; Videz): fica em segundo plano dado os efeitos adversos e a farmacocinética ruim. Dar em jejum; não dar junto com IP. Toxicidade: neuropatia periférica, **pancreatite**, diarreia, náusea. Reduz a absorção do itraconazol (Droga de primeira escolha para infecções fúngicas).

Abacavir (ABC; Ziagenavir): também fica em segundo plano dado o efeito adversos atingir muita gente (5). Toxicidade: alergias graves (5%); febre; dor abdominal, náusea, diarreia, hiperglicemia, hepatopatia.

Emtricitabina: parece-se com o 3TC; bastante segura. Assim, deposita-se bastante esperança nessa droga. Emtricitabina e lamivudina são as drogas mais seguras.

Zalcitabina (dideoxi-citidina; ddC; Hivid) menos ativo que os demais. Toxicidade: neuropatia periférica, aftas, esofagite, febre.

Imagem das estruturas das drogas

Todas as drogas possuem uma base nitrogenada ligada a um açúcar. Parece com os nucleosídeos naturais das nossas células.

Inibidores não-nucleosídicos da TR (nome impróprio porque também não são nucleotídicas)

Efavirenz (EFV; Stocrin; Sustiva): menos tóxica que os IP. Do grupo, considerada de primeira escolha. Uma única tomada diária, ao deitar (para minimizar os efeitos adversos neurológicos, como sonolência e alterações do humor). Droga mais padronizada; é considerada menos tóxica e apresenta bom perfil farmacocinética (1 vpd).

Nevirapina (Viramune): causa erupções cutâneas com frequência.

Intravirina (TMC 125): lançado em 2007 (USA). Não se sabe se é lançada no Brasil. Já foi liberada pelo FDA.
Ralpivirina (TMC 278): prevista para 2008 (USA). Não se sabe se é lançada no Brasil. Prevista para ser liberada no ano que vem pelo FDA.

Imagem das estruturas das drogas

Moléculas completamente distintas umas das outras.
Em nada se assemelha a um nucleosídeo ou nucleotídeo.

Inibidores da RT análogos de nucleotídeos

Tenofovir (TDF; Viread): em geral é bem tolerado.
Adefovir Dipivoxil: menos usado que o tenofovir. Atua também contra DNA-vírus (hepatite B, citomegalovírus).
São menos utilizados.

Imagem das estruturas das drogas

Pílula única em testes: tenofovir + emtricitabina + efavirenz.
Isso é ótimo para o paciente.
Primeira pílula tripla. Já havia uma dupla.

Inibidores de protease do HIV

A maioria deve ser ingerida com alimento (indinavir é exceção), para reduzir os efeitos adversos (náusea, diarreia) e aumentar a absorção.
Costumam alterar o perfil lipídico e causar lipodistrofia, controlados por dieta e exercício físico regular.
Exibem mais efeitos adversos que os inibidores da TR.
Indinavir (IDV; Crixivan): pode causar cálculo renal.
Amprenavir (Agenerase): requer várias tomadas diárias.
Nelfinavir (NFV; Viracept): diarreia bastante frequente. Retirado (2007).
Lopinavir (LPV): considerado de primeira escolha (junto com ATV).
Saquinavir (SQV; Invirase): não é usado isoladamente.
Ritonavir (r): usa-se associado (Kaletra=LPV/r; SQV/r).
Atazanavir (ATV): bastante ativo (alternativa a r + LPV). Surgiu há 2 anos.
Tipranavir (Aptivus). Liberada pela ANVISA em 2007.
Darunavir (TMC 114; USA; Previzta).

Imagem das estruturas das drogas

Há semelhança entre eles, mas não com drogas de outros grupos.
Algumas moléculas mostram ligações que parecem peptídicas.

Inibidores de fusão

Enfuvirtida (T-20; Fuzeon)
Administrado por via SC (é um peptídeo), 2 vpd (geralmente pelo próprio paciente).
Usado como componente do coquetel anti-AIDS.
Efeitos adversos: dor local, fadiga, náusea. Alternância do local reduz a dor.
Droga de poucos efeitos adversos importantes.

Inibidores da Integrase

Raltegravir (MK-0518; 2007: Isentress). Estrutura lembra o IP pela presença de ligações peptídicas.
GS-9137: em fase de testes (2007).