

Daniela Filipa Santos Ferreira

**Análogos de nucleósidos com atividade antiviral: evolução, moléculas mais recentes e novas aplicações terapêuticas**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017



Daniela Filipa Santos Ferreira

**Análogos de nucleósidos com atividade antiviral: evolução, moléculas mais recentes e novas aplicações terapêuticas**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Daniela Filipa Santos Ferreira

**Análogos de nucleósidos com atividade antiviral: evolução, moléculas mais recentes e novas aplicações terapêuticas**

---

(Daniela Filipa Santos Ferreira)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

## **Resumo**

Os vírus são agentes infecciosos de pequenas dimensões. Não possuem metabolismo próprio e são considerados parasitas intracelulares obrigatórios, pois precisam de um hospedeiro para se reproduzir.

A quimioterapia antiviral foi uma área praticamente inexplorada até meados do século XX. As infecções provocadas pelo vírus herpes simplex (HSV-1) e a descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV) revelaram ser a principal alavanca para o desenvolvimento de moléculas com atividade antiviral.

As infecções virais são difíceis de tratar, porque os vírus partilham muitos dos processos metabólicos da célula hospedeira, sendo difícil encontrar fármacos com uma toxicidade seletiva e que atuem apenas no vírus. No entanto, existem algumas enzimas que são específicas de determinados vírus, permitindo o desenvolvimento de antivirais que atuam por inibição de determinadas enzimas virais, apresentando assim uma menor toxicidade para o hospedeiro. A maioria dos antivirais usados hoje em dia, são análogos de nucleósidos, desde os mais antigos, como o aciclovir (que tem como alvo a DNA polimerase), até aos mais recentes, como o sofosbuvir (que tem como alvo a RNA polimerase). De modo a alcançar uma melhor biodisponibilidade oral e/ou diminuir a toxicidade para o hospedeiro, tem-se apostado no desenvolvimento de pró-fármacos clássicos.

**Palavras-chave:** atividade antiviral, análogos de nucleósidos, toxicidade, pró-fármacos, efeitos secundários, HBV, HCV, HHV.

## **Abstract**

Viruses are small infectious agents. They don't have their own metabolism and are considered as obligate intracellular parasites, since they need a host to reproduce.

Antiviral chemotherapy constituted a practically unexplored area until the middle of the 20th century. Infections caused by the herpes simplex virus (HSV-1) and the discovery of the human immunodeficiency virus (HIV) promoted the development of molecules with antiviral activity.

Viral infections are difficult to treat because viruses share many of the host cell metabolic processes and it's difficult to find drugs with a selective toxicity that only act on the virus. However, there are some enzymes that are specific for certain viruses, allowing the development of antiviral that act by inhibition of those viral enzymes, thus presenting a lower toxicity to the host. Most of the antivirals that are used today are nucleoside analogues, from the earliest, acyclovir, which targets DNA polymerase, to the most recent, sofosbuvir, which targets RNA polymerase. In order to achieve a better oral bioavailability and/or decrease the toxicity to the host, the focus has been placed on the development of classic prodrugs.

**Keywords:** antiviral activity, nucleoside analogs, toxicity, pro-drugs, side effects, HBV, HCV, HHV.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Professora Doutora Rita Catarino, pela preocupação, incentivo, dedicação e apoio demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais que sempre me incentivaram a lutar e a não desistir. Pelas pessoas extraordinárias que são. Pelo apoio, carinho e amor que sempre me transmitiram, tanto ao longo destes 5 anos, como ao longo da minha vida.

À minha irmã, Francisca, por todo o companheirismo, amizade, apoio e por alegrar a minha vida.

Ao meu namorado, por toda a paciência, compreensão e apoio incondicional. Pelo carinho, amor e amizade.

Aos meus colegas de curso, pela força, coragem, apoio e amizade que foram partilhados ao longo destes 5 anos.

A todas as outras pessoas, restantes professores, amigos e família que, de alguma forma, contribuíram para o sucesso da minha vida académica.

## Índice

I. Introdução.....	15
II. Desenvolvimento.....	19
1. Análogos de nucleósidos utilizados no tratamento de infecções pelo vírus herpes humano.....	19
1.1. Características do vírus herpes humano .....	19
1.2. Fármacos aprovados pela FDA/EMA .....	21
1.2.1. Aciclovir e Valaciclovir.....	21
1.2.2. Ganciclovir e Valganciclovir .....	25
1.2.3. Penciclovir e Famciclovir .....	28
1.2.4. Vidarabina.....	31
1.2.5. Brivudina .....	32
1.2.6. Trifluridina.....	34
2. Análogos de nucleósidos utilizados no tratamento de infecções pelo vírus da hepatite C .....	36
2.1. Características do vírus da hepatite C .....	36
2.2. Fármacos aprovados pela FDA/EMA .....	40
2.2.1. Ribavirina.....	40
2.2.2. Sofosbuvir.....	42
3. Análogos de nucleósidos utilizados no tratamento de infecções pelo vírus da hepatite B .....	45
3.1. Características do vírus da hepatite B .....	45

3.2. Fármacos aprovados pela FDA/EMA .....	49
3.2.1. Lamivudina .....	49
3.2.2. Entecavir .....	50
3.2.3. Telbivudina .....	51
3.2.4. Adefovir e Adefovir Dipivoxil .....	52
3.2.5. Tenofovir, Tenofovir Disoproxil Fumarato e Tenofovir Alafenamida.	55
4. Moléculas atualmente em fase de ensaios clínicos.....	59
5. O futuro da quimioterapia antiviral .....	62
III. Conclusão .....	64
IV. Referências Bibliográficas .....	65
Anexos .....	83

## Índice de figuras

Figura 1 - Diagrama esquemático dos componentes de uma partícula viral. ....	15
Figura 2 - Estrutura do Aciclovir.....	22
Figura 3 - Estrutura do Valaciclovir. ....	24
Figura 4 - Estrutura do Ganciclovir. ....	25
Figura 5 - Estrutura do Valganciclovir. ....	27
Figura 6 - Estrutura do Penciclovir. ....	29
Figura 7 - Estrutura do Famciclovir. ....	30
Figura 8 - Estrutura da Vidarabina. ....	31
Figura 9 - Estrutura da Brivudina. ....	33
Figura 10 - Estrutura da Trifluridina. ....	34
Figura 11 - Caminho metabólico que leva à incorporação da timidina no DNA, mostrando as etapas onde a trifluridina exerce uma influência .....	35
Figura 12 - Evolução da infecção pelo HCV. ....	37
Figura 13 - Estrutura da Ribavirina. ....	40
Figura 14 - Ativação do Sofosbuvir no fígado, com imagem do pró-fármaco (sofosbuvir) e do composto ativo.....	42
Figura 15 - Replicação do HBV. ....	46
Figura 16 – Estrutura da Lamivudina. ....	49
Figura 17 - Estrutura do Entecavir. ....	50
Figura 18 - Estrutura Telbivudina. ....	51

Figura 19 - Ativação da telbivudina no hepatócito. ....	52
Figura 20 - Metabolização do Adefovir Dipivoxil (pró-fármaco) em Adefovir. ....	53
Figura 21 - Metabolização do Tenofovir Disoproxil fumarato (pró-fármaco) em Tenofovir. ....	56
Figura 22 - Estrutura do Tenofovir Alafenamida (TAF). ....	57

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 - Moléculas atualmente em fase de ensaios clínicos .....	59
---	----

## **Lista de Acrônimos**

ACV – Aciclovir

ALT – Alanina Aminotransferase

CMV – Citomegalovírus

DAAs – Antivirais de Ação Direta (do inglês, *Direct Acting Antivirals*)

DNA – Ácido Desoxirribonucleico (do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*)

EBV – Vírus Epstein-Barr (do inglês, *Epstein-Barr Virus*)

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês, *European Medicines Agency*)

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (do inglês, *Food and Drug Administration*)

GCV – Ganciclovir

HBV – Vírus da Hepatite B (do inglês, *Hepatitis B Virus*)

HCV – Vírus da Hepatite C (do inglês, *Hepatitis C Virus*)

HHV – Vírus Herpes Humano (do inglês, *Human Herpes Virus*)

HIV – Vírus de Imunodeficiência Humana (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*)

HSV – Vírus Herpes Simplex (do inglês, *Herpes Simplex Virus*)

Análogos de nucleósidos com atividade antiviral: evolução, moléculas mais recentes e novas aplicações terapêuticas

ICNV – Comité Internacional de Nomenclatura de Vírus (do inglês, *International Committee on Nomenclature of Viruses*)

ICTV – Comité Internacional da Taxonomia dos Vírus (do inglês, *International Committee on Taxonomy of Viruses*)

IV – Administração Intravenosa (do inglês, *Intravenous Administration*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

RNA – Ácido Ribonucleico (do inglês, *Ribonucleic Acid*)

SVR – Taxa de Resposta Viral Sustentada (do inglês, *Sustained Virologic Response*)

TAF – Tenofovir Alafenamida

TDF – Tenofovir Disoproxil Fumarato

TFV – Tenofovir

VACV – Valaciclovir

VGC – Valganciclovir

VZV – Vírus da Varicela-Zoster (do inglês, *Varicella Zoster Virus*)

## I. Introdução

Os vírus são agentes infecciosos de pequenas dimensões, e são incapazes de se reproduzir fora da célula hospedeira. Não podem ser considerados células, porque não possuem metabolismo próprio (Rang *et al.*, 2012). Os vírus multiplicam-se dentro das células do hospedeiro, porque os seus ácidos nucleicos não codificam as enzimas necessárias para o metabolismo de proteínas, hidratos de carbono e lípidos, sendo por isso parasitas intracelulares obrigatórios. Os genes virais podem estar incluídos num genoma de DNA de cadeia simples ou dupla, ou num genoma de RNA de cadeia simples positiva, ou de cadeia simples negativa, ou então de RNA de cadeia dupla. O ácido nucleico do vírus encontra-se quase sempre dentro de uma estrutura proteica, chamada de cápside. Devido à falta de complexidade genética dos vírus, as suas cápsides são constituídas por múltiplos capsómeros idênticos, que por sua vez, são constituídos por algumas proteínas. Alguns vírus possuem, adicionalmente, um envelope lipoproteico que pode ser composto por glicoproteínas ou por fosfolípidos antigênicos virais, adquiridos da membrana plasmática das células do hospedeiro (Figura 1). As cápsides podem ter simetria icosaédrica ou helicoidal. As estruturas icosaédricas têm uma forma aproximada de esfera, mas com eixos de simetria duplos, triplos ou até mesmo quádruplos, enquanto que as estruturas helicoidais apenas têm um eixo de simetria duplo (Fauci *et al.*, 2008; Flint *et al.*, 2015; Rang *et al.*, 2012).

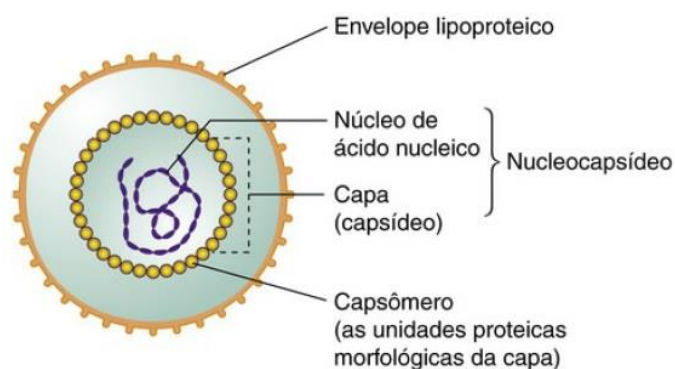


Figura 1 - Diagrama esquemático dos componentes de uma partícula viral (Rang *et al.*, 2012).

A classificação inicial dos vírus foi feita por meio de estudos que visavam a capacidade dos vírus de causar doenças e infeções. Logo as primeiras classificações eram baseadas

nas propriedades patogênicas comuns, como o tropismo celular do vírus, características ecológicas e formas de transmissão (Gelderblom, 1996).

O Comitê Internacional de Nomenclatura de Vírus (ICNV) foi criado em 1966, tendo posteriormente em 1973, sido renomeado Comitê Internacional da Taxonomia dos Vírus (ICTV), nome que permanece até hoje. Atualmente os critérios mais importantes para a classificação dos vírus são: o tipo de hospedeiro, a morfologia da partícula viral e o tipo de ácido nucleico. Os vírus são normalmente agrupados em ordens, cuja nomenclatura tem a terminação *–virales*, famílias com terminação *–viridae*, subfamílias com a terminação *–virinae*, gênero com a terminação em *–virus* e espécies, cuja nomenclatura é o nome do vírus em inglês (Gelderblom, 1996).

Dado que os vírus partilham muitos dos processos metabólicos da célula hospedeira, é por vezes difícil encontrar fármacos que apresentem toxicidade seletiva, e muitas das moléculas em estudo acabam por não serem aprovadas para uso terapêutico devido aos efeitos tóxicos graves para o hospedeiro (Eyer *et al.*, 2016).

Os nucleósidos estão envolvidos em quase todos os processos celulares e têm um papel muito importante nas funções estruturais, energéticas, reguladoras e metabólicas do organismo humano. Assim, os seus análogos têm ação contra bactérias, fungos, leveduras, vírus ou tecidos neoplásicos (Balimane e Sinko, 1999).

A quimioterapia antiviral constituía uma área praticamente inexplorada até meados do século XX. Como os vírus utilizam muitos dos processos metabólicos do hospedeiro, é difícil encontrar fármacos que sejam seletivos para a partícula viral. Porém existem algumas enzimas que são específicas de determinados vírus. O conhecimento mais aprofundado da estrutura dos diversos vírus permite, atualmente, o desenvolvimento de antivirais que atuam por inibição de determinadas enzimas virais, os quais apresentam uma menor toxicidade para o hospedeiro. A maioria dos fármacos disponíveis no mercado apenas são efetivos quando o vírus se encontra em fase de replicação. Como a fase inicial da infeção é assintomática, o tratamento é frequentemente iniciado numa fase já avançada da infeção, o que constitui uma limitação para o sucesso da terapêutica (Rang *et al.*, 2012).

As infecções provocadas pelo vírus herpes simplex (HSV-1) e a descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV) revelaram ser a principal alavanca para o desenvolvimento por parte da indústria farmacêutica de moléculas com atividade antiviral (Taylor *et al.*, 2016).

O primeiro antiviral a ser introduzido no mercado foi a idoxuridina em 1963 para o tratamento de infecções herpéticas no olho. Atualmente e mais de 50 anos depois desta descoberta, centenas de outras moléculas antivirais foram aprovadas para o HIV, o vírus da hepatite C (HCV), o vírus da hepatite B (HBV), o vírus herpes humano (HHV), entre outros. A maior parte das moléculas aprovadas são análogos de nucleós(t)idos. (De Clercq e Li, 2016).

Os análogos de nucleósidos têm sido bem-sucedidos no tratamento de várias infecções virais. Estas moléculas atuam principalmente nos mecanismos de reprodução do genoma viral (Luo *et al.*, 2016). O aciclovir foi o primeiro a ser introduzido no mercado em 1980, para tratar infecções provocadas pelo HSV-1, e tem como alvo a DNA polimerase do vírus (Elion, 1989). A zidovudina, foi introduzida em 1987 para tratar infecções pelo HIV e tem como alvo a transcriptase reversa (Kahn *et al.*, 1992). Mais recentemente foi introduzido no mercado o sofosbuvir, um análogo de nucleósido utilizado para tratar as infecções por HCV que tem como alvo a RNA polimerase viral (Lawitz e Gane, 2013).

De entre as limitações dos análogos de nucleósidos com atividade antiviral, destacam-se a sua baixa biodisponibilidade oral e, a metabolização que ocorre decorrente do efeito de primeira passagem, fazendo com que seja difícil manter um nível terapêutico adequado no plasma para vários destes fármacos. De forma a ultrapassar estas dificuldades tem-se apostado no desenvolvimento de pró-fármacos clássicos, os quais apresentam uma melhor biodisponibilidade oral e/ou uma diminuição da toxicidade para o hospedeiro (Zhang *et al.*, 2014). Algumas destas moléculas apresentam toxicidade mitocondrial, que normalmente é detetada na fase dos ensaios clínicos e que se pode manifestar com falência hepática, nefrotoxicidade, pancreatite, nefropatia e miopatia (Arnold *et al.*, 2012).

Os objetivos desta dissertação são a elaboração de uma reflexão crítica da literatura publicada sobre os diversos análogos de nucleósidos com atividade antiviral, abordando os seus mecanismos de ação, aplicações terapêuticas, assim como as suas limitações. Serão também abordadas as estratégias usadas no desenvolvimento de pró-fármacos e as vantagens destes face aos compostos protótipo. Dada a vastidão do tema optou-se por limitar a abordagem às moléculas aprovadas para a terapêutica das infeções pelos vírus herpes humano, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C. O trabalho foi estruturado de forma a transmitir a evolução que tem vindo a ser alcançada na área dos antivirais análogos de nucleósidos. Foram abordados alguns análogos de nucleótidos que representam avanços recentes e importantes nesta área terapêutica. Por fim, tentou-se analisar as perspetivas futuras de evolução.

A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada a partir da base de dados PubMed. A pesquisa foi direcionada de modo a obter informação sobre os diferentes tipos de análogos de nucleósidos que são utilizados para tratar infeções virais, a sua relação estrutura-atividade, a utilização de pró-fármacos como alternativa aos compostos protótipo, mecanismos de ação, aplicações terapêuticas, e limitações da sua utilização nomeadamente no que respeita a efeitos secundários e toxicidade para o hospedeiro. Utilizaram-se as seguintes palavra-chave: “antiviral activity”, “structure-activity relationship”, “nucleoside analog”, “RNA virus”, “DNA virus”, “mechanism of action”, “toxicity”, “pro-drugs”, “side effects”, “HCV”, “HBV”, “herpes virus” entre outras. A pesquisa foi limitada a literatura inglesa (à exceção de um artigo português), publicada a partir de 2012, exceto alguns artigos científicos mais antigos que se revelaram importantes na contextualização do tema. Dos artigos pesquisados, foram analisados mais de 200, tendo-se descartado 44 por não fornecerem informações relevantes para o desenvolvimento deste trabalho. Foram citados 164 artigos científicos e recorreu-se, ainda, a quatro livros editados.

## **II. Desenvolvimento**

### **1. Análogos de nucleósidos utilizados no tratamento de infecções pelo vírus herpes humano**

#### **1.1. Características do vírus herpes humano**

O vírus herpes humano (HHV) compreende oito tipos de vírus, que podem ser agrupados em três subfamílias ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ), baseado nas suas semelhanças biológicas e genômicas (Jiang *et al.*, 2016). Na subfamília  $\alpha$  encontra-se o herpes simplex tipo 1 (HSV-1), o herpes simplex tipo 2 (HSV-2) e o vírus da varicela-zoster (VZV ou HHV-3). Na subfamília  $\beta$  encontra-se o citomegalovírus (CMV ou HHV-5) e o vírus herpes humano tipo 6 e 7 (HHV-6 e HHV-7, respetivamente). Na subfamília  $\gamma$  encontra-se o vírus epstein-barr (EBV ou HHV-4) e o vírus herpes humano tipo 8 (HHV-8) (Erlich, 1997; Griffiths, 1997).

O HSV-1 e o HSV-2 são agentes causadores do herpes oral e genital, respetivamente. O VZV ou HHV-3 é o agente causador da varicela (primeira infeção) e da zona (reativação do vírus). O EBV ou HHV-4 está associado à mononucleose infecciosa, mais conhecida por doença do beijo. O HHV-8 está associado ao sarcoma de Kaposi podendo estar também associado ao linfoma das células  $\beta$  (Warden *et al.*, 2011).

O CMV ou HHV-5 é principalmente preocupante em mulheres grávidas e em doentes imunodeprimidos (Warden *et al.*, 2011). Nas mulheres que foram infetadas antes de engravidar, o risco de infetar o feto é muito baixo. No entanto, nas mulheres que são infetadas durante a gestação este vírus torna-se mais perigoso, pois pode atravessar a barreira placentária, podendo provocar, malformações no feto, como por exemplo, surdez ou deficiências neurológicas. Em casos limite, pode ocorrer a morte do feto ainda *in utero* ou pouco depois do nascimento devido aos danos neurológicos e à falha de vários órgãos (Emery e Lazzarotto, 2017; Vadini *et al.*, 2016). Nos indivíduos imunodeprimidos, como é o caso dos transplantados e dos pacientes com HIV, o vírus pode colocar em causa a vida (Rose *et al.*, 2017). Nestes indivíduos, existe o aumento de infeções por bactérias, fungos e vírus, podendo provocar, por exemplo, a rejeição do órgão transplantado, fibrose intersticial e atrofia tubular (Kotton, 2013).

O ciclo de vida do HSV envolve os seguintes passos: entrada do vírus na célula do hospedeiro, replicação viral, montagem e posterior saída do vírus (Vadlapudi *et al.*, 2013). A entrada viral ocorre em duas etapas diferentes. No primeiro passo, as glicoproteínas virais ligam-se aos recetores das células hospedeiras e, no segundo passo, o envelope viral funde-se com a membrana plasmática ou sofre endocitose (Kukhanova *et al.*, 2014; Vadlapudi *et al.*, 2013). Apesar do envelope viral apresentar 12 glicoproteínas diferentes, apenas cinco delas – glicoproteína C (gC), gB, gD, gH e gL – são essenciais para a infecção viral (Vadlapudi *et al.*, 2013). Finalmente, a fusão do envelope viral com a célula hospedeira é facilitada pela gB e gD. Após a fusão, a nucleocápside viral e proteínas do tegumento são libertadas no citoplasma e as proteínas são transportadas para dentro do núcleo por um complexo proteico. Este processo é auxiliado pela proteína da cápside VP26 e pela proteína do tegumento UL34 (Kukhanova *et al.*, 2014; Vadlapudi *et al.*, 2013).

A transcrição e a replicação do genoma viral assim como a montagem das cápsides progenitoras, ocorrem dentro do núcleo. Após a infecção no núcleo, a RNA polimerase do hospedeiro inicia a expressão do gene viral. As proteínas virais regulam as cascatas de transcrição sequencial (genes  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) (Kukhanova *et al.*, 2014). A principal função da proteína codificada com o gene  $\alpha$  é a ativação da expressão do gene  $\beta$ . As proteínas e enzimas virais codificadas com o gene  $\beta$  são especialmente necessárias na replicação do DNA viral, e inclui a proteína de ligação de origem (UL9), proteína de ligação de DNA de cadeia simples (SSB/ICP8/UL29), complexo da DNA helicase/primase (UL5/UL8/UL52), DNA polimerase (UL30/UL42). As proteínas do gene  $\beta$  são também necessárias no metabolismo dos nucleótidos (inclui a timidina cinase e a ribonucleótido redutase). O UL29 estimula a atividade da helicase/primase e da polimerase. O DNA do HSV é replicado via um mecanismo inicial  $\theta$  (theta) e continua via um mecanismo  $\Sigma$  (sigma). Após a replicação do DNA os genes L/y são transcritos, pois incluem principalmente componentes estruturais virais (Vadlapudi *et al.*, 2013).

As proteínas L/y são necessárias para a montagem das cápsides que são depois transportadas no núcleo *via* sequências de localização nuclear. O modelo de reenvolvimento para a saída viral propõe que uma cápside madura funda inicialmente com

a membrana nuclear interna (envolvimento primário) de modo a que forme partículas com envelope (Vadlapudi *et al.*, 2013).

Na infecção por CMV, o primeiro passo de bioativação da molécula ocorre por ação de uma proteína viral conhecida como UL97, enquanto que nos restantes vírus da família herpes, este primeiro passo é mediado pela timidina cinase (Paintsil e Cheng, 2009).

Todos estes vírus têm um genoma de DNA de cadeia dupla, sendo que este é armazenado em viriões de forma linear (Pinninti e Kimberlin, 2014). Todos os vírus herpes provocam uma infecção primária, sendo que após este primeiro contacto com o hospedeiro o vírus permanece em estado latente no organismo. Durante o tempo de latência, o vírus permanece adormecido sendo capaz de invadir o sistema imunitário do hospedeiro, quando este se encontra imunodeprimido. Esta característica torna as infeções especialmente difíceis de tratar (Warden *et al.*, 2011).

O aciclovir foi o primeiro análogo de nucleósido a ser introduzido no mercado em 1980 para o tratamento do HSV-1 e do VZV. Apesar de ser uma molécula bastante eficaz e bem tolerada pelos doentes, tem sido associada a resistências em doentes imunodeprimidos (Razonable, 2011). Assim, existe uma necessidade emergente de desenvolver novas moléculas para fazer face a estas resistências (Jiang *et al.*, 2016).

## **1.2. Fármacos aprovados pela FDA/EMA**

### **1.2.1. Aciclovir e Valaciclovir**

A descoberta do aciclovir (9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina) (Figura 2) como agente antiviral seletivo anunciou uma nova era na quimioterapia antiviral. O aciclovir tornou-se assim o tratamento padrão no tratamento de vírus herpes, principalmente contra o HSV-1, HSV-2 e VZV (De Clercq e Field, 2006). O aciclovir foi aprovado pela FDA e pela EMA em 1980 e é um análogo da desoxiguanosina (James e Prichard, 2014).

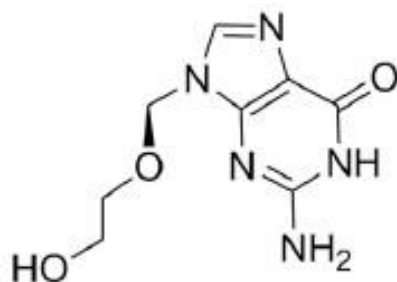


Figura 2 - Estrutura do Aciclovir (De Clercq e Li, 2016).

Esta molécula apresenta-se em formulações orais (como comprimidos e xarope), intravenosas e semi-sólidas. As formulações orais são usadas principalmente no tratamento dos primeiros episódios de infecção por HSV genital e também nos episódios recorrentes e infecções por herpes zoster. É também utilizado nos indivíduos imunodeprimidos, onde a infecção é normalmente muito grave e prolongada. A formulação intravenosa é usada em casos severos de infecções por HSV ou por VZV, incluindo encefalite nos recém nascidos provocada pelo HSV. As formas tópicas ou semi-sólidas são utilizadas principalmente no tratamento do herpes labial (Bacon *et al.*, 2003).

A biodisponibilidade após a administração com estas formulações é baixa. Apesar da absorção oral do ACV ser dependente da dose e altamente variável, a sua biodisponibilidade varia entre 15-30% (Pouplin *et al.*, 2011). A penetração percutânea é fraca e devido à sua fraca solubilidade em água, não pode ser administrado como colírio ou por via intramuscular. A administração parentérica está atualmente disponível como infusão ou em bolus sob a forma de uma solução alcalina de sal sódico (Chaudhary e Verma, 2014).

Para que o aciclovir se torne ativo tem de ser trifosforilado dentro da célula do hospedeiro. No interior das células do hospedeiro infetadas pelo vírus ocorre a primeira fosforilação do ACV que é catalisada pela timidina cinase viral, enquanto que a di- e tri- fosforilação são catalisadas por outras cinases de células do hospedeiro. O ACV-trifosfato interfere com a síntese dos ácidos nucleicos necessários à formação de novos viriões, uma vez que inibe a ação da DNA polimerase viral. Por outro lado o ACV-trifosfato também apresenta capacidade de se incorporar na cadeia de DNA de alongamento atuando também como um terminador da cadeia (James e Prichard, 2014; Whitley, 2012).

Os efeitos secundários mais comuns são, cefaleias, náuseas e vômitos, diarreia e toxicidade renal. Em casos mais raros, pode ocorrer toxicidade ao nível do sistema nervoso central que se manifesta com sintomas como a desorientação, delírio, convulsões e tremores (Rajan e Rivers, 2001). Alguns estudos sugerem que o uso do aciclovir em mulheres grávidas não provoca defeitos congénitos no feto. A probabilidade de toxicidade renal do ACV aumenta quando este fármaco é administrado com a ciclosporina ou a anfotericina B (Whitley, 2012).

Apesar de não ser muito comum, é descrita resistência destes vírus ao aciclovir, sendo mais prevalente nos pacientes imunodeprimidos do que nos indivíduos imunocompetentes (Harris e Holmes, 2017). A resistência viral ao ACV resulta normalmente de mutações no gene que codifica a timidina cinase viral, podendo causar uma doença grave e debilitante (Whitley, 2012).

Em casos de resistência ao ACV é necessário recorrer à terapia de segunda linha. O antiviral mais usado nestes casos é o foscarnet. Esta molécula possui atividade contra todos os HHV e inibe diretamente a DNA polimerase viral, no entanto, está associada ao aumento da nefrotoxicidade e a distúrbios metabólicos, devendo ser apenas utilizada em último recurso (Harris e Holmes, 2017).

O valaciclovir (VACV) (Figura 3) foi aprovado pela FDA e pela EMA em 1995 e é um éster do aciclovir, sendo por isso um pró-fármaco desta molécula (Bomgaars *et al.*, 2008). O VACV surgiu da necessidade de aumentar a biodisponibilidade oral do ACV. Apesar de este ser eficaz, a sua distribuição era insuficiente devido à sua natureza hidrofílica e à baixa permeabilidade através do intestino e tecidos córneos, levando assim a uma baixa biodisponibilidade (Vadlapudi *et al.*, 2013).

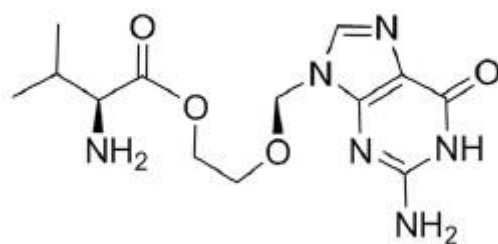


Figura 3 - Estrutura do Valaciclovir (De Clercq e Li, 2016).

O aumento da biodisponibilidade oral do VACV pode ser atribuída à absorção intestinal mediada por um transportador, o transportador de peptídeo intestinal humano (hPEPT1), seguida de uma rápida metabolização a ACV por uma hidrólise do éster no intestino delgado (Piret e Boivin, 2011).

O VACV apresenta uma boa absorção oral. Uma dose única de 1000 mg é 54% mais bem absorvida que a dose correspondente de ACV. O VACV é rapidamente metabolizado em valina (um aminoácido essencial) e em ACV. O ACV é depois mono-, di- e tri- fosforilado dentro da célula do hospedeiro infetado pelo vírus, sendo que a forma trifosfatada é que inibe a DNA polimerase do HSV, reduzindo assim a replicação do DNA viral (Kang *et al.*, 2011).

Tal como o ACV, o VACV está indicado no tratamento de infeções provocadas pelo HSV, tanto no herpes labial como genital, e infeções provocadas pelo VZV (varicela e zona). Pode também ser usado para prevenir a infeção pelo CMV, em crianças e em pacientes imunodeprimidos (European Medicines Agency, 2010). Esta molécula pode ser usada tanto na terapia supressiva, onde o principal objetivo é diminuir o número de surtos, diminuindo assim em 70-80% o número de recorrências, como pode também ser utilizada na terapia episódica, onde o principal objetivo é diminuir a duração dos surtos, diminuindo assim em 1-2 dias o tempo de cura da lesão (Polansky *et al.*, 2016).

O VACV é também o único antiviral que foi testado e aprovado para a redução da transmissão do herpes genital (Birkmann e Zimmermann, 2016). Num estudo realizado por Martens *et al.*, avaliou-se a utilização de VACV 1000 mg uma vez por dia na redução

da reativação do HSV-2 numa população de indivíduos recém-diagnosticados com herpes genital. Concluiu-se que a utilização profilática do VACV na dose diária de 1000 mg diminui em 78% o número de reativações do HSV-2 (período caracterizado pela replicação viral) quando comparado com o placebo (Martens *et al.*, 2009).

Os efeitos adversos do VACV são semelhantes aos do ACV. O mecanismo de resistência ao VACV é também semelhante ao do ACV, ou seja, envolve a mutação na timidina cinase, apesar de que com a utilização do VACV o risco de ocorrer resistências é menor (Razonable, 2011).

### 1.2.2. Ganciclovir e Valganciclovir

O ganciclovir (GCV) (Figura 4), tal como o aciclovir é um análogo acíclico da desoxiguanosina e foi introduzido no mercado em 1989 na forma intravenosa para o tratamento da retinite provocada pelo CMV. É administrado duas vezes por dia para que possa atingir altas concentrações. No entanto, a administração do GCV desta forma traduz-se numa elevada toxicidade, especialmente a nível hematológico, conduzindo a quadros de neutropenia, anemia e/ou a trombocitopenia. De modo a evitar estes efeitos secundários e a diminuir o risco de sepsis causada pelo uso do cateter, foi desenvolvida uma formulação oral, que ficou disponível apenas em 1994 (Vadlapudi *et al.*, 2012).

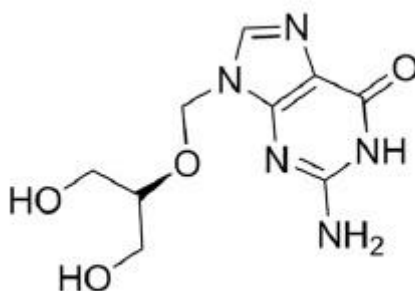


Figura 4 - Estrutura do Ganciclovir (De Clercq e Li, 2016).

O GCV está também aprovado como agente antiviral tópico, para o tratamento de infeções oculares ulcerativas causadas pelo vírus herpes simplex na forma de um gel aquoso. Está disponível no mercado europeu desde 1996, com a aprovação da EMA, e

apenas foi aprovado pela FDA em 2009. Esta formulação é bem tolerada pelos pacientes, não é tóxica para a superfície ocular e não causa efeitos adversos sistêmicos (Chou e Hong, 2014).

Baseado em estudos *in vitro*, descobriu-se que todos os antivirais que têm atividade contra o CMV têm também atividade contra o HHV-6. Mas a molécula que tem sido mais extensivamente estudada contra este vírus é o GCV (Lautenschlager e Razonable, 2012; Prichard e Whitley, 2014).

O GCV, sob certas condições, é ainda mais potente que o ACV contra o HSV, embora tenha um potencial de toxicidade maior (De Clercq e Field, 2006). Mostrou também ser ativo contra a infecção pelo EBV (Ding *et al.*, 2014), contra a infecção por VZV (Paintsil e Cheng, 2009), contra o HHV-6 e HHV-8, no entanto é mais eficiente quando utilizado contra a infecção por CMV. Apenas não é ativo contra o HHV-7 (Razonable, 2011).

O GCV é estruturalmente semelhante ao ACV, e tal como este requer uma trifosforilação para exercer atividade antiviral. Na infecção por CMV, a primeira fosforilação a ganciclovir-monofosfato ocorre por ação de uma proteína viral conhecida como UL97, enquanto que quando utilizado contra os restantes vírus da família herpes, esta primeira fosforilação é mediada pela timidina cinase (Paintsil e Cheng, 2009). Os passos de fosforilação final para o di- e trifosfato são regulados por cinases celulares, sendo que o GCV-trifosfato exerce então o seu efeito antiviral na célula infetada (Swanson e Schleiss, 2013). A forma ativa do GCV (GCV-trifosfato) inibe a síntese do DNA viral, através da incorporação competitiva durante a síntese do DNA, levando à terminação desta cadeia (Razonable, 2011).

A resistência ao GCV ocorre principalmente em pacientes imunodeprimidos com um tratamento antiviral prolongado. O mecanismo de resistência mais comum é a mutação no gene UL97. Esta mutação leva a uma deficiência na cinase viral que é necessária para a fosforilação inicial do GCV na sua forma ativa. Outro mecanismo de resistência que pode ocorrer é a mutação no gene UL54 que codifica a DNA polimerase do CMV (Razonable, 2011). As razões mais comuns para a ocorrência de resistências são a terapia

prolongada com a utilização de altas doses de antivirais, a alta carga viral e a falha de adesão à terapêutica (Sohrabi *et al.*, 2016).

Os efeitos secundários conhecidos do GCV quando este é administrado por via oral, são a depressão da medula óssea, complicações gastrointestinais e menos frequentemente sintomas ao nível do sistema nervoso central, como depressão, medo e confusão (Mohlmann *et al.*, 2016). Quando é administrado na forma tópica para o tratamento de infeções oculares ulcerativas provocadas pelo vírus herpes simplex, pode provocar irritação e ardor ocular, inflamação da córnea e visão turva (Chou e Hong, 2014).

A formulação oral do GCV possui uma baixa solubilidade, uma baixa biodisponibilidade oral (cerca de 5%) e uma supressão viral insuficiente, levando assim ao desenvolvimento do valganciclovir (VGC) (Figura 5). O VGC é um éster do GCV, sendo considerado um pró fármaco. Foi aprovado em 2000 para o tratamento da retinite provocada pelo CMV em pacientes imunodeprimidos, como é o caso dos doentes infetados com HIV, tornando-se assim o pró-fármaco de escolha para uso clínico do GCV oral (Vadlapudi *et al.*, 2012). Tem também sido utilizado para a prevenção da infeção por CMV em pacientes de alto risco que foram submetidos a um transplante (nomeadamente do rim, coração e pâncreas). O VGC é considerado o antiviral mais eficaz na prevenção da infeção por CMV, desde que o tratamento profilático seja prolongado. Um tratamento extensivo de seis meses após o transplante está associado a um atraso na seroconversão do CMV, comparativamente aqueles pacientes que apenas fizeram um tratamento de três meses (Einsele *et al.*, 2006; Fila *et al.*, 2015).

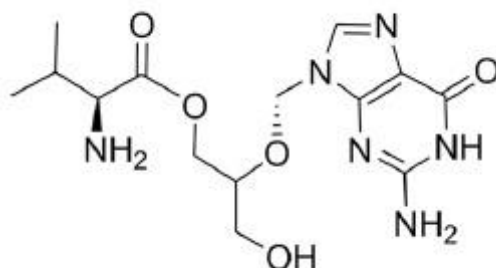


Figura 5 - Estrutura do Valganciclovir (De Clercq e Li, 2016).

O VGC tem-se mostrado eficaz para o tratamento da infecção por CMV em pacientes transplantados, beneficiando os pacientes em relação ao custo e à conveniência do tratamento, pois não é necessária hospitalização como no caso do GCV que é administrado por via intravenosa (Kim *et al.*, 2015).

Após a absorção, o VGC é transportado pelo mesmo transportador intestinal do valaciclovir (hPEPT1), sendo posteriormente hidrolisado por ação de esterasas celulares intestinais e hepáticas em GCV, que, como anteriormente mencionado, deve ser fosforilado na sua forma monofosfato por cinases virais (UL97) e depois na sua forma trifosfato por cinases celulares, para que deste modo exerça a sua ação antiviral (De Clercq e Field, 2006; Toth *et al.*, 2015).

A supressão da medula óssea é o efeito secundário mais comum do VGC, sendo que transtornos gastrointestinais podem também ocorrer. A resistência a este antiviral ocorre através de mecanismos idênticos aos que acontecem com o GCV, ou seja, através de mutações no gene UL97, que codifica a cinase viral, e através de mutações no gene UL54, que codifica a DNA polimerase do CMV (Razonable, 2011).

### **1.2.3. Penciclovir e Famciclovir**

O penciclovir (Figura 6), tal como o aciclovir é um análogo da desoxiguanosina, e foi descoberto em 1980. Possui uma potente atividade antiviral *in vitro* contra infecções provocadas pelo HSV-1, HSV-2 e VZV (Saez-Llorens *et al.*, 2009). Apesar de nos estudos *in vitro* mostrar uma grande capacidade antiviral, o penciclovir apresenta biodisponibilidade oral muito baixa, estando, atualmente, apenas disponível numa formulação tópica para o tratamento do herpes labial provocado pelo HSV-1. Nestes casos, este fármaco conduz a, uma cicatrização mais rápida e, a uma redução da dor (Birkmann e Zimmermann, 2016). Esta molécula está disponível em Portugal sob a forma de creme com o penciclovir a 1% (Infarmed, 2008).

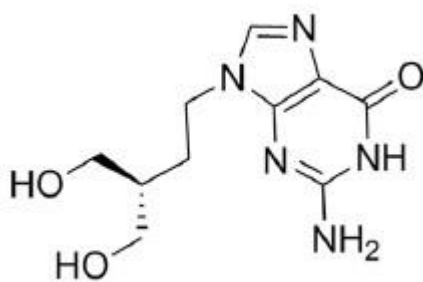


Figura 6 - Estrutura do Penciclovir (De Clercq e Li, 2016).

O mecanismo de ação do penciclovir é muito semelhante ao do ACV, na medida em que atua através de uma via de fosforilação dependente da timidina cinase. A forma ativa do agente antiviral, penciclovir-trifosfato, resulta na inibição seletiva da DNA polimerase viral (James e Prichard, 2014). No entanto existem algumas diferenças nestas duas moléculas. O penciclovir tem mais afinidade para a timidina cinase do vírus do que o ACV, o que faz com que os níveis da forma trifosforilada do penciclovir sejam maiores nas células infectadas. O penciclovir-trifosfato é também mais estável que o aciclovir-trifosfato, fazendo com que o tempo de semivida intracelular seja 10 a 20 vezes maior (Bacon *et al.*, 2003). O penciclovir ao contrário do ACV não atua como um terminador obrigatório da cadeia de DNA, devido à presença de um grupo 3'-hidroxilo na sua cadeia lateral acíclica (James e Prichard, 2014).

O mecanismo de resistência ao penciclovir envolve mutações em duas enzimas, a timidina cinase que está envolvida na primeira fosforilação desta molécula e a DNA polimerase, que é o alvo do penciclovir-trifosfato (Morfin e Thouvenot, 2003).

A maioria dos infectados que utiliza o penciclovir para o tratamento do herpes labial não apresenta efeitos secundários, no entanto podem ocorrer efeitos secundários ligeiros, como o ardor, sensação de picada ou dormência quando o creme é aplicado. Em algumas pessoas registaram-se também algumas reações de hipersensibilidade (Infarmed, 2008).

Como referido anteriormente, o penciclovir é uma molécula que apresenta uma biodisponibilidade oral muito reduzida. Assim, de modo a ultrapassar esta limitação, desenvolveu-se um pró-fármaco, o famciclovir (Figura 7), que é um diacetil éster do

penciclovir (James e Prichard, 2014). O famciclovir foi aprovado em 1994 para o tratamento da infecção por herpes zoster e herpes labial, tratamento ou supressão do herpes genital em pacientes imunodeprimidos, tratamento de infecções por HSV e herpes zoster em doentes imunocomprometidos e também na terapêutica de infecções por VZV (Gopal *et al.*, 2013; Saez-Llorens *et al.*, 2009). Está também comprovado que o famciclovir reduz o risco da infecção por herpes genital recorrente, utilizando uma profilaxia antiviral diária em pacientes que têm frequentemente sintomas severos (Kriesel *et al.*, 2005; Reasonable, 2011). O famciclovir acelera o processo de cicatrização da erupção cutânea provocada pelo herpes zoster e diminui também a dor associada (Rajan e Rivers, 2001).

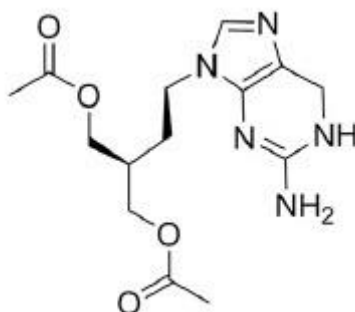


Figura 7 - Estrutura do Famciclovir (De Clercq e Li, 2016).

O famciclovir é bem absorvido e é rapidamente convertido em penciclovir por uma série de etapas metabólicas na parede do intestino delgado, mais propriamente no duodeno, e no fígado. A partir do momento em que o penciclovir entra nas células infetadas, este é rapidamente convertido no seu metabolito ativo, o penciclovir-trifosfato, por atuação da enzima viral, a timidina cinase. Subsequentemente à formação do penciclovir ativo, a replicação do vírus para, por inibição da DNA polimerase (Faro, 1998).

Os efeitos secundários provocados pelo famciclovir são normalmente ligeiros a moderados, no entanto podem surgir náuseas, vômitos, cefaleias e em casos mais raros podem ocorrer tonturas, sonolência e confusão (Infarmed, 2007).

#### 1.2.4. Vidarabina

A vidarabina (9-β-D arabinofuranosiladenina ou adenina arabinose, vira-A, ara-A) (Figura 8) foi inicialmente sintetizada em 1960 como um potencial agente quimioterápico para o tratamento do cancro (Whitley *et al.*, 1980a). No entanto, foi aprovado em 1976 pela FDA e pela EMA para o tratamento da queratite herpética provocada pelo HSV-1 e para o tratamento da encefalite provocada também por este vírus. Sem este tratamento, a encefalite provocada pelo herpes simplex é uma das encefalites virais que tem um maior índice de mortalidade (Buchanan e Hess, 1980). Atualmente continua a ser uma das encefalites virais com um maior índice de mortalidade, com um aumento de cerca de dez vezes mais ocorrências nos últimos 20 anos, quando comparado com relatórios dos anos 90. Se não for tratada ao aparecimento dos primeiros sintomas a mortalidade pode exceder os 70% (Patoulias *et al.*, 2017)

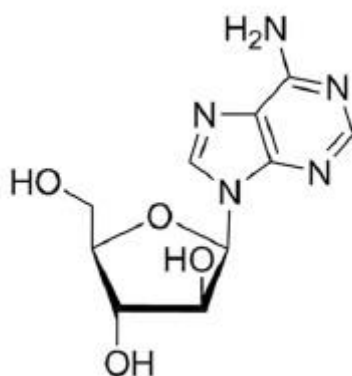


Figura 8 - Estrutura da Vidarabina (De Clercq e Li, 2016).

A vidarabina é um análogo da adenosina e tem ação contra o HSV, VZV e CMV. No entanto, devido à sua baixa solubilidade e citotoxicidade em doses elevadas, o seu uso foi substituído pelo ACV e a sua formulação intravenosa para o tratamento de encefalite já não se encontra disponível (Paintsil e Cheng, 2009).

Este antiviral inibe a síntese do DNA viral em concentrações mais baixas do que aquelas que são necessárias para inibir a síntese do DNA da célula hospedeira e pode ter múltiplos sítios de ação dentro da célula infetada (Miwa *et al.*, 2005). A vidarabina é fosforilada intracelularmente nos seus derivados mono-, di- e tri- fosfato, e ao contrário do ACV a

conversão para a sua forma ativa não exige enzimas virais em nenhuma das fases da fosforilação (Paintsil e Cheng, 2009).

O mecanismo de ação da vidarabina não é ainda totalmente conhecido, havendo alguns mecanismos propostos para explicar a inibição da replicação viral. Os mecanismos propostos são: (1) inibição seletiva da DNA polimerase viral pela vidarabina-trifosfato devido à inibição competitiva com o substrato normal (desoxiadenosina trifosfato); (2) inibição da ribonucleótido redutase induzida pelo vírus, por ação da vidarabina-difosfato e/ou da vidarabina-trifosfato, o que reduz a quantidade de desoxiadenosina trifosfato disponível, conduzindo à inibição da síntese de DNA; (3) incorporação seletiva da vidarabina monofosfato na cadeia de DNA viral causando uma diminuição da taxa de alongamento e funcionando como terminador de cadeia (Buchanan e Hess, 1980; Miwa *et al.*, 2005). A resistência à vidarabina é conferida por mutações no gene da DNA polimerase viral (Paintsil e Cheng, 2009).

Os efeitos secundários mais frequentes da vidarabina quando utilizada para o tratamento da queratite herpética são, ardor, irritação ocular, fotofobia, oclusão do ducto lacrimal e eritema (Razonable, 2011; Whitley *et al.*, 1980a).

A vidarabina não reduz o número de recorrências de queratite herpética. Esta situação justifica-se pelo facto deste fármaco não atuar nos períodos em que o vírus permanece latente, no gânglio geniculado (Buchanan e Hess, 1980).

### **1.2.5. Brivudina**

A brivudina (Figura 9) é um análogo nucleósido da timidina e foi originalmente sintetizado em 1976, como um potencial agente sensibilizador de radiação, assumindo que este seria incorporado no DNA (De Clercq, 2004; Mottu *et al.*, 2009).

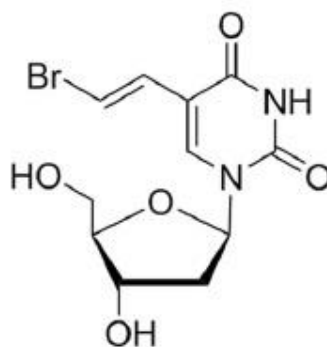


Figura 9 - Estrutura da Brivudina (De Clercq e Li, 2016).

Este antiviral é principalmente eficaz contra o VZV e o HSV-1, sendo que não mostra ação contra o HSV-2 e o CMV (De Clercq, 2004). Pode também ser um agente antiviral útil em casos selecionados de EBV com sintomas neurológicos, se os fármacos mais frequentemente utilizados (ganciclovir e foscarnet) não apresentarem eficácia (Lahmer *et al.*, 2010).

O mecanismo de ação contra o HSV-1 e o VZV depende de uma fosforilação específica pela timidina cinase destes vírus. A brivudina tem que ser convertida inicialmente em brivudina-monofosfato e de seguida a brivudina-difosfato. Seguidamente, é convertida em brivudina-trifosfato pela ação de uma cinase celular, mais concretamente pela ação da nucleósido 5'-difosfato cinase (NDP). Assim, na forma trifosfato a brivudina compete com o substrato natural pela ligação ao local ativo da DNA polimerase do vírus, podendo ser incorporada na cadeia de DNA como um substrato alternativo (De Clercq, 2004). A incorporação da brivudina-trifosfato na cadeia de DNA nascente afeta a estabilidade e a funcionalidade da mesma nos processos de replicação e de transcrição subsequentes (De Clercq, 2004).

Este antiviral é considerado seguro e não foi associado a sintomas de hepatotoxicidade nem a outros efeitos adversos (Lahmer *et al.*, 2010; Mottu *et al.*, 2009). Apesar de ser seguro, não deve ser utilizado em pacientes que estejam a fazer tratamento de quimioterapia antineoplásica, especialmente os que se encontrem medicados com 5-fluorouracilo ou outras substâncias relacionadas que no organismo se convertam em 5-

fluorouracilo,( por exemplo, capecitabina, floxuridina e tegafur). Nesta situação, existe o risco de os efeitos nocivos destes agentes quimioterápicos serem fortemente potenciados e conseqüentemente fatais (Infarmed, 2010; Lahmer *et al.*, 2010).

### 1.2.6. Trifluridina

A trifluridina ou trifluorotimidina (Figura 10), é um nucleósido pirimidínico fluorado, e é um análogo estrutural da timidina (Carmine *et al.*, 1982). Foi aprovado em 1980 pela FDA e pela EMA para o tratamento de queratoconjuntivites primárias e queratites epiteliais recidivantes provocadas pelo HSV-1 e em infecções virais herpéticas resistentes à vidarabina (Infarmed, 2006). A trifluridina é mais solúvel em água que a vidarabina, o que faz com que tenha um maior potencial para atingir concentrações terapêuticas do fármaco não metabolizado dentro do humor aquoso do sistema *in vivo* (Pavan-Langston e Nelson, 1979).

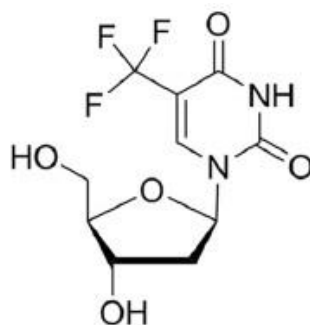


Figura 10 - Estrutura da Trifluridina (De Clercq e Li, 2016).

A trifluridina é um inibidor competitivo em relação à timidina para a timidina cinase. Este antiviral é fosforilado pela timidina cinase, formado a trifluridina-monofosfato, que por sua vez inibe a timidilato sintetase. Após a posterior fosforilação a trifluridina-trifosfato, este composto inibe competitivamente a incorporação do trifosfato de timidina na cadeia de DNA viral nascente (Figura 11) (Carmine *et al.*, 1982).

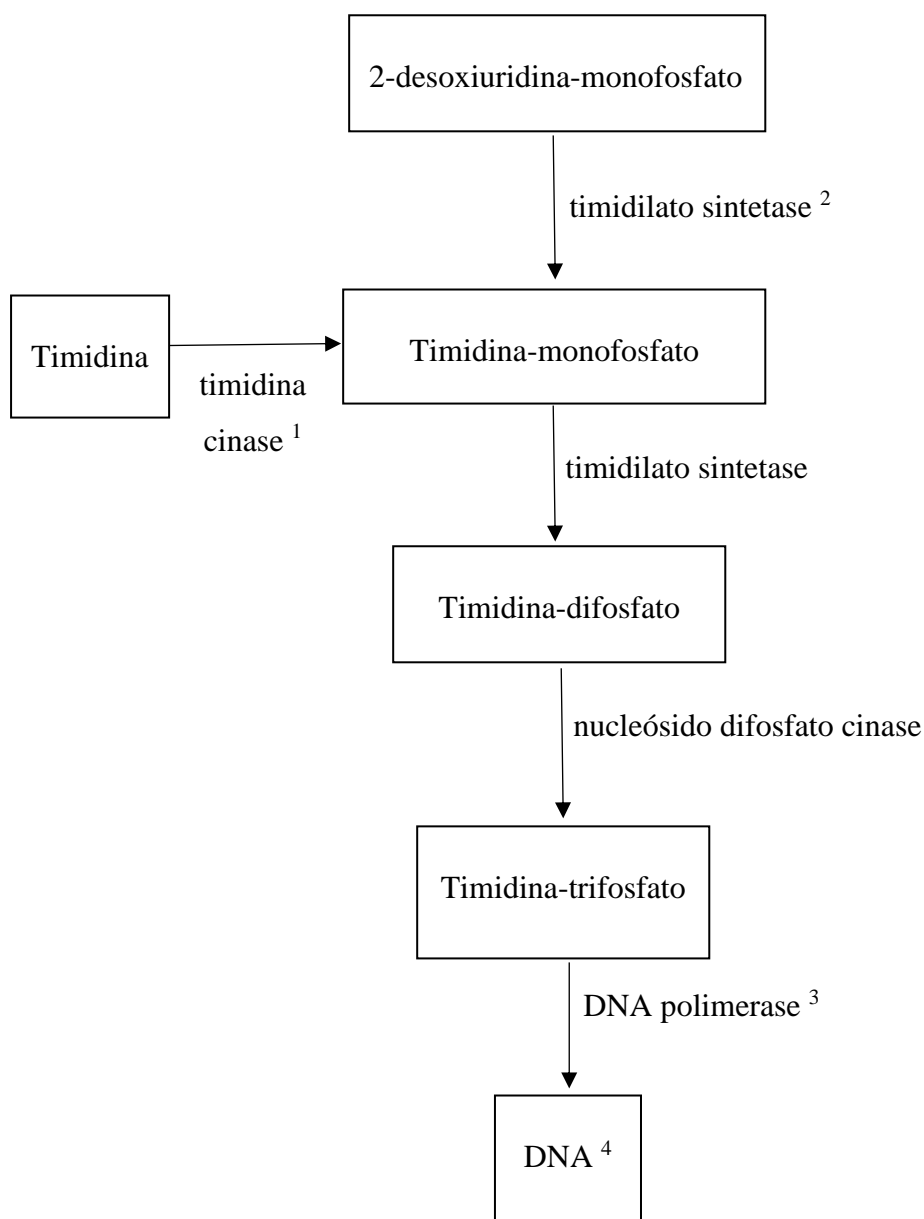


Figura 11 - Caminho metabólico que leva à incorporação da timidina no DNA, mostrando as etapas onde a trifluridina exerce uma influência (adaptado de (Carmine *et al.*, 1982)).

<sup>1</sup> A trifluridina é um inibidor competitivo em relação à timidina para a timidina cinase. Esta enzima catalisa a 1ª fosforilação a trifluridina-monofosfato; <sup>2</sup> A trifluridina-monofosfato inibe irreversivelmente a timidilato sintetase; <sup>3</sup> A trifluridina-trifosfato é um inibidor competitivo em relação à timidina trifosfato para a DNA polimerase; <sup>4</sup> A trifluridina-trifosfato é incorporada nas células e atinge o DNA.

As estirpes de HSV resistentes à trifluridina com especificidade alterada no substrato timidina cinase foram selecionadas *in vitro*, no entanto a resistência clínica significativa não foi estabelecida (Paintsil e Cheng, 2009).

A administração parenteral deste fármaco resulta numa potente atividade antiviral, mas também numa citotoxicidade muito elevada, razão pela qual a trifluridina não é administrada por esta via. A toxicidade não é significativa quando o fármaco é administrado por via tópica no tratamento da queratite provocada pelo HSV-1 (Paintsil e Cheng, 2009).

A preparação oftálmica de trifluridina pode causar alguns efeitos adversos, como uma sensação passageira de ligeiro ardor após a aplicação do colírio, irritação, fotofobia, edema das pálpebras e mais raramente, aumento da pressão intra-ocular e reações de hipersensibilidade (Infarmed, 2006; Paintsil e Cheng, 2009).

No anexo 1 encontra-se uma tabela resumo daquilo que mais importante foi dito sobre os análogos de nucleósidos usados no tratamento de infeções pelo HHV.

## **2. Análogos de nucleósidos utilizados no tratamento de infeções pelo vírus da hepatite C**

### **2.1. Características do vírus da hepatite C**

O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado em 1989. Apresenta o genoma codificado numa cadeia de RNA simples positiva, sendo portanto um membro da família *Flaviviridae* (Deval *et al.*, 2014). Existem pelo menos 6 genótipos diferentes de HCV, sendo que o mais prevalente na Europa e nos Estados Unidos da América é o genótipo 1. O genótipo 4 é mais comum em África do que nas restantes parte do mundo, enquanto que o genótipo 6 é mais prevalente no sul da Ásia. Assim, cada área no mundo tem a sua própria distribuição dos diferentes genótipos (Luo *et al.*, 2016). A determinação do genótipo é de extrema importância clínica, uma vez que determina a probabilidade de resposta, o tipo de tratamento e a sua duração, bem como a dose de fármaco a utilizar (Anjo *et al.*, 2014).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 2-3% da população mundial esteja infetada cronicamente com o HCV, sendo que um número significativo destas poderão vir a desenvolver cirrose hepática ou cancro do fígado. Na atualidade,

mais de 399 mil pessoas morrem anualmente devido às doenças hepáticas provocadas pelo vírus (World Health Organization, 2017b). O HCV é a principal causa de cancro do fígado e de doença hepática na América do Norte e na Europa (Arnold *et al.*, 2012). A evolução da infecção por HCV encontra-se ilustrada na figura 12.

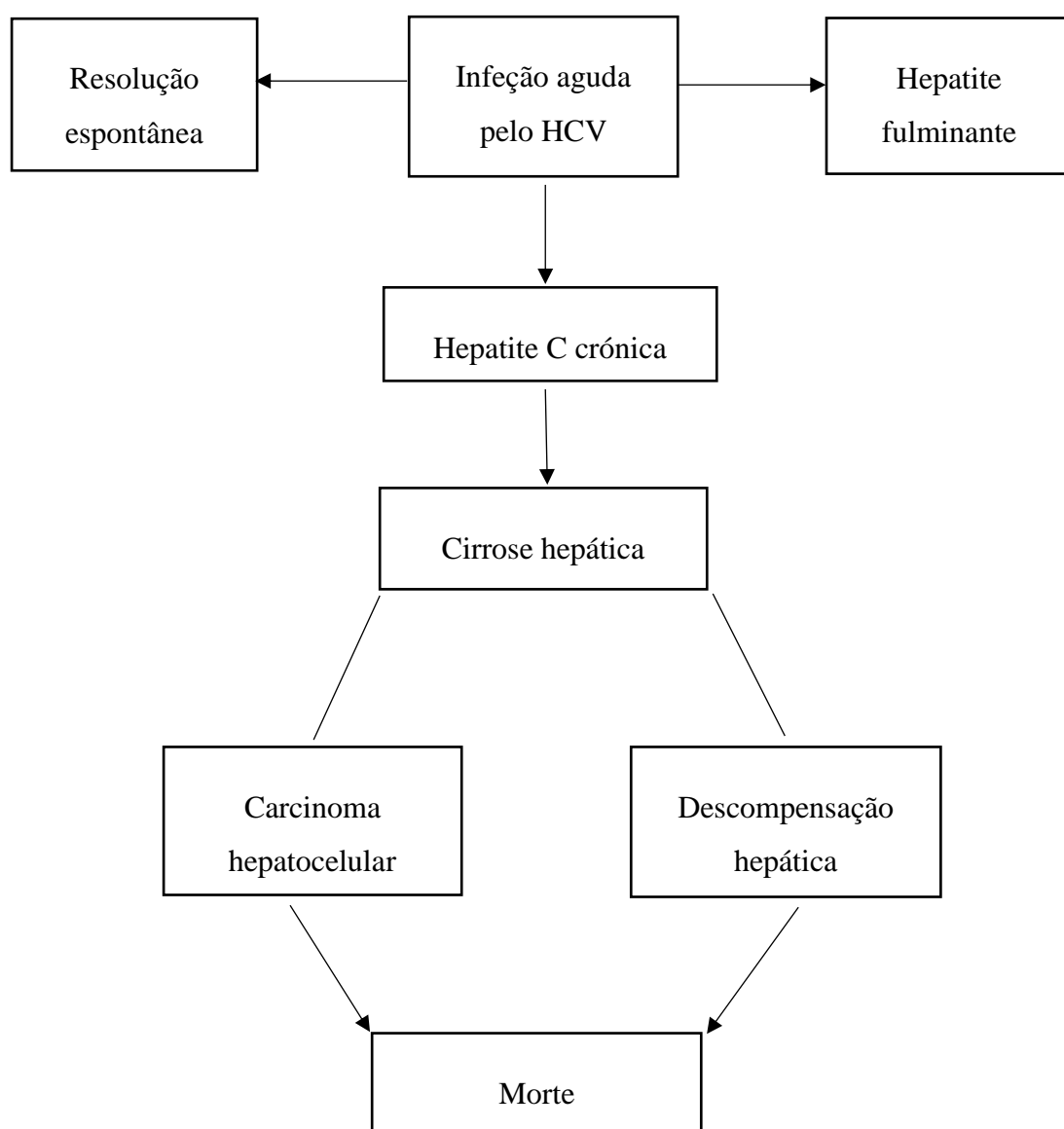


Figura 12 - Evolução da infecção pelo HCV (adaptado de (Anjo *et al.*, 2014)).

Os pacientes infetados com HCV normalmente não têm sintomas específicos, mas queixam-se frequentemente de fadiga, dores musculares, náuseas e anorexia. Os sinais e

sintomas da doença hepática surgem muito tarde. Existem pacientes com cirrose hepática induzida pelo HCV que permanecem assintomáticos durante muito tempo (Booth *et al.*, 2001).

O HCV é transmitido pelo contacto com sangue de pessoas infetadas, sendo que o uso de drogas injetáveis e partilha de equipamentos de injeção, a reutilização ou esterilização inadequada de equipamentos médicos, como seringas e agulhas, e a transfusão de sangue não examinado são comportamentos de risco que podem levar a uma potencial infeção. Pode também ser transmitido sexualmente, assim como verticalmente, ou seja de uma mãe infetada para o seu bebé durante a gravidez, no entanto estes modos de transmissão são muito mais raros (Coats *et al.*, 2014; World Health Organization, 2017b).

O ciclo de vida do HCV começa com a ligação de um virião nos recetores específicos no hepatócito. Após a conexão com o complexo recetor, a nucleocápside é libertada dentro do citoplasma. O vírus é depois descompactado para libertar o RNA genómico, e o RNA genómico do HCV é usado tanto para a tradução da poliproteína como para a replicação no citoplasma. A replicação do HCV é catalisada pela proteína NS5B e ocorre dentro do complexo de replicação que contém as proteínas virais não-estruturais e as proteínas celulares (Li e Lo, 2015).

Compreender a estrutura do HCV é particularmente importante, pois as novas terapias têm como alvo proteínas virais específicas da replicação do vírus (Burstow *et al.*, 2017). O genoma do HCV de cadeia positiva codifica uma poliproteína, esta é depois modificada por proteases em proteínas estruturais e proteínas não estruturais (Burstow *et al.*, 2017). As proteínas estruturais incluem proteínas do núcleo, glicoproteínas do envelope E1 e E2, e p7, estas formam o esqueleto da partícula viral. As proteínas não estruturais incluem NS2, NS3, NS4A, NS4B e NS5B, estas atuam como enzimas ou como fatores regulatórios que desempenham papéis críticos na replicação do vírus. (Gao e Ju, 2017). Em última análise, estas proteínas virais trabalham em conjunto no ciclo de vida do HCV, fazendo com que sejam um alvo de ação no tratamento da infeção por HCV (Burstow *et al.*, 2017; Gao e Ju, 2017).

O tratamento padrão utilizado até há poucos anos baseava-se na administração de interferão- $\alpha$  peguilado (PEG-IFN- $\alpha$ ) combinado com a ribavirina, durante 24 a 48 semanas, sendo esta uma terapêutica dupla (Lawitz e Gane, 2013). Nos últimos três anos o tratamento para o HCV sofreu um avanço enorme. Foram aprovados alguns fármacos, tais como o boceprevir e o telaprevir que são considerados antivirais de ação direta (DAAs), dado que inibem especificamente uma enzima viral essencial para a replicação do vírus, a protease NS3/4A. Estas moléculas, se combinadas com o PEG-IFN- $\alpha$  e a ribavirina (terapêutica tripla) aumentam a taxa de cura entre os 20-30%, em doentes portadores do genótipo 1 sem tratamento prévio contra o HCV (Anjo *et al.*, 2014; Mcquaid *et al.*, 2015). Apesar do custo elevado dos DAAs uma análise ao custo-efetividade demonstrou que o uso destes antivirais reduz a longo prazo as complicações relacionadas com HCV (Latt *et al.*, 2017). Um estudo realizado em Portugal, determinou que estes novos fármacos vão permitir ao Sistema Nacional de Saúde uma poupança que pode ir desde os 4510€ até aos 9510€ por paciente, dependendo do estado da doença em que cada paciente se encontra. Esta nova terapêutica vai também evitar o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, evitar os transplantes do fígado e evitar também um número significativo de mortes, aumentando em cerca de 3,2 anos a esperança média de vida dos doentes infetados com HCV. O que significa que daqui a 60 anos, o governo português terá salvo mais vidas recorrendo assim a menos dinheiro (Esteves, 2017). Estes novos fármacos são comparticipados a 100% pelo Sistema Nacional de Saúde, fazendo com que Portugal seja um dos primeiros países europeus a implementar uma medida que tem como vista a eliminação deste problema de saúde pública (Direção Geral De Saúde, 2017; Infarmed, 2017)

Mais recentemente, a FDA aprovou o sofosbuvir, que é um DAA que inibe a polimerase viral NS5B. Esta polimerase viral dependente do RNA, facilita a síntese do RNA durante a replicação do HCV (Burstow *et al.*, 2017).

## 2.2. Fármacos aprovados pela FDA/EMA

### 2.2.1. Ribavirina

A ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida, fórmula química: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) é um análogo sintético da guanosina (Figura 13), o qual foi descoberto em 1970 e que apresenta uma atividade antiviral de largo espectro, contra vírus de DNA e RNA (Gish, 2006). Está disponível em formulações intravenosas, aerossóis e orais. A biodisponibilidade oral da ribavirina é de apenas 65% devido ao efeito de primeira passagem. O máximo de concentração plasmática da ribavirina ocorre 1 a 2 horas após a toma oral (Wade *et al.*, 2006).

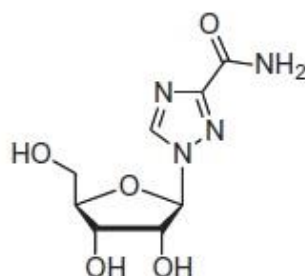


Figura 13 - Estrutura da Ribavirina (De Clercq e Li, 2016).

Esta molécula foi inicialmente aprovada para o tratamento de infecções provocadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV) em crianças (Kimpfen, 2002), o vírus da febre de lassa (Sepulveda *et al.*, 2008), vírus influenza A e B entre outros (Van Voris e Newell, 1992). No início da década de 90 a ribavirina começou a ser utilizada para a terapêutica do HCV (Te *et al.*, 2007). A sua forma em aerossóis é utilizada no tratamento do RSV, a sua forma intravenosa é utilizada na febre de lassa e na febre hemorrágica, enquanto que quando administrada oralmente é utilizada na infecção por HCV (Knowles *et al.*, 2003).

Apesar de a ribavirina ser utilizada há quase 30 anos no tratamento do HCV, o seu mecanismo de ação permanece ainda uma incógnita (Feld *et al.*, 2017). Múltiplos mecanismos de ação têm sido propostos, incluindo a inibição da desidrogenase do monofostato de inosina, a promoção da resposta imune dos linfócitos T-*helper* tipo 1 (Lau *et al.*, 2002), inibição da RNA polimerase dependente do RNA codificado por NS5B do

HCV e aumento da frequência de mutações através da incorporação da ribavirina em genomas recém sintetizados levando a erros (Werner *et al.*, 2014).

Em pacientes que tomam a ribavirina em monoterapia, o nível viral não foi afetado mas os níveis de alanina aminotransferase (ALT) reduziram numa proporção considerável de pacientes. A ALT é uma enzima que se encontra geralmente no fígado e quando em níveis elevados no sangue, pode ser indício de lesão hepática. Esta observação foi atribuída ao efeito imunossupressor da ribavirina, mas não pode ser completamente explicado pelos mecanismos de ação desta molécula (Lau *et al.*, 2002; Liu *et al.*, 2014)

Esta molécula quando usada em monoterapia provoca anemia hemolítica que tanto pode ser previsível e estar associada à dose, como pode também ser imprevisível e potencialmente perigosa para os doentes. A ribavirina é transportada para os eritrócitos e é convertida em RMP (ribavirina monofosfato), RDP (ribavirina difosfato) e RTP (ribavirina trifosfato) através da ação das três cinases. Estas formas fosfatadas da ribavirina acumulam-se nos eritrócitos devido à falta de enzimas para hidrolisá-las. Esta acumulação leva a uma toxicidade celular e a uma hemólise extravascular subsequente (Lin *et al.*, 2004).

A ribavirina em combinação com o PEG-IFN- $\alpha$  (terapêutica dupla) aumenta significativamente a sua resposta virológica reduzindo os efeitos secundários. A dose recomendada de ribavirina é de 800-1200 mg, dependendo do genótipo do HCV e do peso corporal do doente. A dose ótima de ribavirina permanece incerta, mas estudos sugerem que quanto maior concentração plasmática de ribavirina, maior resposta virológica (Wade *et al.*, 2006). A utilização da terapêutica dupla aumenta a Resposta Viral Sustentada (SVR) em 54-56%. O SVR é definido como o RNA do HCV que não é detetado no sangue durante 24 semanas após o fim do tratamento. (Te *et al.*, 2007).

Em 2011 foram descobertas novas moléculas, os DAAs, que quando associados ao PEG-IFN- $\alpha$  e à ribavirina (terapêutica tripla) aumentam a taxa de cura para 70-80% dos casos (Marinho e Barreira, 2013).

### 2.2.2. Sofosbuvir

O sofosbuvir (fórmula molecular,  $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ ) é um análogo sintético da guanina e é o mais recente DAA a ser aprovado para o tratamento da infecção pelo HCV em pacientes crônicos (Bhatia *et al.*, 2014). Foi aprovado pela FDA no fim de 2013 e pela EMA no início de 2014. O objetivo ao desenvolver esta molécula foi criar um pró-fármaco com uma absorção oral ótima e uma potente atividade antiviral (Mcquaid *et al.*, 2015).

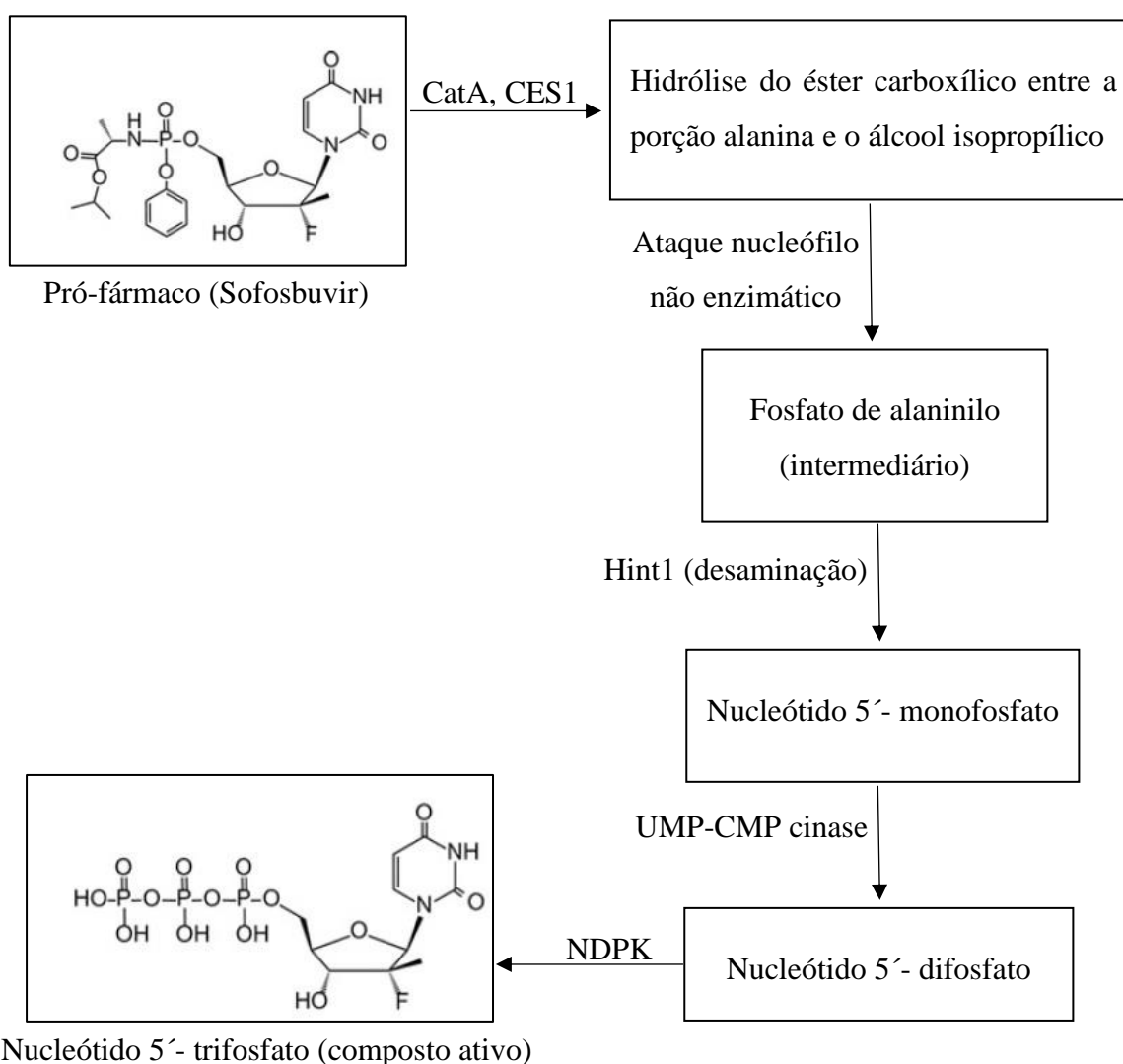


Figura 14 - Ativação do Sofosbuvir no fígado, com imagem do pró-fármaco (sofosbuvir) e do composto ativo (adaptado de (Bhatia *et al.*, 2014; Murakami *et al.*, 2010)).

\*CatA – Catepsina Humana A; CES1 – Carboxilesterase 1; Hint1 – Proteína de ligação nucleótida da tríade de histidina; UMP-CMP kinase – Uridina monofosfato-citidina monofosfato cinase; NDPK – Nucleósido difosfato cinase.

O NS5B é uma das proteínas não estruturais essenciais para a replicação do RNA viral e mostrou ser um alvo valioso para a ação dos DAAs. O sofosbuvir é um pró-fármaco, sendo que para exercer a sua ação tem que ser trifosforilado dentro do hepatócito. É convertido na sua forma ativa durante o metabolismo de primeira passagem, no seu local de ação, o fígado (Figura 14) (Bhatia *et al.*, 2014). A forma trifosforilada compete com os nucleótidos durante a replicação viral. Assim, a ligação do análogo à polimerase NS5B resulta na terminação da cadeia de RNA, inibindo assim a replicação do genoma do vírus (Dean, 2012).

Esta molécula mostrou ação contra os genótipos 1 a 6 do HCV, como parte da terapêutica tripla, ou seja, associado à ribavirina e ao PEG-IFN- $\alpha$  ou como parte da terapêutica dupla, ou seja, apenas associado à ribavirina (Louie *et al.*, 2017). O sofosbuvir em monoterapia (400 mg) mostrou ser uma excelente alternativa em pacientes que estão contraindicados para fazer o tratamento com o PEG-IFN- $\alpha$  devido aos seus efeitos secundários (Geddawy *et al.*, 2017). A utilização da terapia tripla durante 12 semanas resultou num SVR de 90% em pacientes infetados com o genótipo 1, 4, 5 e 6. A terapia dupla utilizada durante 12-16 semanas em pacientes infetados com o genótipo 2 resultou num SVR de 97%, e quando utilizada durante 24 semanas em pacientes infetados com o genótipo 3 atingiu-se um SVR de 85% (Louie *et al.*, 2017).

O sofosbuvir tem sido usado atualmente em terapêuticas livres do PEG-IFN- $\alpha$ , devido aos efeitos secundários deste último. A combinação do sofosbuvir (400 mg) com um inibidor da polimerase viral NS5A, o ledipasvir (90 mg), com uma dose fixa de um comprimido, uma vez por dia foi aprovada pela FDA em Outubro de 2014 e pela EMA em Novembro de 2014, possuindo ação contra o genótipo 1, 4, 5 e 6. Devido à falta de estudos contra a infeção pelos genótipos 2 e 3, está desaconselhada a utilização deste fármaco nestes casos (Gao e Ju, 2017). Para pacientes que apresentem cirrose hepática, pode ser necessária a combinação deste medicamento com a ribavirina (Gentile *et al.*, 2013).

Outra das combinações possíveis do sofosbuvir, é com o velpatasvir, um inibidor da polimerase viral NS5A. Com uma dosagem de 400 mg e de 100 mg, respetivamente, este

medicamento foi aprovado pela FDA e pela EMA em 2016 para o tratamento de infecções provocadas pelos genótipos 1 a 6 do HCV e em doentes com cirrose hepática (Feld *et al.*, 2015; Foster *et al.*, 2015).

Em julho deste ano foi aprovado pela FDA e pela EMA uma combinação de três DAAs, o sofosbuvir (400 mg), o velpatasvir (100 mg) e um inibidor da protease NS3/4A o voxilaprevir (100 mg). Esta combinação mostrou ser eficaz nos seis genótipos do HCV, incluindo em pacientes com cirrose hepática (European Medicines Agency, 2017a). Ao combinar três potentes antivirais com diferentes mecanismos de ação, as taxas de cura vão ser mais elevadas para pacientes onde outras combinações não funcionaram (Gao e Ju, 2017). As taxas de cura utilizando este antiviral estão acima dos 95% após 12 semanas de tratamento. É considerado também vantajoso para pessoas que não têm cirrose associada ao HCV, pois podem fazer o tratamento em 8 semanas ao invés das 12 normalmente utilizadas (European Medicines Agency, 2017a).

Os efeitos secundários mais comuns em formulações contendo sofosbuvir são, anemia, fadiga, náuseas, cefaleias e artralgia (Louie *et al.*, 2017). Apesar destes efeitos adversos não se verificou neutropenia nem trombocitopenia, efeitos que se verificavam aquando da utilização de formulações com o PEG-IFN- $\alpha$  e/ou com a ribavirina (Bhatia *et al.*, 2014).

Muitos pacientes infetados com o HCV, apresentam outras infeções concomitantes como é o caso da infeção pelo HIV ou pelo HBV. Assim é importante estudar as possíveis interações medicamentosas que possam existir (Bhatia *et al.*, 2014). A administração de sofosbuvir não é aconselhável em pacientes já medicados com rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, estatinas e amiodarona (Mir *et al.*, 2017). No caso da amiodarona não deve ser administrada pois pode provocar bradicardia (Mir *et al.*, 2017). Os medicamentos que são indutores da glicoproteína P, como é o caso da rifampicina, carbamazepina e fenitoína podem diminuir significativamente a concentração plasmática dos antivirais usados no tratamento pelo HCV, o que pode levar à redução do efeito terapêutico deste. A coadministração com os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas, utilizadas na redução do colesterol) pode aumentar significativamente

a concentração da estatina, aumentado assim o risco de miopatia e de rabdomiólise (European Medicines Agency, 2014).

No anexo 2 encontra-se uma tabela resumo daquilo que mais importante foi dito sobre os análogos de nucleósidos usados no tratamento de infecções pelo HCV.

### **3. Análogos de nucleósidos utilizados no tratamento de infecções pelo vírus da hepatite B**

#### **3.1. Características do vírus da hepatite B**

O vírus da hepatite B (HBV) foi descoberto em 1965 como um membro da família *Hepadnaviridae* (Pourkarim *et al.*, 2014). Os viriões do HBV contêm um envelope viral derivado dos lípidos com proteínas virais à superfície (antigénio de superfície da hepatite B/HBsAg) e uma nucleocápside proteica no interior (antigénio do interior da hepatite B/HBcAg), formando assim uma capa icosaédrica que contêm um genoma de DNA circular de cadeia dupla (Pham *et al.*, 2016). O genoma do HBV é classificado em 8 diferentes genótipos (de A a H), baseado em diferenças na sua sequência genómica. Estes genótipos, tal como os genótipos do HCV têm diferentes distribuições geográficas. O genótipo A tem uma distribuição universal, sendo que é mais predominante na Europa, América do Norte e América Central. Os genótipos B e C são mais predominantes na China, Japão e Austrália. O genótipo D é mais comum no médio-oriente e nos países mediterrâneos. O genótipo E parece ser mais predominante no oeste africano, enquanto que o genótipo G está distribuído pelos Estados Unidos da América, México e França. O genótipo F é principalmente encontrado na América Central e na América do Sul, enquanto que o genótipo H é exclusivo da América Central e dos Estados Unidos da América (Deterding *et al.*, 2008; McMahon *et al.*, 2009). Relativamente a Portugal, prevalecem os genótipos A e D nos indivíduos de naturalidade Portuguesa. Nos indivíduos de naturalidade estrangeira prevalece o genótipo E (Mota *et al.*, 2011).

A replicação do HBV (Figura 15) não é feita através do processo convencional ou semi-conservativo da síntese do DNA. Em vez disso, envolve a síntese de um RNA intermediário (RNA pré-genómico, pgRNA) que passa por uma transcrição reversa para

sintetizar uma cadeia de DNA negativa antes da formação da cadeia de DNA positiva (Younger *et al.*, 2004).

Após a absorção no hepatócito, o HBV é convertido dentro do núcleo num minicromossoma, o DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), um passo catalisado pela DNA polimerase (Younger *et al.*, 2004). As moléculas de cccDNA servem como modelos para múltiplos transcritos de mRNA viral (RNA mensageiro viral) sintetizados pela RNA polimerase viral II do hospedeiro (Loggi *et al.*, 2015). No entanto só o pgRNA é incorporado na nucleocápside em conjunto com a polimerase viral (Pham *et al.*, 2016). O RNA é depois transportado para o citoplasma onde a tradução para proteínas permite a continuação da replicação viral dentro da nucleocápside, catalisada pela recém traduzida polimerase viral do HBV (Younger *et al.*, 2004). Após a encapsidação do pgRNA viral, um esquema bastante complexo envolvendo a transcrição reversa gera o DNA circular relaxado e o RNA genómico é degradado (Pham *et al.*, 2016). A maior parte do HBV é depois armazenado dentro de um envelope proteico e depois é exportado para fora da célula (Younger *et al.*, 2004).

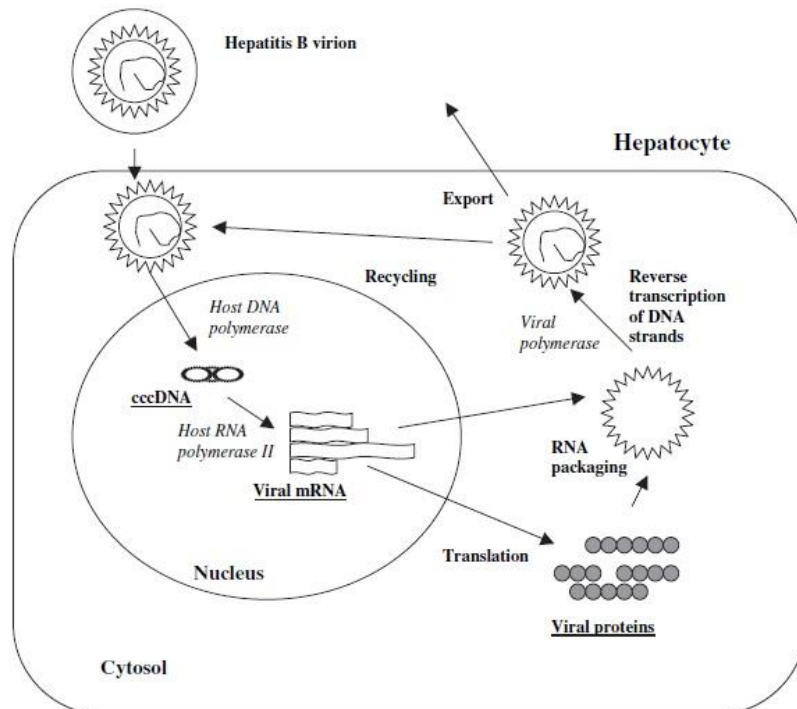


Figura 15 - Replicação do HBV (Younger *et al.*, 2004).

A incomum estabilidade do cccDNA devido principalmente a alterações epissômicas é considerada uma das razões da persistência do HBV. Outro dos motivos é a capacidade que o HBV tem influenciar a resposta imune do hospedeiro que em última instância é necessária para o controle e depuração viral (Pham *et al.*, 2016).

A manutenção da supressão viral aumenta a taxa de *clearence* do HBsAG, que é o ponto final ideal do tratamento viral, uma vez que está associada a uma remissão definitiva da atividade crônica do HBV e a um melhor desfecho a longo prazo (Santantonio e Fasano, 2014).

Os análogos de nucleósidos não atuam diretamente no cccDNA, mas inibem a proliferação do HBV bloqueando a transcrição reversa (Hagiwara *et al.*, 2015).

Segundo a OMS, estima-se que 257 milhões de pessoas estejam infectadas com o HBV em todo o mundo (World Health Organization, 2017a), 15-40% dos infectados podem vir a sofrer de complicações, como é o caso de cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular. A prevenção da progressão da doença é o principal objetivo no tratamento da infecção por HBV. Para além disso é também desejável parar a replicação do DNA viral (Kayaaslan e Guner, 2017).

O HBV é transmitido por via percutânea, por contacto com sangue infectado ou através de fluídos corporais. A transmissão também pode ocorrer através da reutilização de agulhas e seringas, durante procedimentos cirúrgicos, ao fazer uma tatuagem ou através da utilização de máquinas de barbear e objetos similares que estejam contaminados com sangue infectado. Além disso pode ser transmitido verticalmente, ou seja, de uma mãe infectada para o seu bebé durante a gravidez (Datta *et al.*, 2014; Fernandes *et al.*, 2017).

A maior parte das pessoas infectadas não têm sintomas durante a fase de infecção aguda. No entanto, algumas pessoas apresentam sintomas nesta fase da doença, como por exemplo, icterícia, urina de cor escura, náuseas e vômitos (World Health Organization, 2017a).

A infecção por HBV pode ser dividida em fases, refletindo a relação dinâmica entre o sistema imunitário do hospedeiro e o vírus. Normalmente, a infecção por HBV inclui duas fases onde existe a ativação do vírus e outras duas fases onde existe uma atividade viral reduzida (inflamatória e não-inflamatória) (Flisiak *et al.*, 2017).

A vacina que protege da infecção pelo HBV está disponível no mercado mundial desde 1982, fazendo, atualmente, parte do Programa Nacional de Vacinação em Portugal. A vacina é 95% eficaz na prevenção da infecção e no desenvolvimento da doença crónica e cancro do fígado provocado pelo vírus. Contudo, o HBV continua a ser um problema prevalente e grave de saúde (Koumbi, 2015).

Os pacientes infetados com HBV constituem uma população heterogénea, sendo necessárias diferentes estratégias para atuar no vírus. Para que a terapia seja otimizada para cada paciente, é necessário ter em conta diversos fatores, como a idade, o sexo, o estilo de vida, estado da doença hepática, coinfeções, o genótipo do HBV, entre outros. Além disso, a dosagem, a duração da terapia, a eficácia, os efeitos secundários e a possível combinação de agentes antivirais, tem também que ser otimizada. Infelizmente os tratamentos disponíveis atualmente requerem uma administração de fármacos por um período de tempo muito prolongado, o que se traduz num elevado custo económico e aumenta o risco de aparecimento de resistências aos mesmos (Koumbi, 2015).

Atualmente aprovadas pela EMA e pela FDA encontram-se duas classes de antivirais para o tratamento do HBV, o interferão convencional ou o interferão peguilado (IFN e PEG-IFN, respetivamente) e os análogos dos nucleósidos e dos nucleótidos orais (Kayaaslan e Guner, 2017). A terapia usando o IFN ou o PEG-IFN apresenta algumas desvantagens, efeitos secundários severos, agravamento da cirrose e doenças autoimunes. Os análogos dos nucleósidos e dos nucleótidos são muito melhor tolerados sem tantos efeitos adversos (Fung *et al.*, 2014)

## 3.2. Fármacos aprovados pela FDA/EMA

### 3.2.1. Lamivudina

A Lamivudina é um análogo da citosina (Figura 16) e foi o primeiro análogo de nucleósido oral a ser aprovado pela FDA e pela EMA para o tratamento do HBV em 1998, com uma dosagem de 100 mg por dia (Kayaaslan e Guner, 2017). Pode ser usada em monoterapia no tratamento da infecção por HBV ou associada a outros agentes antirretrovirais no tratamento do HIV-1 (Palumbo, 2008). Desde 2001 que está também aprovada para o uso em crianças, com idades entre os 2-17 anos no tratamento e infecção pelo HBV (Fontana, 2009).

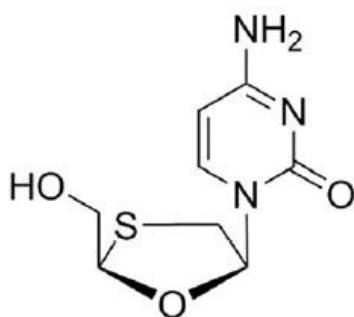


Figura 16 – Estrutura da Lamivudina (De Clercq e Li, 2016).

A administração oral da lamivudina atinge uma biodisponibilidade de 85%, e a concentração máxima no sangue ocorre 1-1,5h após a sua toma. O metabolismo hepático deste antiviral é baixo, sendo o mesmo excretado principalmente por via renal (Razonable, 2011).

A lamivudina tem que ser trifosforilada para que possua ação, inibindo assim a replicação do vírus competindo com a supressão da transcriptase reversa e terminando a extensão da cadeia de DNA (Jiang e Yan, 2010).

No primeiro ano de registos do uso da lamivudina considerou-se que este fármaco era bem tolerado e que tinha efeitos secundários semelhantes ao efeito placebo (Lai *et al.*, 1998). Os efeitos secundários mais comuns são, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, fadiga e nasofaringite (Kayaaslan e Guner, 2017).

Os pacientes em tratamento prolongado podem vir a ganhar resistência viral à lamivudina, estando assim associada a uma recaída virológica. Assim sendo, este fármaco é recomendado como segunda linha na terapia para o HBV (Fontana, 2009).

### 3.2.2. Entecavir

O entecavir é um análogo da guanosina (Figura 17), e foi aprovado pela FDA em 2005 e pela EMA em 2006 para o tratamento das infecções crônicas pelo HBV (Jiang e Yan, 2010). É considerado um dos agentes mais potentes no tratamento do HBV, visto serem apenas necessários 0,5 mg por dia em pacientes que ainda não tenham feito tratamentos prévios e 1 mg para pacientes que apresentem resistência à lamivudina (Matthews, 2006).

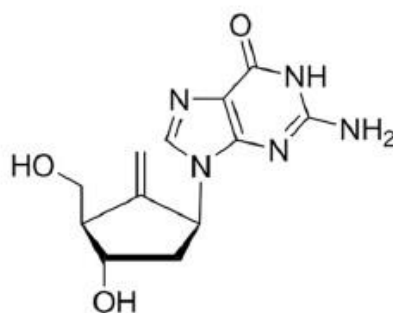


Figura 17 - Estrutura do Entecavir (De Clercq e Li, 2016).

A biodisponibilidade oral do entecavir é de quase 100%, sendo que o fármaco atinge a sua concentração plasmática máxima ao fim de 30-90 minutos. Esta molécula mantém a sua potência devido ao tempo de semi-vida da sua forma ativa (entecavir trifosfato) de cerca de 15h, o que faz com que este fármaco apenas tenha que ser administrado uma vez por dia. A sua excreção é feita por filtração glomerular (Razonable, 2011).

Dentro do hepatócito, o entecavir é rapidamente fosforilado na sua forma ativa (5'-trifosfato), inibindo a enzima DNA polimerase/transcriptase reversa do HBV. A referida enzima é relevante em três etapas do ciclo de vida do HBV. Os locais onde atua são, o "priming" da DNA polimerase do vírus, a transcrição reversa da cadeia negativa do mRNA pré genómico e a síntese do DNA de cadeia positiva (Scott e Keating, 2009).

Os efeitos adversos mais comuns são a sensação de fadiga, náuseas, perturbações gastrointestinais e insónias (Kayaaslan e Guner, 2017). O entecavir tem também uma alta barreira à resistência, sendo precisas três mutações no fenótipo para que isso aconteça, sendo por isso utilizado em pacientes que necessitam de um tratamento prolongado e como terapêutica de primeira linha (Kayaaslan *et al.*, 2017). Dentro dos pacientes que não tinham feito previamente nenhum tratamento, a taxa de resistência é de apenas 1% ao fim de 5 anos, mas em pacientes que apresentem resistência à lamivudina a taxa aumenta para 50% após 5 anos de tratamento com o entecavir (Ayoub e Keeffe, 2008).

O entecavir não deve ser utilizado em pacientes que estejam co infetados com o HIV, devido à possibilidade deste vírus adquirir resistência (Fontana, 2009).

### 3.2.3. Telbivudina

A telbivudina é um análogo sintético da timidina (Figura 18) e foi aprovado para o uso da infeção crónica pelo HBV pela FDA em 2006 e pela EMA em 2007, na dose de 600 mg por dia (Kayaaslan e Guner, 2017).

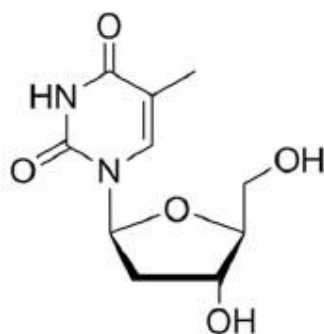


Figura 18 - Estrutura Telbivudina (De Clercq e Li, 2016).

Estruturalmente, é muito semelhante à lamivudina e com uma alta seletividade para o HBV, inibindo assim a síntese do DNA viral, sem efeito no DNA humano ou em outros vírus (Zhao *et al.*, 2010).

Semelhante aos outros análogos de nucleósidos, a telbivudina requer uma biotransformação no hepatócito na sua forma trifosforilada, sendo esta a sua forma ativa.

Neste processo, a incorporação da telbivudina no DNA viral vai fazer com que o alongamento desta cadeia de DNA termine, parando assim a síntese do DNA viral (Figura 19) (Kim *et al.*, 2006).

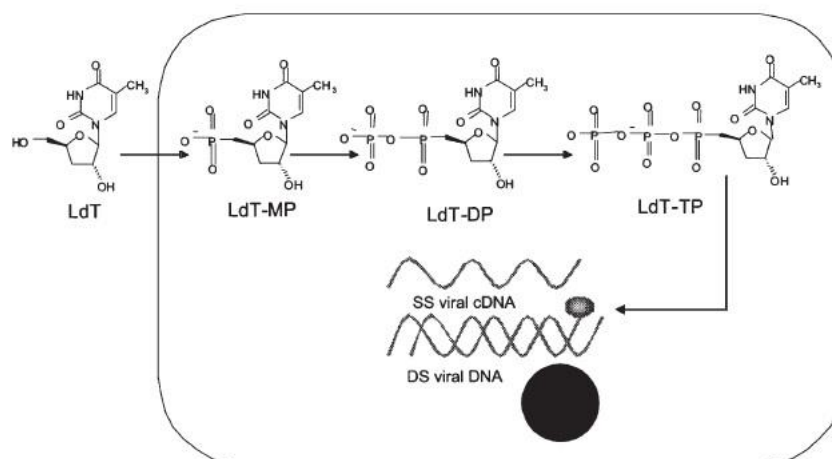


Figura 19 - Ativação da telbivudina no hepatócito (Kim *et al.*, 2006).

Vários estudos farmacocinéticos demonstraram que a telbivudina não é afetada, pela administração concomitante com alimentos. Ficou também demonstrado que não existem interações medicamentosas associadas a este fármaco (Zhou *et al.*, 2009).

Apesar de ser uma molécula bem tolerada pelos pacientes apresenta alguns efeitos secundários comuns, por exemplo, fadiga, perturbações gastrointestinais, *rash* cutâneo e tonturas. Um efeito secundário mais raros, mas que pode surgir, a miopatia com elevação da creatina cinase. O tratamento deve ser descontinuado caso este efeito adverso seja detetado (Razonable, 2011). A taxa de resistência viral à telbivudina é de 25% ao fim de 96 semanas de tratamento (Koumbi, 2015).

### 3.2.4. Adefovir e Adefovir Dipivoxil

No início da década de 90, foi descoberta uma molécula que mostrava inibir a infecção por HBV e por HIV nas culturas celulares, esta molécula era o adefovir (Tillmann, 2007). O adefovir é um análogo da adenosina monofosfato (análogo de nucleótido) e um inibidor



ao fim de 5 anos da utilização deste antiviral (Ayoub e Keeffe, 2008). Nos pacientes infectados com HIV e HBV o adefovir deve ser utilizado com precaução, pois existe um risco potencial de uma seleção de estirpes de HIV resistentes a este antiviral com possível resistência cruzada para outros fármacos. Este tratamento deve ser reservado aos pacientes onde a infecção por HIV esteja controlada (Fontana, 2009).

A resistência torna-se num fator limitante com o uso prolongado. A resistência a este antiviral é demonstrada no primeiro, segundo, quarto e quinto anos de tratamento a uma taxa de 0%, 3%, 18% e 29%, respetivamente (Ayoub e Keeffe, 2008). As duas principais mutações que causam resistência são a substituição de uma asparagina para treonina no rt236 no domínio D (rtN236T) e a substituição da alanina por valina ou treonina na posição rt181 que afeta o domínio B da polimerase do HBV (rtA181V/T) (Buster e Janssen, 2006; Tacke e Kroy, 2016). A ocorrência de resistências faz com que este antiviral não seja usado em monoterapia como tratamento de primeira linha (Van Bommel e Berg, 2014).

A ocorrência de efeitos secundários em pacientes tratados com o adefovir é semelhante aquele que toma o placebo. Os efeitos adversos mais comuns são faringite, dores de cabeça, dores abdominais, sintomas semelhantes à gripe e náuseas. Pode também ocorrer acidose láctica quando o adefovir é associado a outros análogos de nucleósidos (Kayaaslan e Guner, 2017). O nível elevado de creatinina no soro pode ocorrer após o tratamento com adefovir, especialmente em pacientes que tomem inibidores dos canais de cálcio, mas apenas um pequeno número de doentes precisa de ajuste da dose ou até mesmo de descontinuar o tratamento. No entanto a função renal deve ser monitorizada regularmente com ajustes da dose com base na função renal, conforme necessário (Jiang e Yan, 2010).

Em conclusão, o adefovir é uma opção de tratamento segura e eficaz para a infeção recorrente por HBV, especialmente como um tratamento alternativo para aqueles pacientes que possuem resistência à lamivudina (Jiang e Yan, 2010).

### 3.2.5. Tenofovir, Tenofovir Disoproxil Fumarato e Tenofovir Alafenamida

O tenofovir (TNF ou PMPA) é um potente inibidor da transcriptase reversa do HIV e da polimerase do HBV e é estruturalmente semelhante ao adefovir, visto ser um análogo da adenosina monofosfato (análogo de nucleótido) (Komatsu *et al.*, 2017; Tawada *et al.*, 2015). De modo a aumentar a biodisponibilidade oral do TNF, procedeu-se à sua esterificação, surgindo assim o seu pró-fármaco, o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (De Clercq *et al.*, 2010). Este antiviral foi inicialmente aprovado para o tratamento da infeção por HIV em 2001. Só mais tarde, em 2008 é que foi aprovado para o tratamento da infeção por HBV crónico em adultos e em 2014, foi aprovado para o tratamento em crianças dos 12-17 anos (Komatsu *et al.*, 2017).

A estrutura molecular e o perfil de segurança do TDF é semelhante ao adefovir dipivoxil, no entanto a toxicidade ao nível renal não tem sido um problema maior com o TDF em doses terapêuticas. Por esse motivo, o TDF pode ser usado em doses mais elevadas (300 mg por dia) quando comparado com o adefovir, levando assim a uma resposta mais eficaz na redução do DNA viral (Kayaaslan e Guner, 2017). Para reduzir o custo da terapia, uma dose mais baixa de TDF (75 mg) pode ser usada para controlar a viremia do HBV em pacientes com infeção crónica por HBV com HBeAg-negativo, podendo ser mais eficaz ao inibir a replicação viral que o adefovir na sua dose padrão (Jiang e Yan, 2010).

In *vivo*, o TDF é convertido no seu composto original, o TNF (Figura 21), que é depois convertido no seu composto ativo, o tenofovir-difosfato, através de duas reações de fosforilação (De Clercq *et al.*, 2010). Esta molécula vai depois inibir diretamente a polimerase viral por ligação direta ao DNA ou então por terminação da cadeia de DNA devido à falta do 3'-hidroxilo na molécula de tenofovir (Jiang e Yan, 2010).

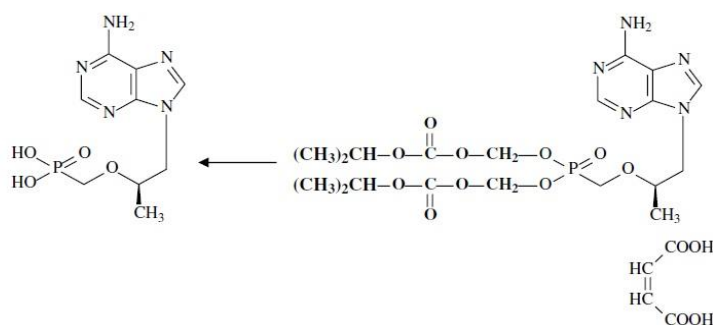


Figura 21 - Metabolização do Tenofovir Disoproxil fumarato (pró-fármaco) em Tenofovir (De Clercq e Field, 2006).

Como análogo da transcriptase reversa, o TDF inibe seletivamente a transcriptase reversa viral, uma enzima crucial nos retrovírus como o HIV e o HBV, enquanto mostra uma inibição limitada das enzimas humanas, como é o caso da DNA polimerase. O tenofovir tem uma potente atividade antiviral, previne a replicação viral e é usado na terapia de primeira linha e em pacientes com resistência à lamivudina (Marinaki *et al.*, 2017).

O tratamento com tenofovir resultou numa melhoria histológica em 87% dos pacientes e numa melhora da fibrose hepática em 51% dos pacientes. Foi também reportado que 10% dos pacientes HBeAG-positivo alcançaram a conversão para HBsAg-negativo, sendo que a maioria destes tinha o genótipo A e D, sendo estes os genótipos mais comuns (Ayoub e Keeffe, 2011; Tawada *et al.*, 2015).

O tenofovir mostrou ser eficaz no tratamento da infecção por HBV em pacientes que não tenham feito um transplante hepático. Juntamente com o entecavir, o tenofovir é recomendado ser utilizado como terapia de primeira linha para pacientes com infecção por HBV (Xi e Xia, 2015).

Atualmente, não foram descritas mutações típicas da resistência ao tenofovir, mesmo após 7 anos de tratamento antiviral. No entanto, o tenofovir partilha algumas semelhanças estruturais com o adefovir, levantando preocupações na potencial resistência cruzada entre estes dois fármacos (Tacke e Kroy, 2016).



inflamatórios com consequente diminuição da toxicidade óssea e renal (Funderburg *et al.*, 2016).

Os efeitos adversos mais comuns são, o desconforto gastrointestinal, fadiga, cefaleias, *rash* cutâneo e pode ocorrer também um aumento da ALT (European Medicines Agency, 2017b).

Este antiviral não deve ser administrado com outros que também tenham na sua composição o TAF, TDF ou o adefovir dipivoxil, pois existe o risco de aumentar os níveis plasmáticos de tenofovir. Também não deve ser administrado com os indutores da glicoproteína-P, como é o caso da carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, entre outros, pois diminuem a concentração plasmática do TAF. A administração concomitante com os inibidores da glicoproteína-P, como é o caso do itraconazol, também não é recomendada pois diminuem a concentração plasmática do TAF (European Medicines Agency, 2017b).

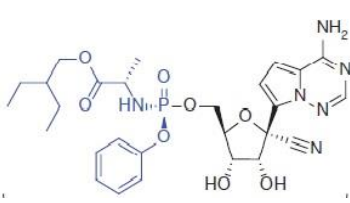
No anexo 3 encontra-se uma tabela resumo daquilo que mais importante foi dito sobre os análogos de nucleós(t)idos usados no tratamento de infecções pelo HBV.

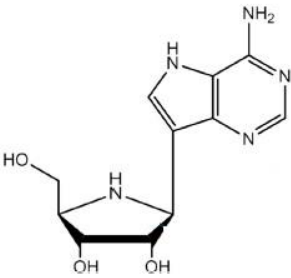
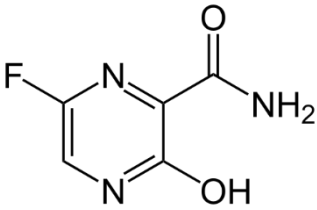
#### 4. Moléculas atualmente em fase de ensaios clínicos

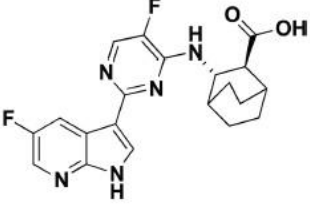
Apesar da alta eficiência do sistema imunitário humano, os vírus são organismos versáteis com o potencial de causar doenças graves que exigem intervenções farmacológicas agressivas. Os fármacos existentes são inicialmente eficientes a combater os vírus, no entanto, estes sofrem facilmente mutações, responsáveis pelas resistências virais aos fármacos, fazendo com que os investigadores tenham de desenvolver novos agentes antivirais (Sinokrot *et al.*, 2017).

O nome dos compostos, a estrutura química, o mecanismo de ação, a atividade antiviral, e a fase dos ensaios clínicos dos análogos de nucleós(t)idos atualmente em investigação está esquematizado na tabela 1.

Tabela 1 - Moléculas atualmente em fase de ensaios clínicos

Nome da molécula (nome de código)	Estrutura química	Fase em que se encontra	Atividade antiviral demonstrada	Mecanismo de ação	Referências bibliográficas
GS-5734		Fase II	Vírus Ébola	Requer anabolismo intracelular para o metabolito trifosfato ativo, que interfere com a atividade da RNA polimerase viral dependente do RNA	(Lo <i>et al.</i> , 2017); (Warren <i>et al.</i> , 2016)

<p><b>BCX4430</b></p>		<p>Fase I</p>	<p>Vírus Ébola e Vírus Zika</p>	<p>O metabolito trifosfato ativo reduz a produção de RNA viral ao inibir a atividade da RNA polimerase, induzindo a terminação da síntese da cadeia de RNA</p>	<p>(Madelain <i>et al.</i>, 2016); (Taylor <i>et al.</i>, 2016); (Wahid <i>et al.</i>, 2017)</p>
<p><b>DAS181 (Fludase)</b></p>	<p>Estrutura ainda não divulgada (Wu <i>et al.</i>, 2017).</p>	<p>Fase II</p>	<p>Vírus Influenza e Parainfluenza</p>	<p>Tem como alvo os recetores de ácido siálico em células epiteliais respiratórias, restringindo a capacidade dos vírus da gripe se ligar e entrar na célula hospedeira</p>	<p>(Koszalka <i>et al.</i>, 2017); (Zenilman <i>et al.</i>, 2015)</p>
<p><b>T705 (favipiravir)</b></p>		<p>Fase II (vírus ébola), Fase III (vírus influenza)</p>	<p>Vírus Ébola e Influenza</p>	<p>Atua como um inibidor de substrato competitivo da RNA polimerase dependente do RNA (RdRp)</p>	<p>(Furuta <i>et al.</i>, 2013); (Koszalka <i>et al.</i>, 2017); (Wu <i>et al.</i>, 2017)</p>

<p><b>VX-787</b></p>		<p>Fase II</p>	<p>Vírus Influenza A</p>	<p>Inibidor da replicação do vírus da gripe, que bloqueia a captação do cap PB2 do complexo da da polimerase viral</p>	<p>(Byrn <i>et al.</i>, 2015); (Koszalka <i>et al.</i>, 2017)</p>
<p><b>S-033188</b></p>	<p>Estrutura ainda não divulgada (Wu <i>et al.</i>, 2017).</p>	<p>Fase II e III</p>	<p>Vírus Influenza A e B</p>	<p>É um pró-fármaco, como tal é metabolizado na sua forma ativa (S-033447), este é um inibidor da endonuclease dependente do <i>cap</i>, que é essencial para a transcrição e replicação do vírus</p>	<p>(Koszalka <i>et al.</i>, 2017);</p>

## 5. O futuro da quimioterapia antiviral

Apesar de todos os antivirais atualmente aprovados para tratar infecções por HSV terem como alvo o DNA viral por inibição da DNA polimerase, continua a ser importante o desenvolvimento de novos agentes nesta classe (James e Prichard, 2014). A identificação de novas estratégias para o desenvolvimento de novas moléculas anti-herpéticas com mecanismos de ação diferentes que sejam muito eficazes e que apresentem baixa toxicidade é um desafio (Jiang *et al.*, 2016). Uma das novas abordagens que tem sido mais estudada é a inibição do complexo DNA helicase/primase. Este complexo está presente em todos os vírus da família herpes e pode vir a ser um alvo no desenvolvimento de novos agentes anti-HSV (Jiang *et al.*, 2016). O complexo enzimático viral helicase/primase é um heterotrímero constituído pela helicase UL5, pela primase UL52 e pela UL8, uma proteína acessória sem função enzimática. Este complexo é necessário para que o DNA se desenrole na replicação e na síntese de *primers* durante a replicação viral. Como é essencial para a replicação do HSV, o complexo helicase/primase representa um alvo atrativo para o desenvolvimento de novos fármacos (Birkmann e Zimmermann, 2016). Alguns compostos promissores foram identificados e até foram submetidos a ensaios clínicos, no entanto ainda existem alguns problemas, como a ocorrência de efeitos adversos graves, fazendo com que o desenvolvimento deste novo tipo de antivirais seja um desafio no futuro (Jiang *et al.*, 2016).

A infecção crónica por HCV tem sido uma grande preocupação de saúde pública devido à sua elevada prevalência em todo o mundo. O tratamento com PEG-IFN- $\alpha$  e a ribavirina foi durante muitos anos o tratamento padrão, mas a sua baixa tolerabilidade e taxas de resposta baixas aumentaram a probabilidade de falha terapêutica (Gao e Ju, 2017). A introdução dos DAAs que têm como alvo seletivo o processo de replicação do HCV abriu uma nova era no tratamento do HCV, com taxas de SVR perto dos 100%, redução do tempo da terapêutica e uma melhor tolerabilidade (Gao e Ju, 2017; Mir *et al.*, 2017). Cada classe de DAAs tem como alvo uma proteína viral específica como é o caso da NS3/4A, NS5A e NS5B. A combinação de DAAs que têm como alvo proteínas virais diferentes reduz o risco de resistências do HCV e aumenta a população que vai beneficiar desta terapêutica, pois atua em todos os 6 génotipos (Gao e Ju, 2017). Uma potencial alternativa aos DAAs são os agentes direcionados para o hospedeiro (HTAs do inglês, *host-targeted*

*agents*). Em vez de atuarem diretamente no vírus como os DAAs, os HTAs atuam no hospedeiro, interferindo com os fatores celulares que estão envolvidos na replicação viral. Um dos alvos dos HTA é o microRNA-122 hepático, que se liga ao genoma do HCV e melhora a replicação viral. Mais recentemente, um inibidor do miRNA-122, o RG-101, foi administrado juntamente com os DAAs, fazendo com que o tratamento fosse encurtado para 4 semanas, ao invés das típicas 12 semanas. Ao terem como alvo os fatores do hospedeiro, com uma variabilidade genética baixa, os HTAs oferecem uma alta barreira genética à resistência. Consequentemente, pensa-se que ao combinar HTAs com DAAs previne-se as resistências emergentes, permitindo potencialmente períodos de tratamento mais curtos (Burstow *et al.*, 2017). Em última análise, o que antes era uma doença incurável agora é potencialmente curável. Desta forma os DAAs são compartilhados a 100% pelo sistema nacional de saúde, podendo ser utilizados por todos os pacientes, independentemente do seu estatuto social (Burstow *et al.*, 2017; Direção Geral De Saúde, 2017).

Embora a terapia antiviral da infecção por HBV tenha melhorado drasticamente ao longo da última década, com a introdução do tenofovir e dos seus pró-fármacos, um tratamento que seja realmente efetivo ainda não está disponível e a infecção por HBV continua a ser um problema grave de saúde pública em todo o mundo (Koumbi, 2015). As opções disponíveis atualmente suprimem a replicação viral e melhoram a taxa de sobrevivência dos pacientes, mas não erradicam o vírus e o cccDNA resultando numa reativação viral após cessar o tratamento (Koumbi, 2015). O objetivo das novas estratégias terapêuticas é eliminar ou controlar o HBV e permitir o acesso à terapia nas áreas endêmicas mais pobres, onde as consequências da infecção são mais severas. Isto envolve o desenvolvimento de novos antivirais que visam diferentes partes do ciclo de replicação viral e/ou a resposta imune do hospedeiro (Tacke e Kroy, 2016). Por exemplo, inibidores da entrada do HBV, siRNA contra transcritos virais, inibidores da formação da cápside do HBV ou fármacos que têm como alvo o cccDNA estão atualmente a ser testados. Diferentes tentativas para fortalecer as respostas imunes inatas ou adaptativas podem ser necessárias para erradicar o vírus ou controlar de forma estável o HBV (Peters e Locarnini, 2017; Tacke e Kroy, 2016).

### **III. Conclusão**

Os vírus são agentes infecciosos que não têm a capacidade de se reproduzir fora da célula hospedeira. Não são considerados células porque não possuem um metabolismo próprio, partilhando muitos dos processos metabólicos da célula hospedeira. Devido a esta característica é difícil encontrar e desenvolver fármacos que possuam uma seletividade viral, ou seja, que atuem no vírus e que sejam inócuos para o hospedeiro. O conhecimento mais aprofundado dos vírus permite, hoje em dia, o desenvolvimento de antivirais que atuam por inibição de determinadas enzimas virais que são essenciais para a replicação viral, apresentando uma menor toxicidade para o hospedeiro.

O primeiro antiviral a ser introduzido no mercado foi a idoxuridina em 1963, para o tratamento do HSV. Mais de 50 anos depois, e com a descoberta do HIV que mostrou ser uma das principais alavancas para o desenvolvimento de novos antivirais, centenas de outras moléculas foram aprovadas, principalmente para as infeções provocadas pelo HBV, HCV, HSV e HIV. A maior parte destas moléculas são análogos de nucleósidos/nucleótidos, que atuam principalmente nos mecanismos de replicação viral.

Atualmente, tem-se apostado no desenvolvimento de pró-fármacos, como é o caso do sofosbuvir no tratamento do HCV e o tenofovir alafenamida no tratamento do HBV, visto apresentarem uma melhor biodisponibilidade oral e uma menor toxicidade para o hospedeiro, não apresentando efeitos secundários graves.

Tanto o HCV como o HBV têm merecido especial atenção por parte da indústria farmacêutica, com o desenvolvimento de novas moléculas todos os anos, que apresentam uma taxa de cura elevada com efeitos adversos mínimos, melhorando assim a vida dos pacientes. O mesmo não acontece nos vírus da família herpes, onde desde o desenvolvimento do valganciclovir, em 2000, que não é aprovado nenhum antiviral.

O número de resistências é muito elevado, principalmente nos indivíduos imunodeprimidos, existindo assim uma necessidade emergente de desenvolver novos antivirais.

#### IV. Referências Bibliográficas

- Aloy, B.; Tazi, I.; Bagnis, C. I., *et al.* (2016). Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys? *AIDS reviews*. 18, pp. 184-192.
- Anjo, J.; Café, A.; Carvalho, A., *et al.* (2014). O impacto da hepatite C em Portugal. *Jornal Português de Gastreenterologia*. 2, pp. 44-54.
- Arnold, J. J.; Sharma, S. D.; Feng, J. Y., *et al.* (2012). Sensitivity of mitochondrial transcription and resistance of RNA polymerase II dependent nuclear transcription to antiviral ribonucleosides. *PLoS pathogens*. 8, pp. e1003030.
- Ayoub, W. S. e Keeffe, E. B. (2008). Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 28, pp. 167-177.
- Ayoub, W. S. e Keeffe, E. B. (2011). Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 34, pp. 1145-1158.
- Bacon, T. H.; Levin, M. J.; Leary, J. J., *et al.* (2003). Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clinical microbiology reviews*. 16, pp. 114-128.
- Balimane, P. V. e Sinko, P. J. (1999). Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues. *Advanced drug delivery reviews*. 39, pp. 183-209.
- Bhatia, H. K.; Singh, H.; Grewal, N., *et al.* (2014). Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 5, pp. 278-284.
- Birkmann, A. e Zimmermann, H. (2016). HSV antivirals - current and future treatment options. *Current opinion in virology*. 18, pp. 9-13.
- Bomgaars, L.; Thompson, P.; Berg, S., *et al.* (2008). Valacyclovir and acyclovir pharmacokinetics in immunocompromised children. *Pediatric blood & cancer*. 51, pp. 504-508.

- Booth, J. C.; O'grady, J.; Neuberger, J., *et al.* (2001). Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut*. 49 Suppl 1, pp. I1-21.
- Buchanan, R. A. e Hess, F. (1980). Vidarabine (Vira-A®): Pharmacology and clinical experience. *Pharmacology & Therapeutics*. 8, pp. 143-171.
- Burstow, N. J.; Mohamed, Z.; Gomaa, A. I., *et al.* (2017). Hepatitis C treatment: where are we now? *International journal of general medicine*. 10, pp. 39-52.
- Buster, E. H. e Janssen, H. L. (2006). Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection--immune modulation or viral suppression? *The Netherlands journal of medicine*. 64, pp. 175-185.
- Byrn, R. A.; Jones, S. M.; Bennett, H. B., *et al.* (2015). Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 59, pp. 1569-1582.
- Carmine, A. A.; Brogden, R. N.; Heel, R. C., *et al.* (1982). Trifluridine: a review of its antiviral activity and therapeutic use in the topical treatment of viral eye infections. *Drugs*. 23, pp. 329-353.
- Chaudhary, B. e Verma, S. (2014). Preparation and evaluation of novel in situ gels containing acyclovir for the treatment of oral herpes simplex virus infections. *TheScientificWorldJournal*. 2014, pp. 280928.
- Chou, T. Y. e Hong, B. Y. (2014). Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications. *Therapeutics and clinical risk management*. 10, pp. 665-681.
- Coats, S. J.; Garnier-Amblard, E. C.; Amblard, F., *et al.* (2014). Chutes and ladders in hepatitis C nucleoside drug development. *Antiviral research*. 102, pp. 119-147.
- Datta, S.; Chatterjee, S. e Veer, V. (2014). Recent advances in molecular diagnostics of hepatitis B virus. *World journal of gastroenterology*. 20, pp. 14615-14625.
- De Clercq, E. (2004). Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochemical Pharmacology*. 68, pp. 2301-2315.

- De Clercq, E.; Ferir, G.; Kaptein, S., *et al.* (2010). Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infections. *Viruses*. 2, pp. 1279-1305.
- De Clercq, E. e Field, H. J. (2006). Antiviral prodrugs - the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. *British journal of pharmacology*. 147, pp. 1-11.
- De Clercq, E. e Li, G. (2016). Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clinical microbiology reviews*. 29, pp. 695-747.
- Dean, L. (2012). Sofosbuvir Therapy and IFNL4 Genotype. *In: Pratt, V.; Mcleod, H.; Dean, L., et al. (Eds.) Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD), pp.
- Deterding, K.; Constantinescu, I.; Nedelcu, F. D., *et al.* (2008). Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. *Journal of medical virology*. 80, pp. 1707-1711.
- Deval, J.; Symons, J. A. e Beigelman, L. (2014). Inhibition of viral RNA polymerases by nucleoside and nucleotide analogs: therapeutic applications against positive-strand RNA viruses beyond hepatitis C virus. *Current opinion in virology*. 9, pp. 1-7.
- Ding, Z.; Mathur, V.; Ho, P. P., *et al.* (2014). Antiviral drug ganciclovir is a potent inhibitor of microglial proliferation and neuroinflammation. *The Journal of experimental medicine*. 211, pp. 189-198.
- Direção Geral De Saúde. (2017). *Programa nacional para as hepatites virais* [Em linha]. Disponível em: <<https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/hepatites-virais/perguntas-e-respostas.aspx>>. Consultado em: [13/09/2017].
- Einsele, H.; Reusser, P.; Bornhauser, M., *et al.* (2006). Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 107, pp. 3002-3008.
- Elion, G. B. (1989). The purine path to chemotherapy. *Science*. 244, pp. 321-330.

Emery, V. C. e Lazzarotto, T. (2017). Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000Research*. 6, pp. 138.

Erlich, K. S. (1997). Management of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *The Western journal of medicine*. 166, pp. 211-215.

Esteves, B. a. P. D. a. D. C. (2017). *The Portuguese universal access program to direct-acting antivirals (Sovaldi® and Harvoni®) for the treatment of Hepatitis C: A financial analysis of the first 2 years*. Mestrado Master Thesis, Universidade Católica Portuguesa.

European Medicines Agency. (2010). *Questions and answers on Valtrex and associated names (valaciclovir, 250, 500 and 1000 mg tablets)* [Em linha]. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valtrex\\_30/WC500089651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valtrex_30/WC500089651.pdf)>. Consultado em: [27/09/2017].

European Medicines Agency. (2014). *Harnovi: Epar - Product Information* [Em linha]. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf)>. Consultado em: [13/10/2017].

European Medicines Agency. (2017a). *EPAR summary for the public: Vosevi (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)* [Em linha]. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004350/WC500235376.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004350/WC500235376.pdf)>. Consultado em: [13/10/2017].

European Medicines Agency. (2017b). *Vemlidy: Epar - Product Information* [Em linha]. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004169/WC500223213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004169/WC500223213.pdf)>. Consultado em: [21/10/2017].

- Eyer, L.; Smidkova, M.; Nencka, R., *et al.* (2016). Structure-activity relationships of nucleoside analogues for inhibition of tick-borne encephalitis virus. *Antiviral research*. 133, pp. 119-129.
- Faro, S. (1998). A review of famciclovir in the management of genital herpes. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 6, pp. 38-43.
- Fauci, A. S.; Kasper, D. L.; Hauser, S. L., *et al.* (2008). *Harrison: Princípios de Medicina Interna*, Cidade do México, México, McGraw-Hill.
- Feld, J. J.; Jacobson, I. M.; Hezode, C., *et al.* (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine*. 373, pp. 2599-2607.
- Feld, J. J.; Jacobson, I. M.; Sulkowski, M. S., *et al.* (2017). Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 37, pp. 5-18.
- Fernandes, R. M.; Cary, M.; Duarte, G., *et al.* (2017). Effectiveness of needle and syringe Programmes in people who inject drugs - An overview of systematic reviews. *BMC public health*. 17, pp. 309.
- Fila, M.; Dechartes, A.; Maisin, A., *et al.* (2015). Comparison between valganciclovir and aciclovir/valaciclovir for CMV prophylaxis in pediatric renal transplantation. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 26, pp. 453-459.
- Flint, J.; Rall, G. F.; Racaniello, V. R., *et al.* (2015). *Principles of Virology*, Washington DC, ASM Press.
- Flisiak, R.; Halota, W.; Jaroszewicz, J., *et al.* (2017). Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017. *Clinical and experimental hepatology*. 3, pp. 35-46.
- Fontana, R. J. (2009). Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 49, pp. S185-195.

- Food and Drug Administration. (2017). *Hepatitis B and C Treatments* [Em linha]. Disponível em: <<https://www.fda.gov/forpatients/illness/hepatitisbc/ucm408658.htm>>. Consultado em: [21/10/2017].
- Foster, G. R.; Afdhal, N.; Roberts, S. K., *et al.* (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *The New England journal of medicine*. 373, pp. 2608-2617.
- Funderburg, N. T.; Mccomsey, G. A.; Kulkarni, M., *et al.* (2016). Equivalent Decline in Inflammation Markers with Tenofovir Disoproxil Fumarate vs. Tenofovir Alafenamide. *EBioMedicine*. 13, pp. 321-327.
- Fung, J.; Seto, W. K.; Lai, C. L., *et al.* (2014). Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 29, pp. 428-434.
- Furuta, Y.; Gowen, B. B.; Takahashi, K., *et al.* (2013). Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral research*. 100, pp. 446-454.
- Gao, J. e Ju, C. (2017). Research progress on the direct antiviral drugs for hepatitis C virus. *Bioscience trends*. 11, pp. 41-45.
- Geddawy, A.; Ibrahim, Y. F.; Elbahie, N. M., *et al.* (2017). Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *Journal of translational internal medicine*. 5, pp. 8-17.
- Gelderblom, H. R. (1996). Structure and Classification of Viruses. *In*: Baron, S. (Ed.) *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX), pp.
- Gentile, I.; Borgia, F.; Buonomo, A. R., *et al.* (2013). A novel promising therapeutic option against hepatitis C virus: an oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Current medicinal chemistry*. 20, pp. 3733-3742.
- Gish, R. G. (2006). Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 57, pp. 8-13.

- Gopal, M. G.; Shannoma; Kumar, B. C. S., *et al.* (2013). A comparative study to evaluate the efficacy and safety of acyclovir and famciclovir in the management of herpes zoster. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 7, pp. 2904-2907.
- Griffiths, P. (1997). The Herpesvirus Family in the 21st Century. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 8, pp. 11-15.
- Hagiwara, S.; Nishida, N. e Kudo, M. (2015). Antiviral therapy for chronic hepatitis B: Combination of nucleoside analogs and interferon. *World journal of hepatology*. 7, pp. 2427-2431.
- Harris, J. B. e Holmes, A. P. (2017). Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 22, pp. 88-93.
- Infarmed. (2006). *FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR-VIRIDIN (Trifluridina)* [Em linha]. Disponível em: <[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9222&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9222&tipo_doc=fi)>. Consultado em: [12/10/2017].
- Infarmed. (2007). *FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR-ZYVIR 250 mg e 500 mg comprimidos revestidos* [Em linha]. Disponível em: <[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=19257&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=19257&tipo_doc=fi)>. Consultado em: [04/10/2017].
- Infarmed. (2008). *FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR-Fenivir, 1%, Creme* [Em linha]. Disponível em: <[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9048&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9048&tipo_doc=fi)>. Consultado em: [03/10/2017].
- Infarmed. (2010). *FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR-BRIDIC 125 mg comprimidos* [Em linha]. Disponível em: <[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=33686&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33686&tipo_doc=fi)>. Consultado em: [01/10/2017].

- Infarmed. (2017). *Comunicado de imprensa - oito medicamentos disponíveis para tratar a hepatite C* [Em linha]. Disponível em: <<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1879176/Comunicado+de+Imprensa+-+Oito+Medicamentos+dispon%C3%ADveis+para+tratar+hepatite+C/be3e3873-eebc-46cf-b147-8be6c2c81318>>. Consultado em: [13/09/2017].
- James, S. H. e Prichard, M. N. (2014). Current and future therapies for herpes simplex virus infections: mechanism of action and drug resistance. *Current opinion in virology*. 8, pp. 54-61.
- Jiang, L. e Yan, L. N. (2010). Current therapeutic strategies for recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation. *World journal of gastroenterology*. 16, pp. 2468-2475.
- Jiang, Y. C.; Feng, H.; Lin, Y. C., *et al.* (2016). New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *International journal of oral science*. 8, pp. 1-6.
- Kahn, J. O.; Lagakos, S. W.; Richman, D. D., *et al.* (1992). A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *The New England journal of medicine*. 327, pp. 581-587.
- Kang, S. H.; Chua-Gocheco, A.; Bozzo, P., *et al.* (2011). Safety of antiviral medication for the treatment of herpes during pregnancy. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 57, pp. 427-428.
- Kayaaslan, B.; Akinci, E.; Ari, A., *et al.* (2017). A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*.
- Kayaaslan, B. e Guner, R. (2017). Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World journal of hepatology*. 9, pp. 227-241.

- Kim, J. M.; Kwon, C. H.; Joh, J. W., *et al.* (2015). Oral Valganciclovir as a Preemptive Treatment for Cytomegalovirus (CMV) Infection in CMV-Seropositive Liver Transplant Recipients. *PloS one*. 10, pp. e0123554.
- Kim, J. W.; Park, S. H. e Louie, S. G. (2006). Telbivudine: a novel nucleoside analog for chronic hepatitis B. *The Annals of pharmacotherapy*. 40, pp. 472-478.
- Kimpen, J. L. (2002). Prevention and treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and postbronchiolitic wheezing. *Respiratory research*. 3 Suppl 1, pp. S40-45.
- Knowles, S. R.; Phillips, E. J.; Dresser, L., *et al.* (2003). Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 37, pp. 1139-1142.
- Komatsu, H.; Inui, A. e Fujisawa, T. (2017). Pediatric hepatitis B treatment. *Annals of translational medicine*. 5, pp. 37.
- Koszalka, P.; Tilmanis, D. e Hurt, A. C. (2017). Influenza antivirals currently in late-phase clinical trial. *Influenza and other respiratory viruses*. 11, pp. 240-246.
- Kotton, C. N. (2013). CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 13 Suppl 3, pp. 24-40; quiz 40.
- Koumbi, L. (2015). Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection. *World journal of hepatology*. 7, pp. 1030-1040.
- Kriesel, J. D.; Spruance, S. L.; Prichard, M., *et al.* (2005). Recurrent antiviral-resistant genital herpes in an immunocompetent patient. *The Journal of infectious diseases*. 192, pp. 156-161.
- Kukhanova, M. K.; Korovina, A. N. e Kochetkov, S. N. (2014). Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry. Biokhimiia*. 79, pp. 1635-1652.

- Lahmer, T.; Hoffmann, D.; Heemann, U., *et al.* (2010). Epstein-Barr virus encephalitis after kidney transplantation and successful treatment with brivudine. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 23, pp. e24-25.
- Lai, C. L.; Chien, R. N.; Leung, N. W. Y., *et al.* (1998). A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *New Engl J Med*. 339, pp. 61-68.
- Latt, N. L.; Yanny, B. T.; Gharibian, D., *et al.* (2017). Eight-week ledipasvir/sofosbuvir in non-cirrhotic, treatment-naive hepatitis C genotype-1 patients with hepatitis C virus-RNA < 6 million: Single center, real world effectiveness and safety. *World journal of gastroenterology*. 23, pp. 4759-4766.
- Lau, J. Y. N.; Tam, R. C.; Liang, T. J., *et al.* (2002). Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*. 35, pp. 1002-1009.
- Lautenschlager, I. e Razonable, R. R. (2012). Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 25, pp. 493-502.
- Lawitz, E. e Gane, E. J. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*. 369, pp. 1878-1887.
- Leemans, W. F.; Ter Borg, M. J. e De Man, R. A. (2007). Review article: Success and failure of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 26 Suppl 2, pp. 171-182.
- Li, H. C. e Lo, S. Y. (2015). Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World journal of hepatology*. 7, pp. 1377-1389.
- Lin, C. C.; Philips, L.; Xu, C., *et al.* (2004). Pharmacokinetics and safety of vramidine, a prodrug of ribavirin, in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*. 44, pp. 265-275.

- Liu, Z.; Que, S.; Xu, J., *et al.* (2014). Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *International journal of medical sciences*. 11, pp. 925-935.
- Lo, M. K.; Jordan, R.; Arvey, A., *et al.* (2017). GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Scientific reports*. 7, pp. 43395.
- Loggi, E.; Vitale, G.; Conti, F., *et al.* (2015). Chronic hepatitis B: Are we close to a cure? *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 47, pp. 836-841.
- Louie, V.; Latt, N. L.; Gharibian, D., *et al.* (2017). Real-World Experiences With a Direct-Acting Antiviral Agent for Patients With Hepatitis C Virus Infection. *The Permanente journal*. 21.
- Luo, S.; Rush, R. e Standring, D. (2016). Single- and repeat-dose toxicity of IDX14184, a nucleotide prodrug with antiviral activity for hepatitis C viral infection, in mice, rats, and monkeys. *Human & experimental toxicology*. 35, pp. 472-490.
- Madelain, V.; Nguyen, T. H.; Olivo, A., *et al.* (2016). Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clinical pharmacokinetics*. 55, pp. 907-923.
- Marinaki, S.; Kolovou, K.; Sakellariou, S., *et al.* (2017). Hepatitis B in renal transplant patients. *World journal of hepatology*. 9, pp. 1054-1063.
- Marinho, R. T. e Barreira, D. P. (2013). Hepatitis C, stigma and cure. *World journal of gastroenterology*. 19, pp. 6703-6709.
- Martens, M. G.; Fife, K. H.; Leone, P. A., *et al.* (2009). Once daily valacyclovir for reducing viral shedding in subjects newly diagnosed with genital herpes. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2009, pp. 105376.
- Matthews, S. J. (2006). Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical therapeutics*. 28, pp. 184-203.

- McMahon, B. J.; Dentinger, C. M.; Bruden, D., *et al.* (2009). Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *The Journal of infectious diseases*. 200, pp. 1390-1396.
- McQuaid, T.; Savini, C. e Seyedkazemi, S. (2015). Sofosbuvir, a Significant Paradigm Change in HCV Treatment. *Journal of clinical and translational hepatology*. 3, pp. 27-35.
- Mir, F.; Kahveci, A. S.; Ibdah, J. A., *et al.* (2017). Sofosbuvir/velpatasvir regimen promises an effective pan-genotypic hepatitis C virus cure. *Drug design, development and therapy*. 11, pp. 497-502.
- Miwa, N.; Kurosaki, K.; Yoshida, Y., *et al.* (2005). Comparative efficacy of acyclovir and vidarabine on the replication of varicella-zoster virus. *Antiviral research*. 65, pp. 49-55.
- Mohlmann, M. C.; Stikma, J. e Kramer, M. H. (2016). Ganciclovir-induced ataxia and encephalopathy. *The Netherlands journal of medicine*. 74, pp. 449-450.
- Morfin, F. e Thouvenot, D. (2003). Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 26, pp. 29-37.
- Mota, A.; Areias, J. e Cardoso, M. F. (2011). [Hepatitis B genotype distribution in Portugal and worldwide]. *Acta medica portuguesa*. 24, pp. 587-594.
- Mottu, A.; Rubbia-Brandt, L.; Bihl, F., *et al.* (2009). Acute hepatitis due to brivudin: a case report. *Journal of hepatology*. 51, pp. 967-969.
- Murakami, E.; Tolstykh, T.; Bao, H., *et al.* (2010). Mechanism of activation of PSI-7851 and its diastereoisomer PSI-7977. *The Journal of biological chemistry*. 285, pp. 34337-34347.

- Paintsil, E. e Cheng, Y. C. (2009). Antiviral Agents A2 - Schaechter, Moselio. *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*. Oxford, Academic Press, pp. 223-257.
- Palumbo, E. (2008). Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 12, pp. 355-357.
- Patoulias, D.; Gavriiloglou, G.; Kontotasios, K., *et al.* (2017). HSV-1 Encephalitis: High Index of Clinical Suspicion, Prompt Diagnosis, and Early Therapeutic Intervention Are the Triptych of Success-Report of Two Cases and Comprehensive Review of the Literature. *Case reports in medicine*. 2017, pp. 5320839.
- Pavan-Langston, D. e Nelson, D. J. (1979). Intraocular penetration of trifluridine. *American journal of ophthalmology*. 87, pp. 814-818.
- Peters, M. G. e Locarnini, S. (2017). New Direct-Acting Antiviral Agents and Immunomodulators for Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology & hepatology*. 13, pp. 348-356.
- Pham, E. A.; Perumpail, R. B.; Fram, B. J., *et al.* (2016). Future Therapy for Hepatitis B Virus: Role of Immunomodulators. *Current hepatology reports*. 15, pp. 237-244.
- Pinninti, S. G. e Kimberlin, D. W. (2014). Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clinics in perinatology*. 41, pp. 945-955.
- Piret, J. e Boivin, G. (2011). Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 55, pp. 459-472.
- Polansky, H.; Javaherian, A. e Itzkovitz, E. (2016). Clinical study in genital herpes: natural Gene-Eden-VIR/Novirin versus acyclovir, valacyclovir, and famciclovir. *Drug design, development and therapy*. 10, pp. 2713-2722.

- Pouplin, T.; Pouplin, J. N.; Van Toi, P., *et al.* (2011). Valacyclovir for herpes simplex encephalitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 55, pp. 3624-3626.
- Pourkarim, M. R.; Amini-Bavil-Olyaei, S.; Kurbanov, F., *et al.* (2014). Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World journal of gastroenterology*. 20, pp. 7152-7168.
- Prichard, M. N. e Whitley, R. J. (2014). The development of new therapies for human herpesvirus 6. *Current opinion in virology*. 9, pp. 148-153.
- Rajan, P. e Rivers, J. K. (2001). Varicella zoster virus. Recent advances in management. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 47, pp. 2299-2304.
- Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M., *et al.* (2012). *Farmacologia* Rio de Janeiro, Elsevier.
- Ray, A. S.; Fordyce, M. W. e Hitchcock, M. J. (2016). Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral research*. 125, pp. 63-70.
- Razonable, R. R. (2011). Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clinic proceedings*. 86, pp. 1009-1026.
- Rose, J.; Emery, V. C.; Kumar, D., *et al.* (2017). Novel decay dynamics revealed for virus-mediated drug activation in cytomegalovirus infection. *PLoS pathogens*. 13, pp. e1006299.
- Saez-Llorens, X.; Yogeve, R.; Arguedas, A., *et al.* (2009). Pharmacokinetics and safety of famciclovir in children with herpes simplex or varicella-zoster virus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 53, pp. 1912-1920.
- Santantonio, T. A. e Fasano, M. (2014). Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World journal of hepatology*. 6, pp. 284-292.
- Scott, L. J. e Keating, G. M. (2009). Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs*. 69, pp. 1003-1033.

- Sepulveda, C. S.; Fascio, M. L.; Mazzucco, M. B., *et al.* (2008). Synthesis and evaluation of N-substituted acridones as antiviral agents against haemorrhagic fever viruses. *Antivir Chem Chemother.* 19, pp. 41-47.
- Sinokrot, H.; Smerat, T.; Najjar, A., *et al.* (2017). Advanced Prodrug Strategies in Nucleoside and Non-Nucleoside Antiviral Agents: A Review of the Recent Five Years. *Molecules.* 22.
- Sohrabi, M.; Behzadian, F.; Hosseini, S. M., *et al.* (2016). Molecular Analysis of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Renal Transplant Recipients with High Viral Load. *Archives of Iranian medicine.* 19, pp. 700-703.
- Swanson, E. C. e Schleiss, M. R. (2013). Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatric clinics of North America.* 60, pp. 335-349.
- Tacke, F. e Kroy, D. C. (2016). Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Annals of translational medicine.* 4, pp. 334.
- Tawada, A.; Kanda, T. e Yokosuka, O. (2015). Current and future directions for treating hepatitis B virus infection. *World journal of hepatology.* 7, pp. 1541-1552.
- Taylor, R.; Kotian, P.; Warren, T., *et al.* (2016). BCX4430 - A broad-spectrum antiviral adenosine nucleoside analog under development for the treatment of Ebola virus disease. *Journal of infection and public health.* 9, pp. 220-226.
- Te, H. S.; Randall, G. e Jensen, D. M. (2007). Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology & hepatology.* 3, pp. 218-225.
- Tillmann, H. L. (2007). Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology.* 13, pp. 125-140.
- Toth, K.; Ying, B.; Tollefson, A. E., *et al.* (2015). Valganciclovir inhibits human adenovirus replication and pathology in permissive immunosuppressed female and male Syrian hamsters. *Viruses.* 7, pp. 1409-1428.

- Vadini, F.; Tracanna, E.; Polilli, E., *et al.* (2016). Post-traumatic stress in pregnant women with primary cytomegalovirus infection and risk of congenital infection in newborns. *BJPsych open*. 2, pp. 373-376.
- Vadlapudi, A. D.; Vadlapatla, R. K. e Mitra, A. K. (2012). Current and emerging antivirals for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis: an update on recent patents. *Recent patents on anti-infective drug discovery*. 7, pp. 8-18.
- Vadlapudi, A. D.; Vadlapatla, R. K. e Mitra, A. K. (2013). Update on emerging antivirals for the management of herpes simplex virus infections: a patenting perspective. *Recent patents on anti-infective drug discovery*. 8, pp. 55-67.
- Van Bommel, F. e Berg, T. (2014). Antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Intervirology*. 57, pp. 171-180.
- Van Voris, L. P. e Newell, P. M. (1992). Antivirals for the chemoprophylaxis and treatment of influenza. *Semin Respir Infect*. 7, pp. 61-70.
- Wade, J. R.; Snoeck, E.; Duff, F., *et al.* (2006). Pharmacokinetics of ribavirin in patients with hepatitis C virus. *British journal of clinical pharmacology*. 62, pp. 710-714.
- Wahid, B.; Ali, A.; Rafique, S., *et al.* (2017). Current status of therapeutic and vaccine approaches against Zika virus. *European journal of internal medicine*.
- Warden, C.; Tang, Q. e Zhu, H. (2011). Herpesvirus BACs: past, present, and future. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2011, pp. 124595.
- Warren, T. K.; Jordan, R.; Lo, M. K., *et al.* (2016). Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 531, pp. 381-399.
- Werner, J. M.; Serti, E.; Chepa-Lotrea, X., *et al.* (2014). Ribavirin improves the IFN-gamma response of natural killer cells to IFN-based therapy of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 60, pp. 1160-1169.
- Whitley, R.; Alford, C.; Hess, F., *et al.* (1980a). Vidarabine: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 20, pp. 267-282.

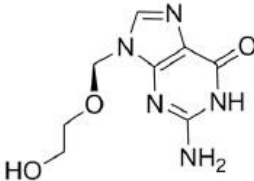
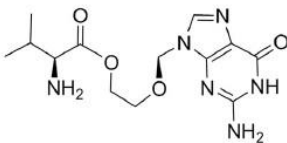
- Whitley, R. J. (2012). The use of antiviral drugs during the neonatal period. *Clinics in perinatology*. 39, pp. 69-81.
- Whitley, R. J.; Nahmias, A. J.; Soong, S. J., *et al.* (1980b). Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics*. 66, pp. 495-501.
- World Health Organization. (2017a). *Hepatitis B - Fact sheet* [Em linha]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>>. Consultado em: [06/09/2017].
- World Health Organization. (2017b). *Hepatitis C - Fact sheet* [Em linha]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Consultado em: [28/08/2017].
- Wu, X.; Wu, X.; Sun, Q., *et al.* (2017). Progress of small molecular inhibitors in the development of anti-influenza virus agents. *Theranostics*. 7, pp. 826-845.
- Xi, Z. F. e Xia, Q. (2015). Recent advances in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *World journal of gastroenterology*. 21, pp. 829-835.
- Xu, X. W. e Chen, Y. G. (2006). Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 5, pp. 350-359.
- Younger, H. M.; Bathgate, A. J. e Hayes, P. C. (2004). Review article: Nucleoside analogues for the treatment of chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 20, pp. 1211-1230.
- Zenilman, J. M.; Fuchs, E. J.; Hendrix, C. W., *et al.* (2015). Phase 1 clinical trials of DAS181, an inhaled sialidase, in healthy adults. *Antiviral research*. 123, pp. 114-119.
- Zhang, Y.; Gao, Y.; Wen, X., *et al.* (2014). Current prodrug strategies for improving oral absorption of nucleoside analogues. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 9, pp. 65-74.

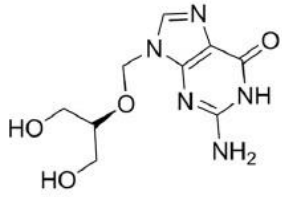
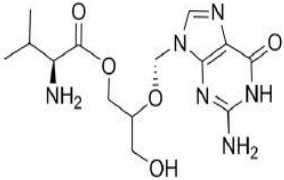
Zhao, S.; Tang, L.; Fan, X., *et al.* (2010). Comparison of the efficacy of lamivudine and telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Virology journal*. 7, pp. 211.

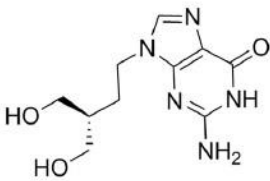
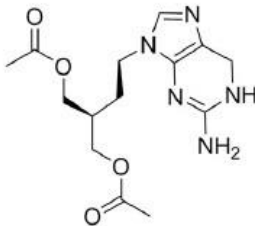
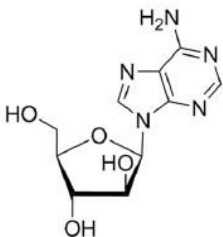
Zhou, X. J.; Ke, J.; Sallas, W. M., *et al.* (2009). Population pharmacokinetics of telbivudine and determination of dose adjustment for patients with renal impairment. *Journal of clinical pharmacology*. 49, pp. 725-734.

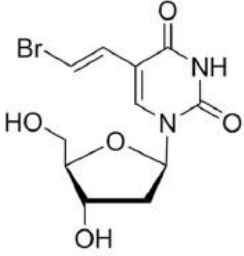
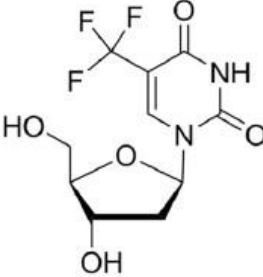
# **Anexos**

Anexo 1

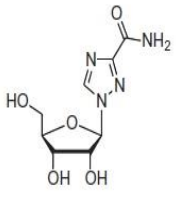
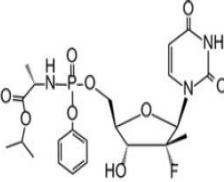
Nome	Ano aprovação FDA/EMA	Estrutura química	Mecanismo de ação	Indicações terapêuticas	Referências bibliográficas
Aciclovir	1980		<p>Para que o ACV exerça a sua função tem que ser trifosforilado dentro da célula hospedeira. O ACV_trifosfato, inibe a ação da DNA polimerase viral.</p>	<p>Tratamento contra a infecção por HSV-1, HSV-2 e VZV.</p>	<p>(De Clercq e Field, 2006; De Clercq e Li, 2016; James e Prichard, 2014; Bacon <i>et al.</i>, 2003; Pouplin <i>et al.</i>, 2011; Chaudhary e Verma, 2014; Whitley, 2012; Harris e Holmes, 2017; Rajan e Rivers, 2001).</p>
Valaciclovir	1995		<p>O VACV é rapidamente metabolizado em valina e ACV. O ACV é depois trifosforilado dentro da célula do hospedeiro infetado pelo vírus, sendo que esta inibe a DNA polimerase do HSV.</p>	<p>Tratamento contra a infecção por HSV-1, HSV-2 e VZV. Pode também ser usado para prevenir a infecção pelo CMV em crianças e pacientes</p>	<p>(Birkmann e Zimmermann, 2016; Bomgaars <i>et al.</i>, 2008; De Clercq e Li, 2016; European Medicines Agency, 2010; Kang <i>et al.</i>, 2011; Martens <i>et al.</i>, 2009; Piret e Boivin, 2011; Polansky <i>et al.</i>, 2016; Razonable,</p>

				imunodeprimidos.	2011; Vadlapudi <i>et al.</i> , 2013).
<b>Ganciclovir</b>	1989		<p>Requer uma trifosforilação para exercer atividade antiviral. A forma ativa (GCV-trifosfato) inibe a síntese do DNA viral, através da incorporação competitiva durante a síntese de DNA, levando à terminação desta cadeia.</p>	<p>Tratamento da retinite provocada pelo CMV. Tratamento de infecções oculares ulcerativas causadas pelo vírus herpes simplex.</p>	<p>(Chou e Hong, 2014; De Clercq e Field, 2006; De Clercq e Li, 2016; Ding <i>et al.</i>, 2014; Lautenschlager e Razonable, 2012; Mohlmann <i>et al.</i>, 2016; Paintsil e Cheng, 2009; Prichard e Whitley, 2014; Razonable, 2011; Sohrabi <i>et al.</i>, 2016; Swanson e Schleiss, 2013).</p>
<b>Valganciclovir</b>	2000		<p>Após a absorção, o VGC é hidrolisado em GCV, que como anteriormente mencionado, deve ser trifosforilado para que exerça a sua ação antiviral, inibindo a síntese do DNA viral.</p>	<p>Tratamento da retinite provocada pelo CMV.</p>	<p>(De Clercq e Field, 2006; De Clercq e Li, 2016; Einsele <i>et al.</i>, 2006; Fila <i>et al.</i>, 2015; Kim <i>et al.</i>, 2015; Razonable, 2011; Toth <i>et al.</i>, 2015; Vadlapudi <i>et al.</i>, 2012).</p>

<p><b>Penciclovir</b></p>	<p>1996</p>		<p>A forma ativa do agente antiviral, penciclovir-trifosfato, resulta na inibição seletiva da DNA polimerase viral.</p>	<p>Tratamento do herpes labial provocado pelo HSV-1.</p>	<p>(Bacon <i>et al.</i>, 2003; Birkmann e Zimmermann, 2016; De Clercq e Li, 2016; Infarmed, 2008; Morfin e Thouvenot, 2003; Saez-Llorens <i>et al.</i>, 2009).</p>
<p><b>Famciclovir</b></p>	<p>1994</p>		<p>O famciclovir é absorvido e rapidamente convertido no seu metabolito ativo, o penciclovir-trifosfato. Este inibe a DNA polimerase viral, parando assim a replicação do vírus.</p>	<p>Tratamento da infecção por herpes zoster e herpes labial, tratamento de infecções por HSV e herpes zoster em doentes imunodeprimidos e também na terapêutica contra o VZV.</p>	<p>(De Clercq e Li, 2016; Faro, 1998; Gopal <i>et al.</i>, 2013; Infarmed, 2007; James e Prichard, 2014; Kriesel <i>et al.</i>, 2005; Rajan e Rivers, 2001; Razonable, 2011; Saez-Llorens <i>et al.</i>, 2009).</p>
<p><b>Vidarabina</b></p>	<p>1976</p>		<p>Não se sabe ainda o mecanismo exato, têm sido propostos múltiplos mecanismos.</p>	<p>Tratamento da queratite herpética e da encefalite provocada pelo HSV-1.</p>	<p>(Buchanan e Hess, 1980; De Clercq e Li, 2016; Miwa <i>et al.</i>, 2005; Painsil e Cheng, 2009; Patoulias <i>et al.</i>, 2017; Razonable,</p>

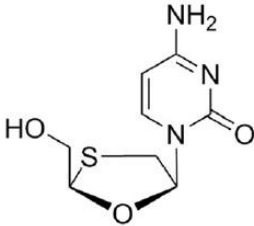
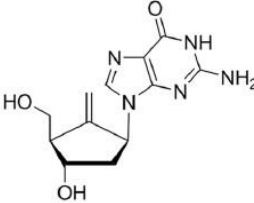
					2011; Whitley <i>et al.</i> , 1980b)
<b>Brivudina</b>	1976		A brivudina tem que ser convertida em brivudina-trifosfato. Esta forma ativa compete com o substrato natural pela ligação ao local ativo da DNA polimerase viral.	Tratamento da infecção por VZV e por HSV-1. Pode também ser um antiviral útil em casos selecionados de EBV com sintomas neurológicos.	(De Clercq, 2004; De Clercq e Field, 2006; De Clercq e Li, 2016; Infarmed, 2010; Lahmer <i>et al.</i> , 2010; Mottu <i>et al.</i> , 2009).
<b>Trifluridina</b>	1980		Este antiviral é fosforilado pela timidina cinase, formando a trifluridina-monofosfato, que por sua vez inibe a timidilato sintetase. Após a posterior fosforilação a trifluridina-trifosfato, este composto inibe competitivamente a incorporação do trifosfato de timidina na cadeia de DNA viral nascente.	Tratamento de queratoconjuntivites e queratites epiteliais recidivantes provocadas pelo HSV-1, e em infecções virais herpéticas resistentes à vidarabina.	(Carmine <i>et al.</i> , 1982; De Clercq e Li, 2016; Infarmed, 2006; Paintsil e Cheng, 2009; Pavan-Langston e Nelson, 1979).

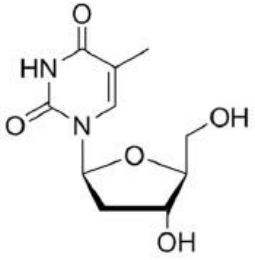
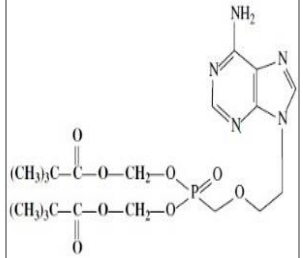
## Anexo 2

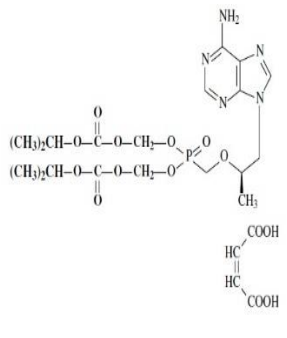
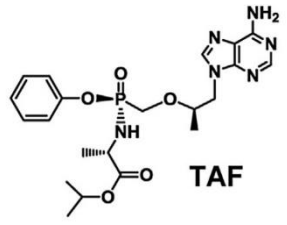
Nome	Ano aprovação FDA/EMA	Estrutura química	Mecanismo de ação	Indicações terapêuticas	Referências bibliográficas
<b>Ribavirina</b>	1999		<p>Não se sabe ainda o mecanismo exato, têm sido propostos múltiplos mecanismos.</p>	<p>Tratamento da infecção crônica por HCV.</p>	<p>(Gish, 2006; Wade <i>et al.</i>, 2006; Kimpen, 2002; Sepulveda <i>et al.</i>, 2008; Van Voris e Newell, 1992; Te <i>et al.</i>, 2007; Knowles <i>et al.</i>, 2003; Feld <i>et al.</i>, 2017; Lau <i>et al.</i>, 2002; Werner <i>et al.</i>, 2014; Liu <i>et al.</i>, 2014; Lin <i>et al.</i>, 2004; Marinho e Barreira, 2013; De Clercq e Li, 2016).</p>
<b>Sofosbuvir</b>	<p>FDA: 2013</p> <p>EMA: 2014</p>		<p>O sofosbuvir é um pró-fármaco, sendo que para exercer a sua ação tem que ser trifosforilado dentro do hepatócito. Esta bloqueia a ação da proteína viral NS5B, que é essencial para a</p>	<p>Tratamento da infecção por HCV, nos genótipos 1 a 6.</p>	<p>(Bhatia <i>et al.</i>, 2014; Mcquaid <i>et al.</i>, 2015; Murakami <i>et al.</i>, 2010; Dean, 2012; Louie <i>et al.</i>, 2017; Geddawy <i>et al.</i>, 2017; Gao e Ju, 2017; Gentile <i>et al.</i>, 2013; Feld <i>et al.</i>, 2015; Foster <i>et al.</i>, 2015; European</p>

			replicação do vírus.		Medicines Agency, 2017a; European Medicines Agency, 2014; Mir <i>et al.</i> , 2017).
--	--	--	----------------------	--	--

### Anexo 3

Nome	Ano aprovação FDA/EMA	Estrutura química	Mecanismo de ação	Indicações terapêuticas	Referências bibliográficas
<b>Lamivudina</b>	1998		<p>A lamivudina tem que ser trifosforilada para que possa ação, inibindo assim a replicação do vírus ao competir com a supressão da transcriptase reversa e terminando a extensão da cadeia de DNA.</p>	<p>Pode ser usada em monoterapia no tratamento da infecção por HBV em adultos e crianças a partir dos 2 anos, ou associada a outros agentes antirretrovirais no tratamento do HIV.</p>	<p>(Kayaaslan e Guner, 2017; Palumbo, 2008; Fontana, 2009; De Clercq e Li, 2016; Razonable, 2011; Jiang e Yan, 2010; Lai <i>et al.</i>, 1998).</p>
<b>Entecavir</b>	<p>FDA: 2005</p> <p>EMA: 2006</p>		<p>Dentro do hepatócito, o entecavir é rapidamente fosforilado na sua forma ativa (5'-trifosfato), inibindo a enzima DNA polimerase/transcriptase</p>	<p>Tratamento das infecções crônicas pelo HBV.</p>	<p>(Jiang e Yan, 2010; Matthews, 2006; De Clercq e Li, 2016; Razonable, 2011; Scott e Keating, 2009; Kayaaslan e Guner, 2017; Ayoub e Keeffe, 2008; Fontana,</p>

			reversa do HBV.		2009; Kayaaslan <i>et al.</i> , 2017).
<b>Telbivudina</b>	FDA: 2006  EMA: 2007		A telbivudina requer uma biotransformação no hepatócito na sua forma trifosforilada, sendo esta a sua forma ativa. Neste processo, a incorporação da telbivudina no DNA viral vai fazer com que o alongamento desta cadeia de DNA termine, parando assim a síntese do DNA viral.	Tratamento das infeções crónicas pelo HBV.	(Kayaaslan e Guner, 2017; De Clercq e Li, 2016; Zhao <i>et al.</i> , 2010; Zhou <i>et al.</i> , 2009; Kim <i>et al.</i> , 2006; Razonable, 2011; Koumbi, 2015).
<b>Adefovir dipivoxil</b>	FDA: 2002  EMA: 2003		In vivo, o Adefovir dipivoxil é convertido no seu composto original, o adefovir, que é convertido através de duas reações de fosforilação em adefovir difosfato, o metabolito ativo intracelularmente que inibe a	Tratamento das infeções crónicas pelo HBV.	(Tillmann, 2007; Komatsu <i>et al.</i> , 2017; Fontana, 2009; Leemans <i>et al.</i> , 2007; De Clercq <i>et al.</i> , 2010; De Clercq e Field, 2006; Van Bommel e Berg, 2014; Xu e Chen, 2006; Younger <i>et al.</i> , 2004; Ayoub e Keeffe, 2008; Buster e Janssen, 2006; Tacke e

			polimerase do HBV.		Kroy, 2016; Kayaaslan e Guner, 2017; Jiang e Yan, 2010).
<b>Tenofovir disoproxil</b>	Tratamento contra o HIV: 2001  Tratamento contra o HBV: 2008	 <p>The image shows the chemical structure of Tenofovir disoproxil. It consists of a central pyrimidopyrimidin-2-amine ring system. This ring is connected via a methylene group to a phosphorus atom. The phosphorus atom is part of a diphosphate group, where it is also bonded to another oxygen atom that is part of a second phosphate group. The second phosphate group is further bonded to a propanoic acid chain. The structure is labeled with 'TDF' and 'CH<sub>3</sub>'.</p>	In <i>vivo</i> , o TDF é convertido no seu composto original, o TNF, que é depois convertido no seu composto ativo, o Tenofovir-difosfato. Este vai depois inibir diretamente a polimerase viral por ligação direta ao DNA.	Tratamento contra a infeção por HIV e tratamento contra a infeção por HBV em adultos e crianças a partir dos 12 anos.	(Komatsu <i>et al.</i> , 2017; Tawada <i>et al.</i> , 2015; De Clercq <i>et al.</i> , 2010; De Clercq e Field, 2006; Kayaaslan e Guner, 2017; Jiang e Yan, 2010; Marinaki <i>et al.</i> , 2017; Ayoub e Keeffe, 2011; Xi e Xia, 2015; Tacke e Kroy, 2016).
<b>Tenofovir alafenamida</b>	FDA: 2016  EMA: 2017	 <p>The image shows the chemical structure of Tenofovir alafenamida (TAF). It features a central pyrimidopyrimidin-2-amine ring system. This ring is connected via a methylene group to a phosphorus atom. The phosphorus atom is part of a phosphoramidate group, where it is also bonded to a nitrogen atom that is part of an alafenamide moiety. The alafenamide moiety consists of a propanoic acid chain with a methyl group and a phenyl ring. The structure is labeled with 'TAF'.</p>	In <i>vivo</i> , o TAF é convertido no seu composto original, o TNF, que é depois convertido no seu composto ativo, o Tenofovir-difosfato. Este vai depois inibir diretamente a polimerase viral por ligação direta ao DNA.	Tratamento da infeção crónica por HBV em adultos e crianças a partir dos 12 anos.	(Aloy <i>et al.</i> , 2016; Ray <i>et al.</i> , 2016; European Medicines Agency, 2017b; Food and Drug Administration, 2017; Funderburg <i>et al.</i> , 2016).

