

**Joana Catarina Rodrigues Batista**

# **Mecanismos de Acção de Substâncias Antivirais**



**Universidade Fernando Pessoa,  
Faculdade Ciências da Saúde.**

**Porto 2011**



**Joana Catarina Rodrigues Batista**

# **Mecanismos de Acção de Substâncias Antivirais**



**Universidade Fernando Pessoa,**

**Faculdade Ciências da Saúde.**

**Porto 2011**

# Mecanismos de Acção de Substâncias Antivirais

**Autor:** Joana Catarina Rodrigues Batista

---

**Orientador:** Prof. Doutor Ricardo Magalhães

---

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

## **Sumário**

A virologia desenvolveu-se consideravelmente através da caracterização de um número crescente de doenças humanas, animais e vegetais, causadas por vírus (Ferreira et al., 1998).

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios (só se multiplicam no interior das células do hospedeiro), sendo o seu genoma constituído por DNA ou RNA, nunca ambos (Ferreira et al., 1998).

Ao infectarem uma célula necessitam que esta possua receptores aos quais eles se ligam, bem como maquinaria celular activa, permitindo desta forma a montagem dos seus componentes (Wagner et al., 2004).

Este trabalho teve como objectivo investigar e alargar os conhecimentos existentes sobre o tema Mecanismos de Acção de Substâncias Antivirais.

O instrumento utilizado foi uma intensa pesquisa bibliográfica, recorrendo a artigos científicos com bastante credibilidade e base experimental comprovada.

Perante o aumento de várias patologias causadas por vírus, empresas farmacêuticas tiveram necessidade de lançar programas para encontrar químicos com actividade antiviral (Flint et al., 2009).

Os antivirais são utilizados no tratamento de doenças causadas por vírus. Inibem a replicação viral, actuando em diferentes fases da mesma (Clercq, 2008).

Hoje em dia, muitos dos antivirais existentes são contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e Herpes vírus (HSV). A falta de antivirais deve-se ao facto de este ser um processo demorado e caro, nem sempre a droga fica disponível a fim de ser administrada a tempo de ser útil (Flint et al., 2009).

## **Abstract**

Virology has developed considerably through the characterization of an increasing number of human diseases, animals and plants, caused by viruses (Ferreira et al., 1998).

Viruses are obligate intracellular parasites (only multiply inside the host cells), and its genome consists of DNA or RNA, never both (Ferreira et al., 1998).

Viruses need to infect a cell that has receptors to which they bind, as well as active cellular machinery, allowing this way the assembly of its components (Wagner et al., 2004).

This study aimed to investigate and extend existing knowledge on the subject Mechanisms of Action of Antiviral Substances.

The instrument used was an intensive literature research, using papers with enough credibility and proven trial basis.

With a visible increase of multiple diseases caused by viruses, pharmaceutical companies needed to launch programs to find chemicals with antiviral activity (Flint et al., 2009).

Antiviral are used to treat diseases caused by viruses. Those antiviral inhibit viral replication acting at its different stages (Clercq, 2008).

Nowadays, many antiviral fights the Human Immunodeficiency Virus (VIH) and herpes virus (HSV). The lack of antiviral drugs is due to the fact that this is a time consuming and expensive process and the drug is not always available to be given in time to be useful (Flint et al., 2009).

## **Agradecimentos**

Ao professor Ricardo Magalhães, meu orientador, pelo apoio e atenção que prestou na realização deste trabalho.

Aos meus pais que sempre me incentivaram a lutar na vida. Pelas pessoas extraordinárias que são. Pelo apoio, carinho e amizade que sempre transmitiram. Por tudo!

Ao meu irmão, Gonçalo, por todo o companheirismo e amizade.

À Branca, por ser a pessoa que é, por me ter acompanhado durante estes 5 anos, por estar sempre presente, pela sua disponibilidade. Mas sobretudo pela sua amizade!

Ao Gustavo, por todo o amor, carinho, apoio e por alegrar a minha vida.

À minha avó, Celeste, pelo carinho que sempre transmitiu.

À Teresa, minha cunhada, por todo o apoio.

À minha família, por todo o apoio.

Um agradecimento também à Andreia, Dona Helena e Senhor António pelo apoio prestado.

## Índice:

	<b>Página</b>
<b>Capítulo I - Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>Capítulo II – Enquadramento Teórico</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Vírus</b> .....	<b>3</b>
i. Estrutura dos vírus .....	4
ii. Classificação dos vírus.....	6
iii. Replicação dos vírus .....	8
iv. Poder infeccioso.....	10
v. Mutação de vírus.....	11
<b>Capítulo III – Mecanismos de acção de substâncias antivirais</b> .....	<b>12</b>
<b>1. Perspectiva histórica dos antivirais</b> .....	<b>12</b>
<b>2. Substâncias antivirais</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Antivíricos para o tratamento do herpes vírus</b> .....	<b>14</b>
i. Aciclovir .....	15
ii. Valaciclovir.....	16
iii. Brivudina.....	17
iv. Ganciclovir.....	18
v. Valganciclovir.....	19

vi.	Cidofovir .....	20
vii.	Penciclovir .....	21
viii.	Fanciclovir .....	22
ix.	Vidarabina.....	23
x.	Trifluridina.....	24
xi.	Foscarnet.....	25
4.	Antivíricos para o tratamento da hepatite C .....	26
i.	Ribavirina.....	27
5.	Antivíricos para o tratamento da hepatite B .....	28
i.	Lamivudina .....	29
ii.	Adefovir Dipivoxil.....	30
iii.	Tenofovir Disoproxil Fumarato .....	30
iv.	Entecavir .....	31
v.	Telbivudina .....	31
6.	Antivíricos para o tratamento da Influenza A e B .....	32
i.	Amantadina .....	34
ii.	Rimantadina .....	35
iii.	Oseltamivir.....	36

<b>iv.</b>	Zanamivir .....	37
<b>7.</b>	Antivíricos para o tratamento da Imunodeficiência humana (VIH) .....	38
<b>7.1</b>	Análogos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NRTIs).....	41
<b>i.</b>	Zidovudina (AZT).....	41
<b>ii.</b>	Estavudina (d4T).....	42
<b>iii.</b>	Abacavir (ABC) .....	43
<b>iv.</b>	Emtricitabina (FTC).....	44
<b>v.</b>	Didanosina (ddI) .....	45
<b>7.2</b>	Análogos Não-Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTIs) .....	46
<b>i.</b>	Efavirenz .....	46
<b>ii.</b>	Delavirdina.....	47
<b>iii.</b>	Nevirapina.....	48
<b>7.3</b>	Inibidores da Protease (PIs) .....	49
<b>i.</b>	Lopinavir.....	50
<b>ii.</b>	Darunavir .....	51
<b>iii.</b>	Tipranavir (TPV) .....	52
<b>7.4</b>	Inibidores da fusão entre o VIH e a célula .....	52
<b>i.</b>	Enfuvirtide (T-20).....	53

7.5	Inibidores da Integrase (IN) .....	53
i.	Raltegravir.....	53
7.6	Inibidores da entrada.....	54
i.	Maraviroc .....	55
8.	Outros fármacos com actividade antivírica .....	56
i.	Interferões .....	56
9.	Resistência antiviral .....	57
10.	O futuro da terapia antiviral .....	58
<b>Capítulo IV – Conclusão .....</b>		<b>60</b>
<b>Capítulo V – Referências Bibliográficas.....</b>		<b>61</b>
<b>Anexos.....</b>		<b>79</b>

## **Índice de Abreviaturas**

**ABC** – Abacavir

**ADH** – Álcool Desidrogenase

**AIDS** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**ALT** – Alanina Aminotransferase

**AVEMs** – Moléculas Efectoras Antivirais

**AZT** – Zidovudina

**CBV-TP** – Trifosfato de Carbovir

**Cmax** – Concentração Máxima Plasmática

**CMV** – Citomegalovírus

**d4T** – Estavudina

**ddI** – Didanosina

**dGTP** – Desoxiguanosina-5-trifosfato

**FDA** – Food and Drug Administration

**FTC** – Emtricitabina

**GT** – Glucuronil Transferase

**GTP** – Guanosina Trifosfato

**H1N1** – Gripe Espanhola

**H2N2** – Gripe Asiática

**H3N2** – Gripe de Hong Kong

**HA** – Hemaglutinina

**HAART** - Terapia Antiretroviral

**HCC** – Carcinoma Hepatocelular

**HPV** – Vírus do Papiloma Humano

**HSR** – Reacção de Hipersensibilidade

**HSV** – Herpes Vírus

**HSV-1** – Herpes Vírus 1

**HSV-2** – Herpes Vírus 2

**HSV-3** – Herpes Vírus 3

**HSV-4** – Vírus Epstein Barr

**HSV-5** – Citomegalovírus

**HSV-6** – Herpes Vírus 6

**HSV-7** – Herpes Vírus 7

**HSV-8** – Sarcoma de Kaposi

**IFN** – Interferão

**IMPDH** – Desidrogenase do Monofosfato de Inosina

**IN** – Inibidores da Integrase

**LCR** – Líquido Cefalorraquidiano

**NA** – Neuraminidase

**NDP** – Difosfato Nucleosídeo

**NNRTIs** – Análogos Não-Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa

**NRTIs** – Análogos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa

**NRTITP** – Anabolito Trifosfato Intracelular

**NVP** – Nevirapina

**PIs** – Inibidores da Protease

**RT** – Transcriptase Reversa

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SOC** – Tratamento Padrão de Atendimento

**T-20** – Enfuvirtide

**T<sub>1/2</sub>** – Tempo de Semi-Vida

**TK** – Timidina Cinase Viral

**T<sub>max</sub>** – Tempo de Concentração Máxima

**TPV** – Tipranavir

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

**VZV – Vírus Varicela Zoster**

## Índice de Figuras

	<b>Página</b>
Figura 1: Estrutura de um Vírus (1 – ácido nucleico, 2 – cápside, 3 – nucleocápside, 4 – capsómeros, 5 – invólucro, 6 – glicoproteínas) (Territorioscuola, 2010).....	6
Figura 2: Estrutura/Classificação dos Vírus (Virologytutorials, 2002). .....	6
Figura 3: Classificação dos vírus segundo Baltimore (Flint et al., 2009). .....	7
Figura 4: Replicação viral (MicrobiologyBytes, 2009).....	9
Figura 5: Molécula Aciclovir .....	15
Figura 6: Molécula Valaciclovir.....	17
Figura 7: Molécula Brivudina.....	17
Figura 8: Molécula Ganciclovir.....	18
Figura 9: Molécula Valganciclovir.....	20
Figura 10: Molécula Cidofovir .....	20
Figura 11: Molécula Penciclovir. ....	21
Figura 12: Molécula Fanciclovir .....	22
Figura 13: Molécula Vidarabina.....	24
Figura 14: Hidrólise enzimática da vidarabina para o seu análogo de hipoxantina (Shen et al., 2009). .....	24
Figura 15: Molécula Trifluridina.....	25

Figura 16: Molécula Foscarnet .....	25
Figura 17 : Progresso de infecção por HCV (Uprichard, 2010).....	26
Figura 18: Molécula Ribavirina.....	27
Figura 19: Molécula Lamivudina .....	29
Figura 20: Molécula Adefovir Dipivoxil.....	30
Figura 21: Molécula Tenofovir Disoproxil Fumarato .....	31
Figura 22: Molécula Entecavir .....	31
Figura 23: Molécula Telbivudina .....	32
Figura 24: Molécula Amantadina .....	34
Figura 25: Molécula Rimantadina .....	35
Figura 26: Molécula Oseltamivir.....	36
Figura 27: Molécula Zanamivir.....	37
Figura 28: Etapas Importantes na Replicação do HIV (Flint et al., 2009). .....	40
Figura 29: Molécula Zidovudina .....	41
Figura 30: Molécula Estavudina.....	42
Figura 31: Abacavir .....	43
Figura 32: Molécula Emtricitabina.....	44
Figura 33: Molécula Didanosina .....	45

Figura 34: Molécula Efavirenz .....	47
Figura 35: Molécula Delavirdina.....	48
Figura 36: Molécula Nevirapina.....	49
Figura 37: Molécula Lopinavir.....	50
Figura 38: Molécula Darunavir .....	51
Figura 39: Molécula Tipranavir.....	52
Figura 40: Molécula Raltegravir.....	54
Figura 41: Molécula Maraviroc .....	55

## Índice de Tabelas

	<b>Página</b>
Tabela 1: Principais Substâncias Antivirais .....	38
Tabela 2: Implicações da resistência viral (Adaptado de: Griffiths, 2009).....	57

## Capítulo I – Introdução

Os vírus surgiram com o reconhecimento da existência de agentes patogénicos capazes de passar através de filtros que retinham bactérias, sendo portanto organismos mais pequenos que estas (Flint et al., 2009).

Nos primeiros 30 anos do século XX a virologia expandiu-se consideravelmente através da caracterização de um número crescente de doenças humanas, animais e vegetais, causadas por vírus. Ivanoski atribui duas das características essenciais dos vírus, a sua dimensão submicroscópica e a sua infecciosidade (Ferreira et al., 1998).

A descoberta do microscópio electrónico em 1930 veio revolucionar a virologia, confirmando a dimensão submicroscópica dos vírus, permitindo assim a primeira classificação racional de vírus (Flint et al., 2009).

Salvador Luria (1978), definiu vírus como sendo: *“entidades potencialmente patogénicas cujos genomas são ácidos nucleicos que se replicam no interior de células vivas, usando maquinaria sintética celular, e que causam a síntese de partículas que podem transferir o genoma para outras células”*.

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios cujo genoma viral é composto por DNA ou RNA. São constituídos por uma cápside (“cobertura exterior de proteínas”), composta por subunidades, os capsómeros. As suas principais funções assentam em proteger o ácido nucleico das condições ambientais adversas e ligação às células do hospedeiro. Alguns vírus ainda possuem um invólucro, constituído por proteínas mas principalmente por fosfolípidos (uma vez que estes invólucros derivam da membrana citoplasmática da célula hospedeira), com um importante papel no ciclo celular, nomeadamente na ligação e fusão nas células (Ferreira et al., 1998).

Para que um vírus consiga infectar uma célula e replicar-se é necessário que a célula possua receptores aos quais o vírus se liga, e maquinaria celular necessária e activa, que permita a síntese e montagem dos seus componentes (Wagner et al., 2004).

A replicação vírica assenta em várias etapas. Numa primeira fase há reconhecimento da célula alvo e ligação do vírus à célula por adsorção. De seguida há a penetração do

vírus, perda da cápside do vírus (uncoating), síntese de macromoléculas, montagem do vírus (ligação do invólucro viral) e por fim a libertação do vírus (Wagner et al., 2004).

Na profilaxia de doenças causadas por vírus são utilizadas substâncias antivirais. Actuam em diferentes fases da replicação vírica, tendo como principal objectivo a inibição da replicação (Clercq, 2008).

A incidência de variadas patologias causadas por vírus, levaram as empresas farmacêuticas a lançarem programas para encontrar químicos com actividade antiviral. Moléculas promissoras foram modificadas sistematicamente por químicos medicinais a fim de reduzir a toxicidade, aumentar a biodisponibilidade, solubilidade e melhorar as propriedades farmacocinéticas (Flint et al., 2009).

Nos últimos 50 anos foram realizadas várias pesquisas em substâncias antivirais, muitas delas contra VIH e HSV, apesar de serem bastante potentes e seguras é um processo demorado e caro. A falta de sucesso deve-se muitas vezes ao facto de os compostos antivirais interferirem não só com o crescimento de vírus bem como afectarem negativamente a célula hospedeira, uma vez que cada etapa do ciclo viral envolve funções celulares (Flint et al., 2009).

A principal razão que leva à falta de desenvolvimento e comercialização de medicamentos antivirais deve-se ao facto de ser um processo que exige tempo, muitas vezes o fármaco não fica disponível a fim de ser prescrito e administrado a tempo de ser útil (Flint et al., 2009).

## Capítulo II – Enquadramento Teórico

### 1. Vírus

A virologia surgiu no final do século XIX, com o reconhecimento da existência de agentes patogénicos capazes de passar através de filtros que retinham bactérias, sendo portanto organismos mais pequenos que estas (Flint et al., 2009).

Em 1892, Dimitrii Ivanosky descreveu a doença do mosaico do tabaco. Observou que o agente causador da doença do mosaico do tabaco não era retido pelos filtros de porcelana usados naquela altura para remover bactérias dos extractos e das culturas. Extractos infectados da planta do tabaco diluídos em soluções estéreis não produziram agentes infecciosos adicionais, até que introduziram folhas de plantas saudáveis que subsequentemente desenvolveram a doença do mosaico do tabaco (Flint et al., 2009).

Através de Ivanosky foram atribuídas duas das características essenciais dos vírus, a sua dimensão submicroscópica, apresentando capacidade de atravessar os filtros que geralmente retêm bactérias e a sua infecciosidade (Ferreira et al., 1998).

Seis anos mais tarde, Martinus Beijerinck denominou o agente submicroscópico responsável pela doença do mosaico do tabaco como *contagium vivum fluidum* para enfatizar a sua natureza infecciosa, reprodução distinta e propriedades físicas. Através de Beijerinck foram atribuídas mais duas das características fundamentais dos vírus, capacidade de replicação e a dependência de tecido vivo para a sua infecciosidade (Flint et al., 2009).

A descoberta do microscópio electrónico em 1930 veio revolucionar a virologia, confirmando a sua dimensão submicroscópica (as suas dimensões vão desde os 20 nm dos parvovírus até aos 600 nm dos Mimi vírus), permitindo assim a primeira classificação racional de vírus (Flint et al., 2009).

A bioquímica viral surge na década de 30 a 50 do século passado, com a demonstração que os vírus são constituídos por ácido nucleico portador de informação genética sob a forma de DNA ou RNA, nunca ambos, envolto numa cápside proteica. A ligação do

virião (partícula viral) à célula tem como consequência a interacção específica entre a molécula da superfície celular, o receptor, e uma proteína da superfície externa do virião (Flint et al., 2009).

A interacção do vírus com o organismo desencadeia diversas respostas agudas, crónicas ou latentes. A resposta aguda é uma resposta imunológica de inflamação que acontece em segundos ou minutos, a resposta crónica é mais longa, marcada por macrófagos e linfócitos e a latente é uma resposta que está oculta imunologicamente. A interacção do vírus com o sistema imunológico resulta na activação de linfócitos específicos para as diversas proteínas do vírus com estímulo à produção de anticorpos sistémicos, resultando numa resposta imunológica, que pode eliminar ou não o vírus do organismo (Flint et al., 2009).

Salvador Luria (1978), define vírus como, “*entidades potencialmente patogénicas cujos genomas são ácidos nucleicos que se replicam no interior de células vivas, usando maquinaria sintética celular, e que causam a síntese de partículas que podem transferir o genoma para outras células*”.

Quanto aos vírus serem ou não organismos vivos, muitos investigadores consideram a capacidade de replicação e expressão da informação genética como critério de vida, ao contrário de muitos, pois os vírus não têm metabolismo, não produzem energia, não crescem e não se dividem, limitando-se a fornecer a informação genética que vai ser expressa pelo equipamento celular (Ferreira et al., 1998).

### **i. Estrutura dos vírus**

Intrinsecamente os viriões ou partículas virais são constituídos por uma zona central, o nucleóide, composto pelo ácido nucleico de DNA ou RNA, rodeado por um revestimento proteico, a cápside, constituída por capsómeros (combinações idênticas de proteínas virais). A cápside juntamente com o nucleóide forma a nucleocápside. Muitos viriões possuem também um invólucro, derivado da membrana celular. A figura 1 ilustra a estrutura de um vírus (Ferreira et al., 1998).

O ácido nucleico contém informação genética necessária à manutenção do vírus na célula infectada e sua replicação. O invólucro ou envelope desempenha um papel

importante no ciclo celular, nomeadamente na ligação e fusão das células. A cápside tem como principais funções: proteger o ácido nucleico das condições ambientais adversas e ligação às células do hospedeiro. Pode apresentar dos tipos de estrutura:

- **Icosaédrica:** possui simetria cúbica, o capsídeo tem a forma de polígono rectangular, sendo que nos vértices dos triângulos estão representados os capsómeros;
- **Helicoidal:** constituída muitas vezes por um invólucro, dando uma forma esférica (Ferreira et al., 1998).

A estrutura química dos vírus de maiores dimensões é muito complexa, o vírus Influenza, por exemplo, contém além da fracção proteica e do RNA, 4 a 6% de polissacarídeos como a galactose, manose, como componentes monómeros, 11% de fosfolípidos, entre os quais a cefalina, esfingomiéline e lecitina e 6% de colesterol (Wagner et al., 2004).

É provável que durante o tempo do ciclo viral, os componentes destes vírus estejam reunidos na periferia da célula hospedeira, a partir da qual, o virião obtém os constituintes lipídicos da sua própria membrana de revestimento (Wagner et al., 2004).

Os vírus ao serem parasitas intracelulares obrigatórios, necessitam de toda a estrutura bioquímica da célula hospedeira para direccionar a síntese proteica e o metabolismo dos açúcares. São extremamente diversificados em termos da complexidade genética e estrutural, têm diferentes formas, estrutura e dimensões. Existem vírus esféricos, outros em bastonete, outros em filamento flexível e outros ainda em forma de bala. A figura 2 mostra as diferentes estruturas dos vírus. Alguns possuem genomas RNA codificando pouco genes e outros possuem genomas DNA, codificando até 200 genes. Apresentam uma grande diversidade na sua capacidade de infectar, persistir e produzir doença no seu hospedeiro (Wagner et al., 2004).

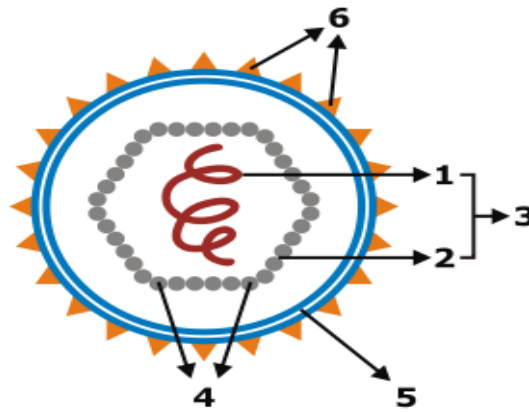


Figura 1: Estrutura de um Vírus (1 – ácido nucleico, 2 – capsídeo, 3 – nucleocápside, 4 – capsômeros, 5 – invólucro, 6 – glicoproteínas) (Territorioscuola, 2010).

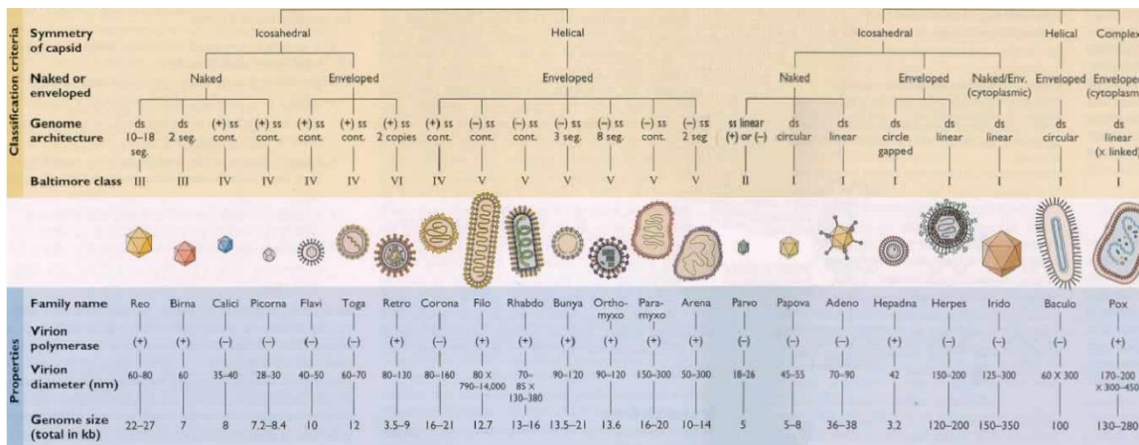


Figura 2: Estrutura/Classificação dos Vírus (Virologytutorials, 2002).

## ii. Classificação dos vírus

Durante muitos anos os vírus foram classificados apenas em grupos e tipos. Johnson sugeriu que seria difícil dar um nome descritivo para todos os vírus que existiam. Propôs uma nomenclatura baseada no número exemplificativo do ano da descoberta. Já Smith, propôs a latinização do sistema de Johnson, ou seja, os vírus passavam a ser denominados pelo nome seguida da palavra vírus. Além destas nomenclaturas foram sugeridas muitas outras, mas nenhuma conseguiu aceitação geral, estando ainda hoje, a taxonomia dos vírus num verdadeiro caos. Em âmbito internacional, com vista a padronizar a nomenclatura e a classificação dos vírus, o Comitê Provisório de Nomenclatura de vírus (P.C.N.V.) da Associação Internacional das Sociedades

Microbiológicas (1965), recomendou a adopção provisória do sistema de classificação de Lwoff, Robert Horne e Paul Tornier (L.H.T.), por ser no momento, aparentemente o mais adequado (Ferreira et al., 1998).

O sistema L.H.T. foi proposto em 1962, um dos mais importantes princípios deste sistema é que, os vírus devem ser agrupados de acordo com as suas propriedades partilhadas em vez das propriedades das células ou organismos que eles infectam, o segundo princípio foi focado no genoma do ácido nucleico como primeiro critério de classificação (Ferreira et al., 1998).

Baltimore (1971), focou a relação obrigatória entre o genoma viral e o mRNA, descreve os caminhos para a formação do mRNA que deve ser seguido por vírus com genomas de DNA ou RNA. Segundo esta classificação, uma fita de DNA é equivalente a uma sequência designada de fita (+). O DNA e RNA complementar de fitas (+) são designadas fitas (-) (Baltimore, 1971) (Figura 3).

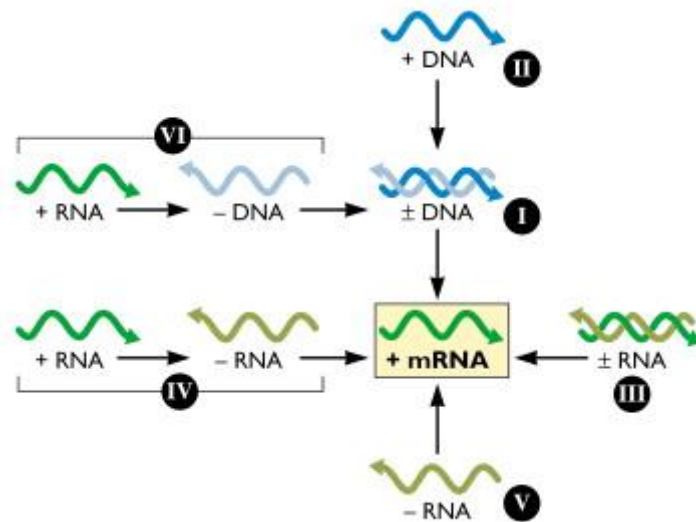


Figura 3: Classificação dos vírus segundo Baltimore (Flint et al., 2009).

**Grupo I:** Vírus de DNA de banda dupla (+/-) (Adenovírus, herpes vírus, Poxvírus, etc.)

**Grupo II:** Vírus de DNA de banda simples (+) (Parvovírus)

**Grupo III:** Vírus de RNA de banda dupla (+/-) (Reovírus)

**Grupo IV:** Vírus de RNA de banda simples (+) → (-) (Picornavírus)

**Grupo V:** Vírus de RNA de banda simples (-) (Ortomixovírus, etc.)

**Grupo VI:** Vírus de RNA de banda simples (+) com DNA intermediário na formação de proteínas.

O Comité Internacional de Taxonomia dos Vírus (ICTV), determinou que os vírus podem ser classificados segundo o tipo de ácido nucleico, simetria da cápside, presença ou ausência de invólucro viral, tamanho e sensibilidade a substâncias químicas. Já quanto ao seu genoma, podem ser classificados por ter fita simples ou dupla, linear ou circular, de polaridade positiva ou negativa (Flint et al., 2009).

### **iii. Replicação dos vírus**

Os vírus não se desenvolvem através da divisão celular, usam a maquinaria e o metabolismo da célula hospedeira para produzir múltiplas cópias de si mesmo, daí serem parasitas intracelulares obrigatórios (Ferreira et al., 1998).

Os vírus podem causar efeitos degenerativos dentro de uma célula, sem causar a sua morte, ou seja, podem causar efeitos citopáticos (alterações degenerativas nas células). A figura 4 ilustra o ciclo viral (Ferreira et al., 1998).

O ciclo de vida dos vírus é muito diferente entre espécies, mas existem cinco etapas básicas do ciclo de vida dos vírus:

- **Adsorção:** processo altamente selectivo em que os componentes superficiais da célula bacteriana revelam a presença de co-factores específicos à entrada do vírus na célula;
- **Penetração:** pode ocorrer através de três processos, translocação, fusão e endocitose;

- **Uncoating:** corresponde à descapsidação, processo em que a cápside viral é removida, libertando desta forma o ácido nucleico. Pode ocorrer no citoplasma ou junto ao núcleo, como é o caso do herpes vírus;
- **Fase sintética:** nesta fase ocorre a replicação do genoma viral, bem como a síntese de todas as proteínas virais, enzimáticas, reguladoras ou estruturais. Em muitos vírus esta fase é bastante simples, noutros, como nos vírus de RNA é necessário ocorrer a síntese de enzimas virais para replicarem ou transcreverem o RNA viral;
- **Montagem e extrusão:** componentes do virião recém-sintetizados são “montados” como partículas. Vírus de RNA de polaridade (-) e retrovírus são dirigidos para a periferia da célula onde lhes são inseridas proteínas virais. Posteriormente ocorre a montagem das partículas, aquisição de invólucro e saída da célula por gemulação (Ferreira et al., 1998) (Figura 4).

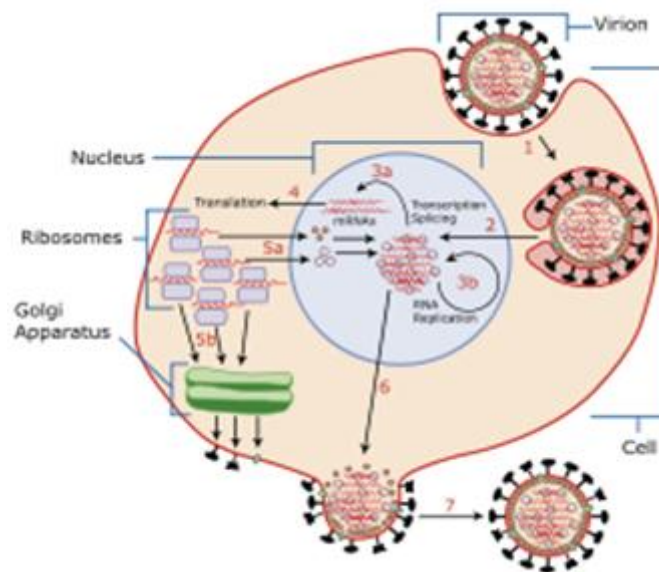


Figura 4: Replicação viral (MicrobiologyBytes, 2009).

#### **iv. Poder infeccioso**

Os vírus são extremamente patogénicos, mesmo em doses baixas. Verificou-se, segundo alguns estudos realizados, que é possível transmitir a hepatite por inoculação com menos de 0,1 ml de soro infectado (Wagner et al., 2004).

Quando se inoculam células com determinados vírus, estes podem torna-las resistentes a novas infecções durante algum tempo. As diversas causas que se podem atribuir ao efeito de transferência são inúmeras, os vírus dotados de actividade enzimática poderão destruir ou ocupar todas as áreas respectivas da célula hospedeira e impedir assim o acesso a um segundo vírus, podendo neste caso o vírus interferente dominar no interior da célula, os sistemas enzimáticos e a síntese do ácido nucleico, não deixando disponível qualquer processo metabólico para o segundo vírus (Wagner et al., 2004).

É igualmente possível que esteja bloqueado o mecanismo pelo qual o vírus se liberta da célula, o que impede a invasão pelo segundo vírus. Ou seja, se a célula hospedeira está ocupada por um vírus interferente, acontece que um segundo vírus não consegue instalar-se nela (Wagner et al., 2004).

O mecanismo de interferência dos vírus tornou-se mais claro em 1957, desde que Isaacs e Linderman mostraram que as células portadoras de vírus libertam uma substância solúvel a qual deram o nome de “*Interferon*”. As suas primeiras observações revelaram que o vírus Influenza, inactivado pelo calor ou pela luz ultravioleta, estimula a libertação do Interferão em quantidades consideráveis pelas células proliferantes da membrana. O Interferão (IFN) estimula a inibição da replicação viral, activa os mecanismos antivirais nas células vizinhas tornando-as resistentes à infecção. Os Interferões activam inúmeros genes, inclusive dois com actividade antiviral directa: uma (i) proteína cinase de 67kDa que inibe a fosforilação de IF-2 e bloqueia a tradução de proteínas e uma (ii) 2’5’-oligoadenilato sintetase que activa uma endonuclease envolvida na degradação do RNA viral. Outros mecanismos antivirais existem com uma acção mais específica. O gene Mx, por exemplo, inibe a transcrição primária dos genes do vírus da Influenza, mas não possui efeito nenhum contra outros vírus. No caso do ser humano, existem três tipos de Interferão, o  $\alpha$  (produzido sobretudo por leucócitos) o  $\beta$  (produzido predominantemente por fibroblastos) e o  $\gamma$  (produzido por linfócitos T, TH<sub>2</sub>,

CD8<sup>+</sup> e células natural killer (NK), favorece a eficiência das respostas imunes adaptativas por estimular o aumento de expressão de moléculas de classes I e II do MHC, além de ser um potente activador de macrófagos e células NK). Os interferões  $\alpha$  e  $\beta$  são do tipo I, possuem actividade antivirica e antiproliferativa, o do tipo II é um potente imunomodulador (Jacob, 2006).

#### **v. Mutação dos vírus**

Embora alguns vírus animais, como o vírus da papeira e sarampo sejam estáveis durante anos, outros como o vírus Influenza A e o vírus do VIH, revelam extrema variabilidade com marcada tendência para a variação de alguns dos seus caracteres mais externos. Numa população proliferante destes vírus, ocorrem constantes mutações, observa-se continuamente um processo activo de selecção e sobrevivência, o qual determina os caracteres do vírus dominante. Existem inúmeras experiências que demonstram o aparecimento de novas formas de vírus, como resultado deste processo. Os agentes mutantes podem diferir da estirpe original em muitos aspectos, no aumento de velocidade de reprodução, na alteração dos caracteres hemaglutinantes, no aumento e diminuição do poder antigénico, ou modificação da estrutura antigénica (Wagner et al., 2004).

## **Capítulo III – Mecanismos de acção de substâncias antivirais**

### **1. Perspectiva histórica dos antivirais**

O primeiro esforço em grande escala para encontrar compostos antivirais começou no início da década de 50, focou-se nos inibidores da replicação do vírus da varíola. Nesta altura, a virologia ainda estava na sua infância enquanto a varíola era um flagelo a nível mundial (Enquist, 2009).

Entre 1960 e 1970, expandiram os seus esforços devido ao conhecimento aumentado e compreensão da etiologia viral de doenças comuns, assim como o seu progresso assinalável na descoberta de antibióticos para infecções bacterianas. Fizeram-se programas de rastreio em grande escala para encontrar químicos com actividade antiviral. Apesar de muito esforço houve relativamente pouco sucesso, uma notável excepção foi a amantadina, aprovada no final dos anos 60 para o tratamento das infecções do vírus Influenza A. Estes programas de descoberta de antivirais foram chamados de “blind screening”, porque químicos e misturas de produtos naturais aleatórios foram testados para a sua capacidade de bloquear a replicação de uma variedade de vírus em sistemas de culturas celulares. Moléculas promissoras foram modificadas sistematicamente por químicos medicinais para reduzir a toxicidade, aumentar a solubilidade e biodisponibilidade ou aumentar o tempo de semi-vida biológico. Como consequência, centenas se não mesmo milhares de moléculas foram feitas e rastreadas antes de um composto específico antiviral ser testado nos humanos. Além disso, o mecanismo pelo qual esses compostos inibiam o vírus era frequentemente desconhecido. Por exemplo, o mecanismo de acção da amantadina não foi deduzido até ao início dos anos 90, quase 30 anos depois da sua descoberta (Enquist, 2009).

### **2. Substâncias antivirais**

As infecções virais são responsáveis nos países em desenvolvimento pela maioria das doenças infecciosas em contraste com as infecções bacterianas. É necessário um controlo eficaz das infecções virais já que a taxa de morbilidade e mortalidade associada a certas infecções é alta. Existe também uma relação estreita entre certos vírus e o desenvolvimento de tumores no Homem (Flint et al., 2009).

Na profilaxia de doenças causadas por vírus são utilizadas substâncias antivirais. Actuam em diferentes fases da replicação vírica, tendo como principal objectivo a inibição da replicação (Clercq, 2008).

A importância de analisar substâncias que tenham actividade antiviral, bem como o seu nível de cito toxicidade é de grande relevância. O facto de existir um aumento de incidência de variadas patologias causadas por vírus, bem como o impacto socioeconómico justificam em completo a importância do desenvolvimento de pesquisas de novos agentes antivirais e mesmo novas modalidades de quimioterapia antiviral (Patrick, 2005).

A quimioterapia antiviral, consiste em usar substâncias que bloqueiam uma das etapas da multiplicação viral sem interferir muito com a biologia normal da célula hospedeira. Um antivírico ideal deve apresentar algumas características, tais como:

- Penetrar na célula;
- Possuir um largo espectro;
- Ter especificidade para as enzimas virais ou induzidas por vírus;
- Possuir potência suficiente para a inibição completa da replicação vírica;
- Não conduzir ao desenvolvimento de resistências;
- Exibir uma toxicidade mínima para a célula hospedeira;
- Não interferir com os mecanismos normais de defesa celular;
- Não suprimir o processo normal de desenvolvimento da imunidade activa do hospedeiro (Patrick, 2005).

Nos últimos 50 anos foram realizadas várias pesquisas no âmbito da virologia, nomeadamente em substâncias antivirais, estimuladas pelo VIH e pelo vírus herpes simplex. A lenta evolução da falta de descoberta destes compostos deve-se ao facto de

estes interferirem não só com o crescimento dos vírus mas também de afectar negativamente a célula hospedeira. Muitas vezes surgem efeitos indesejáveis, uma vez que cada etapa do ciclo viral envolve funções celulares. Outra das razões prende-se com os elevados riscos da investigação nesta área, isto porque nem todos podem ser testados em sistemas-alvo. Hepatite B (HBV), Hepatite C (HCV) e Vírus do Papiloma Humano (HPV) são difíceis de crescer em laboratório – e no caso de vírus como o vírus Ébola ou o da Varíola que são altamente perigosos para o próprio investigador (Flint et al., 2009).

A descoberta de substâncias antivirais exige tempo para obter e dispensar a sua prescrição, o que significa que o fármaco nem sempre pode ser prescrito e administrado a tempo de ser útil. A principal razão que leva à falta de desenvolvimento e comercialização de medicamentos Antivirais é a falta de reagentes para diagnóstico rápido, apesar da existência de terapias eficazes (Flint et al., 2009).

### **3. Antiviricos para o tratamento do herpes vírus**

O herpes vírus humano divide-se em três sub-famílias, o (i) herpes vírus  $\alpha$  que inclui o herpesvírus -1 (HSV-1), herpesvírus-2 (HSV-2) e o vírus varicela zoster (VZV ou HSV-3), o (ii) herpesvírus  $\beta$  que inclui o citomegalovírus (HSV-5), herpes vírus 6 e 7 (HSV-6 e HSV-7), o (iii) herpesvírus  $\gamma$  inclui o vírus Epstein Barr (HSV-4) e HSV-8 (relacionado com o Sarcoma de Kaposi) (Warden et al., 2010).

O HSV-1 e o HSV-2 são os agentes causais do herpes oral e genital respectivamente. O HSV-5 é uma das principais causas de mortalidade e morbidade infecciosa em indivíduos imunodeprimidos e fetos em desenvolvimento. O HSV-4 está associado à mononucleose infecciosa (mais conhecida por doença do beijo) e linfoma de Burkitt (Roizman et al., 2007; Rickinson et al., 2007).

É constituído por uma genoma de DNA, sendo este hermeticamente embalado num virião em forma linear. Todos os herpes vírus provocam uma infecção latente seguida de uma infecção primária. Durante a latência o vírus permanece dormente no interior da célula iludindo o sistema imune do hospedeiro (Pellett et al., 2007).

### i. Aciclovir

O aciclovir é um antivírico importante e eficaz no tratamento de infecções víricas. É altamente eficaz contra o herpes vírus simplex (HSV-1 e HSV-2) e, em certa medida, contra o VZV. Foi descoberto em 1974, mas só passados dez anos após a sua descoberta original é que se deu conta do seu total potencial como droga anti-herpética (Field et al., 2004; Clercq et al., 2005).

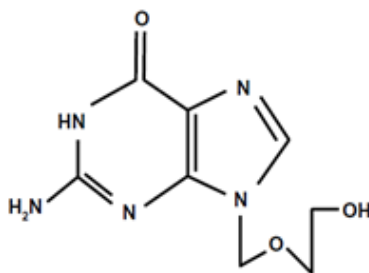


Figura 5: Molécula Aciclovir

O aciclovir não foi originalmente concebido como um agente antiviral: foi descoberto através de um estudo de inibidores da adenosina desaminase que, em virtude do seu efeito inibitório sobre a desaminação da vidarabina, foram concebidas para potencializar a actividade antiviral do aciclovir, isto é, contra o herpes vírus (Elion, 1986).

É um análogo nucleosídico e acíclico da guanina, contendo um grupo açúcar acíclico. A activação da droga requer a presença de três cinases na célula para converter o aciclovir num derivado trifosfatado, o composto antiviral actual. A primeira cinase, timidina cinase viral (TK), converte o aciclovir em aciclovir monofosfato. A timidina cinase viral adiciona um fosfato ao grupo 5'-OH do aciclovir. O monofosfato é um substrato para as enzimas celulares (cinase GMP e cinase NDP) que sintetizam o aciclovir trifosfato. O composto trifosfatado é reconhecido pela DNA polimerase viral e incorporado no DNA viral. Como o aciclovir não tem o grupo 3' - OH livre, a síntese da cadeia termina. A cadeia de DNA incompleta liga-se à DNA polimerase viral, provocando a sua inibição irreversível, fenómeno denominado inactivação suicida (Elion, 1986; Evans et al., 1998).

O vírus herpes simplex, normalmente fosforila a timidina a timidina monofosfato, mas também fosforila uma vasta gama de outros substratos, incluindo o aciclovir. Na verdade, se a timidina cinase do vírus herpes simplex é sintetizada numa célula infectada e o aciclovir é adicionado, a célula vai morrer porque a replicação do seu DNA também será bloqueada pela cadeia de terminação da base análoga. Esse fenómeno é a base de várias estratégias para células selectivas que morrem durante a terapia genética e manipulação de células tronco embrionárias (Elion, 1986).

As resistências ao aciclovir devem-se, sobretudo, à perda da capacidade de sintetizar a timidina cinase ou a mutações que possam ocorrer no gene da DNA polimerase. É um fenómeno que ocorre frequentemente em doentes com imunodepressão e detecta-se quando não há resposta ao fim de 5 a 7 dias de tratamento (Elion, 1993).

O aciclovir possui uma biodisponibilidade oral reduzida (cerca de 15 a 30 %), daí se terem desenvolvido pró-fármacos mais hidrossolúveis, como é o caso do valaciclovir. O aciclovir não é activo contra todos os tipos de vírus herpes. Existem oito tipos de vírus herpes, divididos em 3 subfamílias. O aciclovir apenas é activo face à subfamília  $\alpha$ , ou seja, HSV-1, HSV-2 e VZV (Guimarães et al., 2006).

## **ii. Valaciclovir**

O valaciclovir é um pró-fármaco do aciclovir, foi desenvolvido a fim de oferecer uma maior biodisponibilidade oral relativamente ao aciclovir. Mostrou-se bastante eficaz e seguro no tratamento do VZV em doentes imunocompetentes, herpes labial, na supressão do herpes genital recorrente em indivíduos infectados com VIH (500 mg, duas vezes ao dia) e redução da incidência da nevralgia pós-herpética. O seu mecanismo de acção é determinado pela conversão do valaciclovir em aciclovir, inibindo a replicação do DNA dos vírus herpéticos (Guimarães et al., 2006).

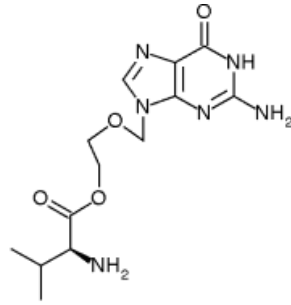


Figura 6: Molécula Valaciclovir

### iii. Brivudina

A brivudina ((E)-5-(2-Bromovinil)-2'-desoxiuridina) foi descrita em 1979, é um análogo nucleosídico da timidina mostrando-se um potente e selectivo inibidor do HSV-1 e VZV. Em 1976 foi sintetizada como um agente potencial de irradiação de sensibilização no Departamento de Química da Universidade de Birmingham. Estudos posteriores demonstraram que a brivudina é mais potente e selectiva na sua actividade antiviral relativamente aos seus antecessores, 5-iodo-2'-desoxiuridina (IDU) e 5 – trifluor-2'-deoxitimidina (TFT) (Clercq et al., 1979).

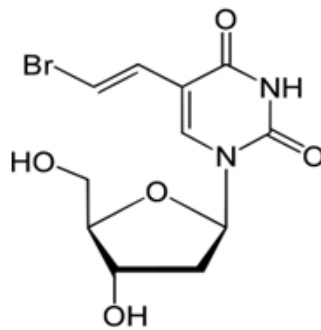


Figura 7: Molécula Brivudina

A sua actividade contra o HSV-1 e VZV deve-se a uma fosforilação específica através da timidina cinase viral, esta garante uma rápida fosforilação da brivudina a 5 – monofosfato e posteriormente a 5–difosfato. Numa terceira fosforilação e através do difosfato nucleosídeo (NDP) cinase, o 5–trifosfato (forma activa) da brivudina é formado e age como um inibidor alternativo, em relação ao substrato natural na reacção da polimerase do DNA viral. Ao contrário do aciclovir não é incorporada na cadeia do

ácido nucleico vírico. A competição da forma trifosfatada em 5' com o trifosfato de desoxitimidina é responsável pela inibição da síntese do DNA, considera-se que este mecanismo de acção explica a maior especificidade da brivudina para o HSV-1 E VZV (Guimarães et al., 2006; Clercq, 1986).

Estudos revelaram que a brivudina mostrou ser mais eficaz no tratamento da VZV em indivíduos imunodeprimidos, relativamente ao aciclovir. Quando comparado com outros agentes antivirais actualmente disponíveis (aciclovir, valaciclovir, fanciclovir) para o tratamento do herpes zóster, a brivudina oferece algumas vantagens: pode ser administrada oralmente na dose total diária reduzida (125 mg) e reduzir a frequência da dosagem (uma vez ao dia) (Wutzler et al., 1995; Desgranges et al., 1984).

#### iv. Ganciclovir

O ganciclovir é um análogo nucleosídico e acíclico da guanina, é selectivamente fosforilado pela TK, e posteriormente por enzimas celulares. A primeira fosforilação converte o ganciclovir em ganciclovir monofosfato, através da TK e por uma cínase de proteínas, codificada pelo gene UL97, no caso do HSV-5/CMV. O ganciclovir monofosfato é convertido em ganciclovir difosfatado e finalmente a ganciclovir trifosfatado, forma activa contra o CMV, fazendo este parte da família do herpes vírus  $\beta$ . Uma vez que o ganciclovir possui um grupo hidroximetilo na terminação 3' não é considerado um interruptor da síntese da cadeia de DNA (Moore et al., 2003; Wilhelmus, 2000; Castela et al., 1994).

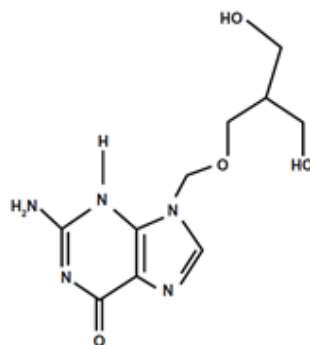


Figura 8: Molécula Ganciclovir

As formulações iniciais de ganciclovir foram administradas por via intravenosa e foram bastante tóxicas. Posteriormente foi apenas utilizado em casos de risco de infecções por CMV em pacientes com HIV e transplantados imunossuprimidos. Mais tarde foi desenvolvido uma formulação oral eficaz de ganciclovir para a profilaxia e uso a longo prazo para o CMV. A formulação oral parece ser muito menos tóxica do que a forma original, ou seja, por via intravenosa (Clercq, 2004; Blair et al., 1998).

O espectro de acção in vitro inclui HSV, VZV, CMV, HSV-4, adenovírus, vírus da vaccínia e no tratamento da ceratite herpética aguda (Guimarães et al., 2006).

Hoh et al. (1996) efectuaram um estudo onde tentaram comparar os efeitos do ganciclovir gel oftálmico e o aciclovir no tratamento da ceratite herpética, provocada pelo herpes vírus. Os resultados demonstraram que o ganciclovir gel oftálmico é igualmente eficaz e seguro quanto ao aciclovir no tratamento da ceratite herpética, repõe o humor aquoso da córnea nos níveis terapêuticos (Hoh et al., 1996).

Majumdar et al. (2005) efectuaram também um estudo onde avaliaram uma série de pro-fármacos do ganciclovir monoéster (GCV) com o objectivo de melhorar a biodisponibilidade do ganciclovir tópico em solução oftálmica. Ficou concluído que a Val-Val-GCV, Tyr-Val-GCV e Gly-Val-GCV são mais estáveis em solução aquosa do que a Val-GCV. Os três pro-fármacos mostraram ter muito maior solubilidade em água do que as drogas actuais (Majumdar et al., 2005).

As resistências ao ganciclovir devem-se, sobretudo, a mutações no gene UL97 e no gene da Dna polimerase (Guimarães et al., 2006).

#### **v. Valganciclovir**

O valganciclovir é um pro-fármaco do ganciclovir. O seu mecanismo de acção é semelhante ao ganciclovir. (Anexo 1). Após absorção no intestino sofre hidrólise rápida a ganciclovir tanto na mucosa intestinal como no fígado (Brown et al., 1999).

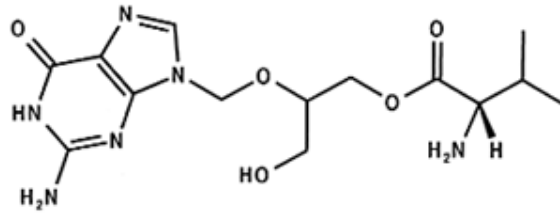


Figura 9: Molécula Valganciclovir

Devido à sua alta biodisponibilidade (60%) é utilizado tanto na terapia de indução como de manutenção. Na terapia de indução é ministrado geralmente na dose de 900 mg uma vez ao dia durante 2-3 semanas, resultando em níveis séricos comparáveis aos obtidos pelo ganciclovir quando administrado pela via oral e intravenosa. Na terapia de manutenção é ministrado na dose de 450 mg uma vez ao dia. Tal como acontece com o ganciclovir quando administrado por via intravenosa, a dose de valganciclovir deve ser diminuído em pacientes com insuficiência renal e disfunção sexual (Jung et al., 1999).

É bem tolerado quando administrado por via oral, os efeitos adversos mais comuns são neutropenia, anemia, diarreia, náuseas e vômitos. A terapêutica oral com valganciclovir está associado a uma baixa incidência de resistência viral (Lalezari et al., 2002).

#### vi. Cidofovir

O cidofovir ((S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)citosina) é um análogo nucleotídico e acíclico da citosina. Foi o primeiro antvírico a ser aprovado na classe dos análogos nucleosídeos para uso humano (Neyts et al., 1991).

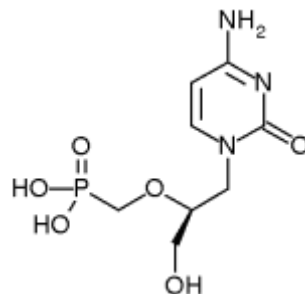


Figura 10: Molécula Cidofovir

É uma droga antiviral que precisa de duas etapas de fosforilação para ser convertido no seu metabolito activo, cidofovir-trisfosfatado. A conversão do cidofovir em cidofovir monofosfato não depende de uma TK, a forma trifosfatada compete com a incorporação do trifosfato de desoxicidina no DNA vírico. O cidofovir é um finalizador da síntese da cadeia de DNA no caso do CMV, isto se for incorporado duas vezes na molécula do ácido nucleico (Clercq, 2003; Xiong et al., 1997).

Têm-se mostrado eficaz e por isso é usado “off label” no tratamento de várias infecções por vírus de DNA, tais como: HSV, VZV, CMV, HPV, poxvírus, adenovírus e poliomavírus (Snoeck et al., 2001; Geerinck et al., 2001).

Oferece uma resposta antiviral durante muito mais tempo do que os seus análogos nucleosídicos acíclicos, como o aciclovir, onde a resposta antiviral dura apenas algumas horas. Esta acção antiviral duradoura permite uma dosagem pouco frequente da droga. A razão pelo qual o cidofovir e os seus metabolitos apresentarem uma acção duradoura é que têm uma semi-vida intracelular longa (Neyts et al., 1991).

As resistências ao cidofovir devem-se, sobretudo à ocorrência de uma mutação no codão 412 do gene do DNA polimerase (Guimarães et al., 2006).

### vii. Penciclovir

O penciclovir (9-(4-hidroxi-3-hidroximetil-but-1-il)guanina), análogo nucleosídico e acíclico da guanina é um selectivo e potente inibidor da síntese do DNA viral (Garoufis et al., 2001).

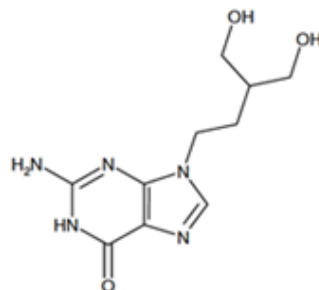


Figura 11: Molécula Penciclovir

O seu mecanismo de acção é bastante semelhante ao do aciclovir. Ao entrar nas células que expressam a TK é convertido a penciclovir-monofosfato, posteriormente, enzimas celulares, convertem o penciclovir-monofosfato em penciclovir difosfato e por fim em penciclovir-trifosfato, que é um potente inibidor do herpesvírus. Como possui a terminação 3'-OH não suspende a síntese da cadeia de DNA (Kleyman, 2003) (Anexo 2).

É activo contra HSV-1, HSV-2, VZV e HBV. Tem sido bastante utilizado no tratamento tópico do herpes vírus, possui uma longa duração de acção, devido ao longo tempo de semi-vida dos seus metabolitos formados intracelularmente após captação da droga pelas células. Tal propriedade confere-lhe a redução da duração da lesão e o alívio da dor (Hamuy et al., 1998; Raborn et al., 2002; Spruance et al., 1997b).

No tratamento do herpes vírus, o creme de penciclovir a 1% tem-se mostrado bastante eficaz. In vitro, o penciclovir é convertido na sua forma trisfosfato e mantido no interior das células infectadas pelo HSV durante 10-20 horas, enquanto o aciclovir só é activo entre 0,7-1h. Esta é uma vantagem sobre o aciclovir, torna o penciclovir bastante eficaz no início precoce e tardio do tratamento do herpes labial (Earnshaw et al., 1992).

### viii. Fanciclovir

O fanciclovir (diacetil éster 9-(4-hidroxi-3-hidroximetil-but-1-il)-6-desoxiguanina) é o pro-fármaco oral do penciclovir. Após administração oral, é convertido em penciclovir através da desacetilação e oxidação na parede intestinal do fígado, apresentando assim uma boa biodisponibilidade oral (cerca de 70%) (Filer et al., 1995; Pue et al., 1993).

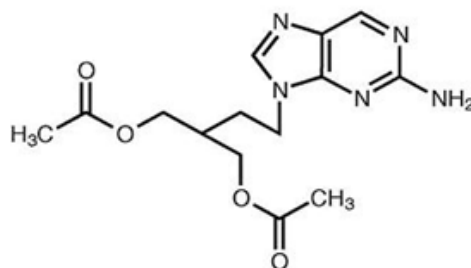


Figura 12: Molécula Fanciclovir

Sofre biotransformação rápida para o composto activo antiviral, penciclovir, que tem demonstrado actividade inibidora contra o HSV-1, HSV-2 e VZV. Em células infectadas com HSV-1, HSV-2 e VZV, a TK fosforila o penciclovir à forma monofosfato que, por sua vez, é convertido em penciclovir trifosfato pelas cinases celulares. In vitro os estudos demonstram que o penciclovir trifosfato inibe a DNA polimerase do HSV-2 competitivamente com o trifosfato de desoxiguanosina. Por conseguinte, a síntese do DNA viral do herpes e, portanto, a replicação são selectivamente inibidas (Simpson et al., 2006).

In vitro possui actividade antiviral contra HSV-1, HSV-2 e VZV. É aprovado actualmente para o tratamento do VZV e herpes labial, tratamento ou supressão do herpes genital em pacientes adultos imunocompetentes e tratamento das infecções por VZV em adultos imunodeprimidos (Vinh et al., 2006; Simpson et al., 2006).

Embora a farmacocinética e dados de segurança do fanciclovir tenham sido relatados em adultos, as informações farmacocinéticas em crianças tem sido limitada. Foram realizados estudos com crianças entre 1–12 anos, com confirmação ou suspeita de HSV ou VZV, tratadas com uma nova formulação oral pediátrica de fanciclovir. Em estudos com adultos, o fanciclovir foi rapidamente absorvido e extensivamente metabolizado no seu metabolito activo, penciclovir. Em estudos pediátricos, conclui-se que a formação de penciclovir é similar em crianças e adultos, bem como a sua absorção e biotransformação (Pue et al., 1993).

#### **ix. Vidarabina**

A vidarabina (1- $\beta$ -D-Arabinofuranosiladenina ou Ara-A), é um análogo nucleosídico da adenina. É uma droga antiviral, com actividade contra HSV, rabdovírus, poxvírus e HBV (Whitley et al., 1977, 1981).

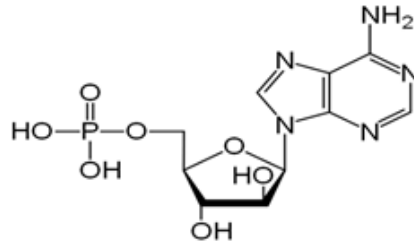


Figura 13: Molécula Vidarabina

Metabolicamente é mais tóxico e menos estável que o aciclovir e do que o ganciclovir, daí ter entrado em desuso no tratamento de infecções por HSV. É rapidamente desaminada pela adenosina desaminase em hipoxantina-arabinose (Figura 14). Este metabolito possui actividade antiviral mais fraca e é pelo menos 10 vezes menos potente que a vidarabina (Shen et al., 2009).

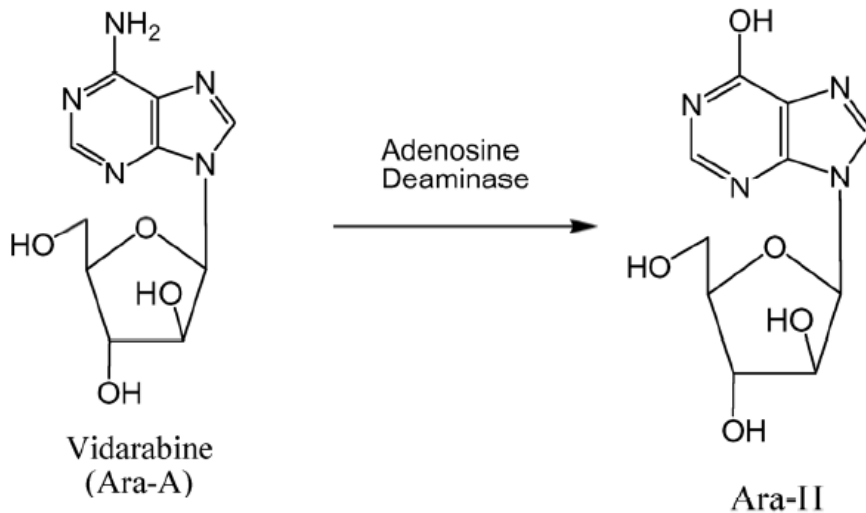


Figura 14: Hidrólise enzimática da vidarabina para o seu análogo de hipoxantina (Shen et al., 2009).

#### x. Trifluridina

A trifluridina (5-trifluoro-metil-2'-desoxiuridina ou trifluorotimidina) é um análogo nucleosídico da timidina que tem demonstrado ter actividade antiviral contra o HSV, o vírus da vaccinia, CMV e tratamento tópico da queratite herpética (Wingard et al., 1981; Coster et al., 1976).

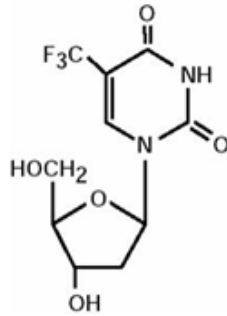


Figura 15: Molécula Trifluridina

Sofre fosforilação por parte da timidina cinase viral, converte a trifluridina em trifluridina-monofosfato, que inibe o timidilato da sintetase. Posteriormente é convertido em trifluridina-trifosfato, este inibe competitivamente a incorporação do trifosfato da timidina através do DNA polimerase viral, é também incorporada no DNA pela DNA polimerase viral (Heidelberger, 1975).

#### xi. Foscarnet

O foscarnet é um análogo do pirofosfato, interfere com a ligação do difosfato à DNA polimerase viral do HSV, VZV, CMV. Inibe também a transcriptase reversa do VIH (Biron, 2006).

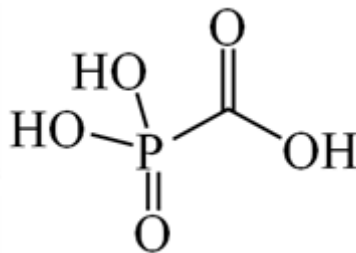


Figura 16: Molécula Foscarnet

Geralmente é ministrado na dose de 180 mg/kg/dia (geralmente dada como 90 mg/kg, duas vezes ao dia), seguido pela manutenção terapêutica de 90 mg/kg uma vez ao dia. O tratamento pode durar entre semanas a meses (Biron, 2006)

O foscarnet é altamente nefrotóxico, a sua administração em doentes com doença renal deve ser ponderada. Os pacientes necessitam de hidratação adequada e uma monitorização frequente dos níveis de creatinina. As resistências ao foscarnet devem-se sobretudo a mutações ao nível do gene pol UL54. É geralmente considerado como uma terapia de segunda linha em casos de resistência ao ganciclovir (Steward, 2010).

#### 4. Antivíricos para o tratamento da hepatite C

Estima-se que 130 milhões de pessoas no mundo estão cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV), tornando-se numa das principais causas de doença hepática em todo o mundo (Poynard et al., 2003; Afdhal, 2004).

O HCV, faz parte da família Flaviviridae constituído por um genoma de uma única cadeia de RNA. A infecção por HCV é usualmente assintomática, cerca de 10–30% dos indivíduos infectados conseguem eliminar a infecção, 70% das infecções persistem com o risco de graves complicações hepáticas, tais como a cirrose, fibrose, resistência à insulina e ou carcinoma hepatocelular (HCC). Se, eventualmente a infecção não for tratada com sucesso é provável que haja necessidade de transplante de fígado. A figura 17 ilustra o progresso de infecção por HCV (Fartoux et al., 2005; Hoofnagle, 2002; Gomez, 2006).

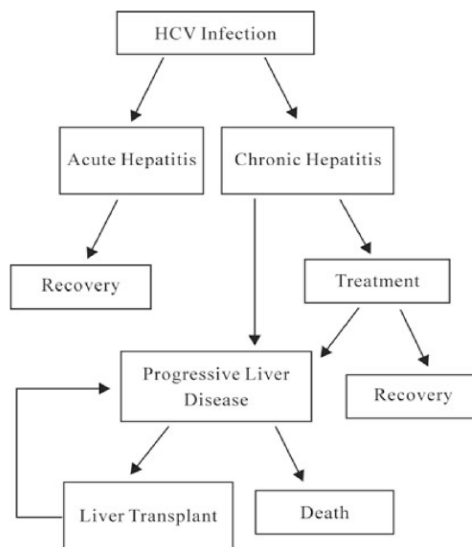


Figura 17 : Progresso de infecção por HCV (Uprichard, 2010).

Até ao momento a combinação do interferão- $\alpha$  com a ribavirina é o tratamento padrão de atendimento (SOC) para o HCV, porém, diversas limitações restringem a sua eficácia e utilização. Factores ambientais afectam significativamente o sucesso de tratamento SOC. A resposta virológica sustentada é apenas alcançada em aproximadamente 80% dos indivíduos infectados com genótipos 2 ou 3 e, 40–50% dos indivíduos infectados com genótipos 1 ou 4. Além disso, a terapia em si tem um espectro de efeitos secundários tóxicos e complicações, que limitam severamente a adesão do paciente e, assim, a eficácia do tratamento. Estima-se que o número de pacientes com HCV que necessitam de cuidados médicos deverá aumentar drasticamente na próxima década. Perante isto, há necessidade que haja um desenvolvimento de novos medicamentos antivirais específicos para o HCV (Glue et al., 2000; Uprichard, 2010; Williams, 2006).

### **i. Ribavirina**

A ribavirina (1- $\beta$ -D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida), é um análogo sintético nucleosídeo da guanina e da inosina, com ribose na sua estrutura química (Witkowski et al., 1972).

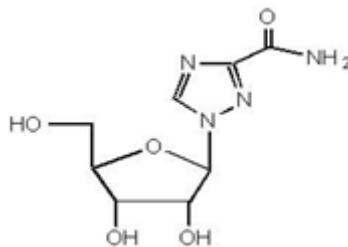


Figura 18: Molécula Ribavirina

Foi sintetizada pela primeira vez em 1972 por Sidwell. Era suposto ter uma actividade de amplo espectro contra muitos vírus de DNA e RNA, no entanto, é relativamente tóxico e o seu desenvolvimento e indicações de uso têm sido controversos. Exibe actividade antiviral contra HSV, HCV, HIV, adenovírus, poxvírus, paramixovírus, arenavírus (febres hemorrágicas, como a febre da lassa) e Influenza. A ribavirina é usada em combinação com o Interferão- $\alpha$  no tratamento de infecções por HCV (Cummings et al., 2001; Cooper et al., 2003).

Mais de 30 anos desde a sua descoberta, o mecanismo de acção da ribavirina ainda permanece controverso. Uma série de mecanismos distintos têm sido sugeridos, dependendo do vírus em particular que está a ser estudado. Em termos gerais, existem cinco principais mecanismos de acção propostos para a ribavirina. (i) Mecanismos indirectos incluem a redução celular da guanosina trifosfato (GTP) através da inibição da desidrogenase do monofosfato de inosina (IMPDH) e um efeito imunomodulador no qual os linfócitos T-helper tipo 1 mantêm a resposta imune. (ii) Mecanismos directos incluem a inibição da iniciação e alongamento do RNA, inibição directa da polimerase viral e aumento da frequência de mutações através da incorporação da ribavirina em genomas recém sintetizados levando a uma catástrofe de erro (Graci et al., 2005) (Anexo 3).

Alguns estudos demonstraram que a actividade antiviral da ribavirina está relacionada directamente com a sua actividade mutagénica. Mesmo com o seu mecanismo desconhecido e alguma toxicidade, a ribavirina é utilizada como aerossol no tratamento de infecção pelo vírus Sincicial Respiratório em recém-nascidos, bem como no tratamento de infecções por vírus da febre da lassa e infecções por hantavírus. A viramidina e levovirina são análogas da ribavirina que estão em desenvolvimento clínico no tratamento do HCV (Crotty et al., 2000).

## **5. Antivícos para tratamento da hepatite B**

O vírus da hepatite B (HBV) é o agente causador da hepatite B viral. A infecção transitória do HBV pode resultar em hepatite aguda e, em raros casos, em hepatite fulminante. A infecção crónica por HBV apresenta um dos mais sérios desafios da saúde pública no mundo, muitas vezes leva à lesão hepática crónica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Felizmente, os programas de vacinação contra a infecção pelo HBV mostram protecção a longo prazo contra a infecção em mais de 90% das pessoas saudáveis e uma elevada eficiência no bloqueio da transmissão vertical (Ganem et al., 2004; Shepard et al., 2006).

O tratamento actual do HBV crónico é limitado, existem duas classes de terapia disponíveis, (i) imunomoduladores e (ii) nucleosídeos/nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTI). O interferão convencional aumenta a defesa imunológica

do hospedeiro contra a infecção viral. No entanto, apenas cerca de 20–30% dos pacientes com HBV apresentam resposta ao tratamento com interferão. Cinco drogas que pertencem à classe dos NRTI, lamivudina, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato, entecavir e telbivudina, foram aprovados para o tratamento do HBV em muitos países e regiões do mundo. Várias mutações no gene da polimerase do HBV associadas à resistência à droga e mutações associadas à resistência à lamivudina foram encontradas, conferindo resistência cruzada para alguns dos NRTI (Perillo, 2009; Dienstag, 2008; Chotiyaputta et al., 2009).

O tratamento actual do HBV pode ser melhorado de várias maneiras. Melhores combinações entre os NRTI deve reduzir a possibilidade de desenvolver resistência viral e, assim, alcançar uma redução sustentada da carga viral. Além disso, a combinação do interferão com NRTI pode resultar numa melhor tolerabilidade do interferão e eficácia do tratamento (Lampertico et al., 2007).

### **i. Lamivudina**

A lamivudina é um análogo nucleosídico da citosina, requer a activação através de cinases intracelulares a fim de formar lamivudina-trifosfato (forma activa), que posteriormente actua como terminador de cadeia. Tem-se mostrado bastante eficaz no bloqueio da transcriptase reversa do VIH. É bastante adequada no tratamento da hepatite B, uma vez que, possui uma elevada biodisponibilidade, um longo tempo de semi-vida e baixa toxicidade. A principal limitação no uso da lamivudina é a ocorrência de resistências, ocorrem numa taxa de 16-32% durante o primeiro ano de tratamento e aumentam em 15% a cada ano de tratamento adicional (Mohanty et al., 2006).

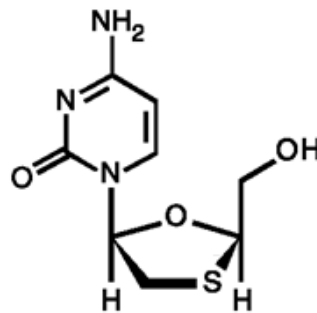


Figura 19: Molécula Lamivudina

## ii. Adefovir Dipivoxil

O adefovir dipivoxil é um pró-fármaco do adefovir (9- (2-fosfometoxoetil) adenina), análogo nucleotídico da adenina (Jung et al., 2010).

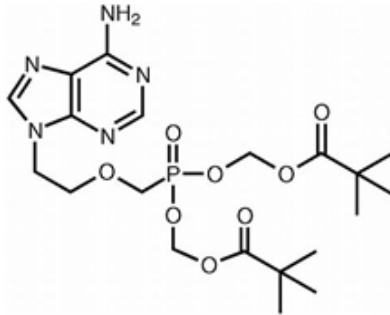


Figura 20: Molécula Adefovir Dipivoxil

Inicialmente foi considerado eficaz no tratamento do VIH, no entanto mostrou ser demasiado nefrotóxico quando usado a longo prazo (geralmente mais de 6 meses) numa dosagem de 60–120 mg por dia. Mais tarde, prosseguio para o tratamento de infecções por HBV, mostrando-se bastante eficaz numa dose de 10 mg por dia (Kahn et al., 1999; Hadziyannis et al., 2003).

Adefovir dipivoxil é eficaz contra infecções por HBV que desenvolveram resistência à lamivudina (durante muito tempo considerada a droga de escolha para o tratamento da hepatite B crónica) sendo hoje em dia a droga de eleição para o tratamento do HBV (Clercq, 2008).

## iii. Tenofovir Disoproxil Fumarato

O tenofovir disoproxil fumarato é um pró-fármaco do tenofovir. Desde a sua criação, em 1933, o tenofovir passou rapidamente pelo desenvolvimento pré-clínico de modo a ser formalmente aprovado como tenofovir disoproxil fumarato em Outubro de 2001. É activo no tratamento do HBV e VIH (Clercq, 2006).

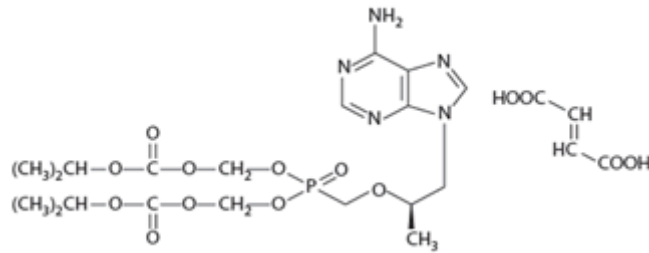


Figura 21: Molécula Tenofovir Disoproxil Fumarato

#### iv. Entecavir

Entecavir é um análogo nucleosídeo rapidamente fosforilado à forma intracelular activa, 5'-trifosfato que inibe o vírus da hepatite B (Sheperd et al., 2009).

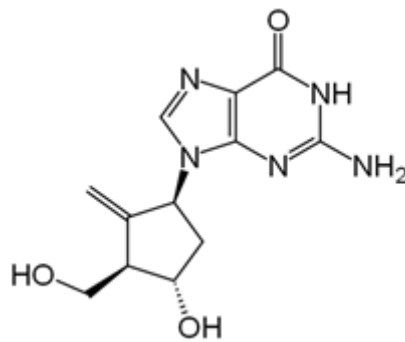


Figura 22: Molécula Entecavir

A forma activa, 5'-trifosfato compete com o substrato natural (trifosfato de desoxiguanosina) da polimerase do HBV a fim de inibir a replicação do HBV. In vitro é um inibidor altamente selectivo da replicação do HBV, sendo 2200 vezes mais potente do que a lamivudina em reduzir a replicação viral do HBV (Sheperd et al., 2009).

#### v. Telbivudina

A telbivudina ( $\beta$ -L-2'-desoxitimina) é um análogo nucleosídeo da timidina que inibe a DNA polimerase do HBV e, portanto, a replicação do HBV. Contém um grupo hidroxil na posição 3' do açúcar  $\beta$ -L-2'-desoxirribose que confere especificidade à polimerase do HBV (Standring et al., 2001).

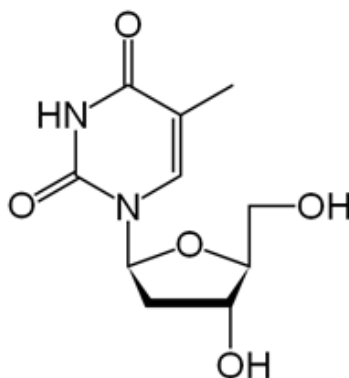


Figura 23: Molécula Telbivudina

Estudos pré-clínicos não demonstraram nenhuma actividade da telbivudina contra VIH, HSV, VZV, HSV-4 e adenovírus (Osborn, 2009).

A telbivudina é rapidamente absorvida, atingindo o pico da concentração entre as 2,5–3 horas após a toma. A absorção não é afectada pela ingestão de alimentos e, portanto, pode ser tomado com ou sem refeição, com concentrações máximas plasmáticas (C<sub>max</sub>), tempo de concentração máxima (T<sub>max</sub>) e área sob a curva comparáveis. No hepatócito a telbivudina é eficientemente fosforilada na sua forma activa, 5'-trifosforilado através de cinases celulares. O longo tempo de semi-vida da droga (14 horas) torna a administração única diária de 600 mg na dose adequada. É eliminada inalterada através da urina por difusão passiva, com uma depuração renal semelhante à da creatinina. Em casos de insuficiência renal é necessário o ajuste posológico, com a extensão do intervalo entre as doses de depuração da creatinina inferior a 50 ml por minuto (Zhou e Swan e Smith, 2007; Zhou et al., 2006).

As resistências à telbivudina devem-se a mutações na posição rt204 na mudança da metionina para isoleucina (RtM204) (Lai et al., 2007).

## 6. Antivíricos para o tratamento da influenza A e B

É impossível saber com certeza a primeira vez que o homem foi infectado pelo vírus da gripe ou quando ocorreu a primeira pandemia de gripe. No entanto, muitos historiadores concordam que o ano de 1510 a.C. marca o primeiro reconhecimento de uma pandemia de gripe (Morens et al., 2010).

Apesar do constante progresso em muitas áreas, incluindo o reforço da vigilância humana e animal e triagem em grande escala do genoma viral não somos capazes de antecipar e prevenir o surgimento de uma pandemia de grupo tal como os nossos antecessores à cinco séculos atrás. No entanto, ao contrário dos nossos antecessores, hoje em dia temos acesso a um arsenal de vacinas contra o vírus da gripe, bem como testes de diagnóstico rápido, medicamentos eficazes e outros tratamentos e uma base de conhecimentos em expansão, que conduz a avanços significativos na prevenção, controlo e tratamento da gripe (Morens et al., 2010).

O vírus da Influenza, mais conhecido por vírus da gripe pertence à família *Orthomyxovirus*, tem um genoma constituído por RNA de cadeia simples dividido em 8 fragmentos. Existem três tipos de vírus da gripe que são classificados de acordo com as suas proteínas internas: A, B e C. A Influenza A e B são responsáveis por grandes surtos familiares durante o inverno, embora a Influenza do tipo A ocorra mais frequentemente e é mais virulenta do que a do tipo B. Relativamente à Influenza do tipo C pouco se sabe, no entanto admite-se causar infecção subclínica esporádica (Stephenson et al., 2002; Nicholson et al., 2003).

O vírus Influenza A e B possuem na sua estrutura duas glicoproteínas bastante importantes para a sua virulência, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA) que estimulam uma resposta imune e são usadas para classificar o vírus da gripe em subtipos. A HA é responsável por auxiliar a fixação do vírus a receptores específicos que se encontram na parede das células do hospedeiro, facilitando a entrada do vírus na célula. A enzima NA facilita a penetração do vírus por pinocitose e estimula a libertação do vírus da célula hospedeira através da membrana celular (Stephenson et al., 2002).

Os medicamentos antivirais mais usados no tratamento da Influenza dividem-se em dois grandes grupos de acordo com o seu mecanismo de acção:

- Inibição da proteína de membrana M2;
- Inibição de uma glicoproteína de superfície, a neuraminidase (NA).

Para o vírus Influenza A existem 16 subtipos de hemaglutinina e 9 subtipos de neuraminidase, dois quais 3 subtipos de hemaglutinina (H1/2/3) e 2 da neuraminidase (N1/2) formam linhagens estáveis em humanos. Para a Influenza B existe um único subtipo. Existem três subtipos da gripe A (H5N1,H7N7,H9N2) que não usam o ser humano como hospedeiro mas sim aves aquáticas (Burch et al., 2009).

O vírus da gripe sofre constantemente mutações nos anticorpos, produzindo novas variedades que podem iludir o sistema imunitário, ou seja, muitas vezes ocorrem variações na antigenicidade do vírus que levam a alterações nas proteínas através de mutações pontuais nas glicoproteínas, sobretudo na hemaglutinina. Este fenómeno designa-se por *antigenic drift*. Surgiram novas variedades patogénicas do vírus da gripe, com HA e NA antigenicamente diferentes que causaram três pandemias no século 20: a gripe espanhola (H1N1) em 1918, responsável por cerca de 50 milhões de mortes, a gripe asiática (H2N2), em 1957, onde morreram cerca de 2-4 milhões de pessoas e a gripe de Hong Kong (H3N2), em 1968, responsável por 1-2 milhões de mortes (Josset et al., 2010).

### i. Amantadina

A amantadina (cloridrato de triclodecano-1-amina) é uma amina tricíclica que foi desenvolvida por químicos DuPont há quase 40 anos (Flint et al., 2009).

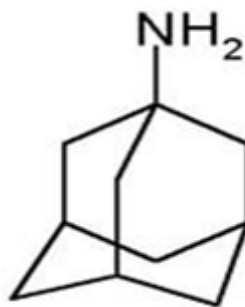


Figura 24: Molécula Amantadina

Em concentrações baixas, a amantadina inibe especificamente o vírus Influenza A. A proteína M2 (canal iónico transmembranar que transporta prótons) é o destino do fármaco. Como o genoma do vírus Influenza B não codifica a proteína M2 (no lugar do

canal iónico encontra-se a proteína NB), a amantadina não é específica para a Influenza B mas sim para a Influenza A. Resistências à amantadina surgem após terapia. Ocorrem alterações de aminoácidos nas sequências transmembranares M2 previstas para formar o canal iónico. Não se sabe se a droga se liga directamente ao canal ou se ocorre uma mutação que afecta o canal de ligação da droga. No entanto, os blocos de amantadina no canal evitam que os protões entrem no virião impedindo a descapsulação do vírus Influenza A (Jackson et al., 2010).

A amantadina deve ser administrada nas 24 – 48h iniciais da infecção, em doses elevadas durante pelo menos 10 dias. A droga é mais eficaz quando administrada em pacientes que já tiveram em contacto com o vírus Influenza. Em elevadas concentrações os efeitos colaterais são comuns, particularidade que afecta o sistema nervoso central. A amantadina também é utilizada para aliviar os sintomas da doença de Parkinson em alguns pacientes. Hoje em dia, a amantadina é mais vendida para tratamento de doença do sistema nervoso central do que para tratamento antiviral (Jackson et al., 2010).

## ii. Rimantadina

A rimantadina (cloridrato de  $\alpha$ -metiltriciclo decano-1-metanamina) é um derivado  $\alpha$ -metilado da amantadina. O seu mecanismo de acção é semelhante ao da amantadina, bloqueio da proteína viral M2 que é necessário para a libertação do RNA viral em células infectadas. Tal como a amantadina, a rimantadina só é activa na Influenza A (Jackson et al., 2010).

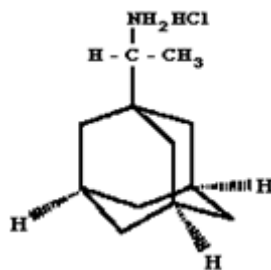


Figura 25: Molécula Rimantadina

### iii. Oseltamivir

O oseltamivir (GS4104 ou etiléster do ácido (3R,4R,5S) -4-acetamido-5-amino-3- (1-etilpropoxi) -1-ciclo-hexano-1-carboxílico) é um análogo ciclo-hexénico do ácido siálico (Ferraris et al., 2010).

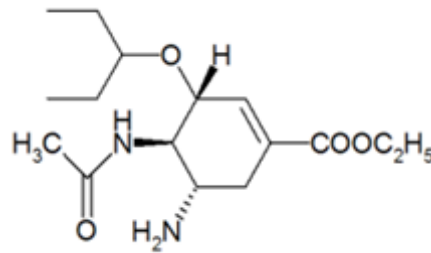


Figura 26: Molécula Oseltamivir

O medicamento é vendido sob o nome comercial Tamiflu®, é tomado por via oral sob a forma de cápsulas geralmente duas vezes ao dia numa dose de 75 mg durante cinco dias. Desde 1999 tem sido usado para tratar e prevenir o vírus Influenza A e Bem mais de 50 milhões de pessoas (Beigel et al., 2008).

O Oseltamivir é um pró-fármaco, que é hidrolisado no fígado no seu metabolito activo, carboxilato de oseltamivir (GS4104). É um inibidor da NA, funciona como um inibidor competitivo da ligação do ácido siálico à NA. Ao bloquear a actividade da NA, o oseltamivir previne que novas partículas virais sejam libertadas pelas células infectadas. O carboxilato de oseltamivir é quase totalmente eliminado na urina sendo necessário o ajuste da dose em caso de insuficiência renal grave (Hata et al., 2008; Health Base, 2009).

As principais reacções adversas descritas para o oseltamivir são: náuseas, vómitos, diarreia e dor abdominal. As mais raras incluem: reacções alérgicas, erupção cutânea, hepatite e aumento das enzimas hepáticas (Gupta et al., 2010).

A resistência ao oseltamivir foi considerada rara até 2006 – 2007. Entretanto, em Dezembro de 2008 quase todos os casos de gripe A (H1N1) tinham desenvolvido

resistência ao oseltamivir. Estas resistências devem-se sobretudo a mutações que ocorrem na NA (Gupta et al., 2010).

#### iv. Zanamivir

O Zanamivir (ácido 4-guanidino-2,4-dideoxi-2,3-didesidro-N-acetilneuramínico) é um análogo do ácido siálico (Burls et al., 2002).

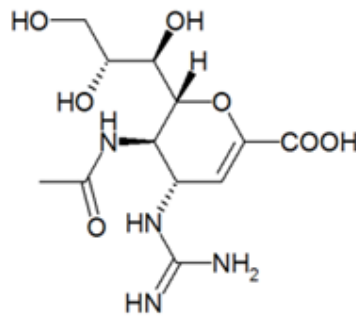


Figura 27: Molécula Zanamivir

O medicamento é vendido sob o nome comercial Relenza®, não é eficaz por via oral sendo administrado por inalação de um pó seco (20 mg/dia durante 5 dias), o que limita o seu uso em crianças. Foi descoberto em 1989 e desde logo se mostrou efectivo contra vírus Influenza A e B em indivíduos com idade superior a 12 anos (Burls et al., 2002).

O mecanismo de acção do Zanamivir é semelhante ao do Oseltamivir, funciona como um inibidor selectivo da ligação do ácido siálico à neuraminidase, diminuindo assim a propagação dos viriões infecciosos das células epiteliais do tracto respiratório (Burls et al., 2002).

Tabela 1: Principais Substâncias Antivirais

Substancia	Vírus	Tipo	Alvo
<b>Aciclovir</b>	HSV	Análogo nucleosídico da guanina	DNA polimerase
<b>Valaciclovir</b>	HSV	Pró-farmaco do Aciclovir	DNA polimerase
<b>Penciclovir</b>	HSV	Análogo nucleosídico da guanina	DNA polimerase
<b>Brivudina</b>	HSV	Análogo nucleosídico da timina	Inibe a síntese de DNA
<b>Trifluridina</b>	HSV	Análogo nucleosídico da timina	Inibe a conversão do monofosfato de desoxiuridina
<b>Vidarabina</b>	HSV	Análogo nucleosídico da adenina	Inibe a síntese de DNA
<b>Ganciclovir</b>	HSV	Análogo nucleosídico da guanina	DNA polimerase
<b>Cidofovir</b>	HSV	Análogo nucleosídico da citosina	Finalizador da cadeia DNA
<b>Ribavarina</b>	HCV	Análogo sintético nucleosídeo da guanina e inosina	Redução do GTP; Inibição da iniciação e alongamento do RNA
<b>Adefovir dipivoxil</b>	HVB	Análogo nucleotídico da adenina	Neuraminidase
<b>Oseltamivir</b>	Influenza	Inibidor enzimático	Neuraminidase
<b>Amantidina</b>	Influenza A	Bloqueador de canais iónicos	Poteína de membrana M2
<b>Rimantadina</b>	Influenza A	Derivado $\alpha$ -metilado da Amantidina	Poteína de membrana M2
<b>Foscarnet</b>	HSV, VZV, CMV	Análogo do pirofosfato	DNA polimerase

## 7. Antivíricos para o tratamento da imunodeficiência humana (VIH)

A síndrome da Imunodeficiência adquirida foi formalmente reconhecida em 1981 em pacientes nos Estados Unidos. A subclasse do VIH-1 e do VIH-2 são responsáveis por causar a síndrome da imunodeficiência Adquirida (AIDS). Todos os vírus infectam os receptores CD4 das células T. O VIH-1 é o mais patogénico e é responsável pela pandemia global de AIDS. A infecção pelo VIH é transmitida através de transfusões de sangue, transplante de órgãos, contacto sexual ou perinatal da mãe para o filho. Actualmente, mais de 33 milhões de pessoas são VIH positivos, justificando a patogénese da doença. Nos últimos 25 anos, tem havido uma grande quantidade de pesquisas realizadas para compreender a patogénese da infecção e desenvolvimento de

métodos de prevenção e estratégias de tratamento (Sharp et al., 2010; Mallipeddi et al., 2010).

A transmissão sexual do VIH ocorre na superfície da mucosa. O tracto genital feminino é a primeira via da transmissão heterossexual. A transmissão sexual do VIH pela via rectal é também um grande problema dada a fisiologia do recto que a torna mais susceptível à infecção. Células imunes, isto é, células T, macrófagos e células dendríticas são os primeiros alvos da infecção por VIH. Nas mulheres estes estão presentes nas camadas sub-epiteliais da mucosa cervical e vaginal. O VIH transmitido durante o acto sexual por sémen ou outros fluidos biológicos penetram o epitélio estratificado escamoso da vagina e do ectocérvice ou epitélio colunar da endocérvice para infectar as células-alvo. Vários mecanismos foram propostos para a transmissão de VIH in vivo, incluindo a infecção directa das células epiteliais, transcitose através das células epiteliais, transmigração epitelial, absorção pelas células de Langerhans intra-epiteliais e migração através de falhas físicas no epitélio. No entanto, os mecanismos envolvidos na transmissão sexual do VIH ainda estão por esclarecer (Pauwels et al., 1996; McGowan, 2008; Hladik et al., 2009).

O VIH primeiramente infecta células do sistema imune e do sistema nervoso central (SNC). O primeiro passo na infecção do ciclo do VIH é a fusão do envelope viral com a célula alvo e a sua subsequente libertação do seu genoma para a célula. Interações sequenciais das glicoproteínas do envelope do VIH, gp120 e gp 41, com receptores CD4, seguidas por interações com co-receptores CCR5 ou CXCR4, iniciam a fusão da célula alvo do VIH. Vários estudos têm sido apontados sugerindo um mecanismo alternativo de entrada do VIH. A fusão do VIH com endossomas tem sido observada através de microscopia electrónica. O VIH entra na célula via endocitose na membrana celular. Subsequentemente, o VIH funde com o endossoma mas não com a membrana plasmática. Uma vez ocorrida a fusão da membrana do VIH com a célula hospedeira, o genoma viral de RNA é libertado para a célula onde ocorre transcrição reversa seguida por integração do DNA pro-viral no cromossoma hospedeiro. Subsequentes à tradução, partículas virais imaturas saem da célula por montagem de partículas virais na membrana celular. Posteriormente ocorre um rearranjo estrutural após nascimento do virião maduro gerando um vírus que pode infectar outras células (Marechal et al., 2001; Fredericksen et al., 2002; Daecke et al., 2005; Miyauchi et al., 2009).

Medicamentos anti-retrovirais para o tratamento de infecções retrovirais, principalmente o VIH, são de diferentes categorias com base no estágio do ciclo de vida do VIH que eles actuam. Inibidores da transcriptase reversa (RT) bloqueiam a actividade da enzima transcriptase reversa, impedindo assim a construção do DNA viral. (i) Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, incluindo a Zidovudina, lamivudina, estavudina, abacavir, emtricitabina, zalcitabina, dideoxicitadina, dideoxinosina, tenofovir disoproxil fumarato e didanosina agem por incorporação no DNA viral levando ao término da cadeia, enquanto que os (ii) análogos não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, efavirenz, delavirdina e nevirapina bloqueiam o potencial de ligação da enzima transcriptase reversa. Os (iii) inibidores da Protease, incluindo o ritonavir, saquinavir, lopinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, darunavir, atazanavir, nelfinavir e tripranavir interferem com a montagem viral, bloqueando a enzima protease necessária para clivar as proteínas virais para a montagem final em novos viriões. Os (iv) inibidores da fusão (enfuvirtide) bloqueiam a fusão do vírus com a membrana celular e subsequente entrada em células do hospedeiro. Os (v) inibidores da integrase (raltegravir) bloqueiam a integração do DNA viral no DNA da célula hospedeira. Os (vi) inibidores de entrada (maraviroc) ligam-se a receptores CCR5, um co-receptor na superfície da membrana viral utilizado na entrada do vírus na célula hospedeira (Bean, 2005) (Figura 28).

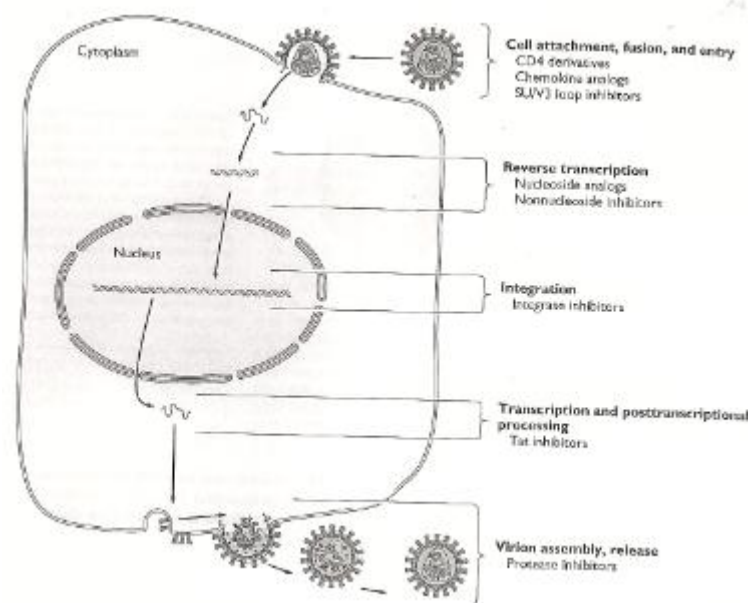


Figura 28: Etapas Importantes na Replicação do HIV (Flint et al., 2009).

## 7.1 Análogos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NRTIs)

Os NRTIs foram as primeiras drogas utilizadas no tratamento do VIH. A forma farmacologicamente activa dos NRTIs é o anabolito trifosfato intracelular (NRTITP). Os NRTIs sofrem fosforilação por parte de cinases celulares. Após serem fosforilados por enzimas intracelulares, que competem com nucleosídeos naturais, são preferencialmente incorporados pela RT do VIH no novo DNA viral. A incorporação de um NRTI inibe o alongamento da nova cadeia de DNA, interrompendo assim o processo de replicação (Enomoto et al., 2010; Bean, 2005).

### i. Zidovudina (AZT)

A zidovudina, (3'-azido-3'-deoxitimidina) foi o primeiro composto a ser oficialmente aprovado e comercializado para o tratamento da AIDS em 1987 (Clercq, 2008).

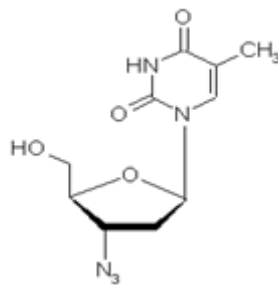


Figura 29: Molécula Zidovudina

A sua eficácia tem sido dificultada pela rápida aquisição de resistência viral. Actualmente a zidovudina é indicada: (i) tratamento da infecção por VIH em combinação com pelo menos dois outros medicamentos anti-retrovirais, e (ii) em monoterapia na prevenção da transmissão materno-fetal do VIH (Zapor et al., 2004).

A zidovudina requer a fosforilação intracelular por parte de um anabolito trifosfato. A droga trifosfato interfere com a RT do VIH por competição com os nucleotídeos naturais para incorporação no crescimento da cadeia de DNA do VIH, interrompendo o alongamento da cadeia de DNA do VIH se retomada porque ao AZT falta o grupo 3'-

hidroxil no anel da desoxirribose necessário à ligação do açúcar-fosfato (Anderson et al., 2010).

A zidovudina é geralmente bem tolerada. Os efeitos adversos mais comumente relatados incluem dor de cabeça, febre e dor gastrointestinal (normalmente náuseas). O uso do AZT pode levar também a toxicidade hematológica (granulocitopenia, anemia e pancitopenia). Estima-se que 60 a 80% do AZT é eliminado via glucuronidação, principalmente pela UDP glucuronosiltransferase (UGT) 2B7 para AZT-glucuronida, também chamado 5'glucuronosil zidovudina e, em menor grau a desoxitimina-3'-amino-3'- mielotóxico (AMT) através da redução da azida de uma amina (Barbier et al., 2000).

## ii. Estavudina (d4T)

A estavudina é um análogo da timidina, com actividade contra o VIH-1. É fosforilada em metabolitos activos que concorrem para a incorporação no DNA viral. Consequentemente, os metabolitos activos inibem a RT do VIH, funcionando como terminadores da síntese da cadeia de DNA (Zapor et al., 2004; Launay et al., 2002).

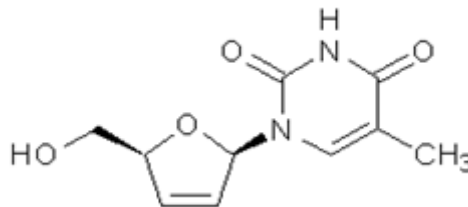


Figura 30: Molécula Estavudina

É geralmente bem tolerado, com efeitos adversos semelhantes aos do AZT. A reacção adversa mais importante é a neuropatia periférica, com uma prevalência global de cerca de 14%. No entanto, a prevalência aumenta com a contagem de CD4 em declínio ou a administração concomitante com outras drogas potencialmente neurotóxicas. A combinação da estavudina com a zidovudina deve ser evitada. Ambos são análogos da timidina e competem para a timidina cinase para fosforilação intracelular às suas formas activas. Ao contrário de alguns dos outros NRTIs, a absorção da estavudina não é afectada pela alimentação e pode ser tomada com alimentos (Spruance et al., 1997a).

### iii. Abacavir (ABC)

O abacavir é um análogo nucleosídeo sintético carboxílico da purina, a guanosina, aprovado para uso em combinação com outros agentes anti-retrovirais (Sivasubramanian et al., 2010).

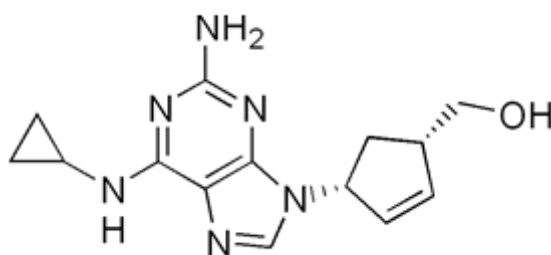


Figura 31: Abacavir

Requer fosforilação intracelular a fim de formar o seu metabolito activo, o trifosfato de carbovir (CBV-TP). O metabolito activo CBV-TP é um análogo da desoxiguanosina-5-trifosfato (dGTP), que concorre com o dGTP endógeno e bloqueia a sua incorporação no DNA viral do VIH. Consequentemente, resulta no encerramento da extensão da cadeia e inibição da replicação viral. É um agente antiviral que pode inibir o VIH-1 e VIH-2 (Achenbach et al., 2010) (Anexo 4).

O abacavir é rapidamente absorvido e amplamente distribuído. Tem uma boa biodisponibilidade (aproximadamente 83%) após administração oral e rapidamente atinge concentrações plasmáticas máximas de 0,63 a 2,5 horas. É modestamente afectado pela administração com alimentos, tanto na hora do Tmax como na Cmax atingida. Tem grande penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) e é rapidamente recuperado no sémen. Aproximadamente 50% da droga liga-se a proteínas do plasma humano. A principal via de eliminação do ABC é o metabolismo através de duas enzimas hepáticas, o álcool desidrogenase (ADH) e o glucuronil transferase (GT). Embora o ABC seja metabolizado no fígado, não inibe nem induz o citocromo P-450 (CYP-450) e, portanto, não interage com medicamentos metabolizados por este sistema. Oitenta e três por cento da dose de fármaco são excretados principalmente na urina como metabólitos, cerca de 2% como droga inalterada e 66% da droga é excretada sob a

forma dos seus dois principais metabolitos, o 5'-carboxilato e 5'-glicuronídeo (McDowell et al., 2000).

O tempo de semi-vida ( $t_{1/2}$ ) do ABC é de cerca 1,5 horas, tem sido demonstrado em vários estudos farmacocinéticos e clínicos que é eficaz quando administrada uma vez por dia (Lamarca et al., 2006).

O abacavir é geralmente bem tolerado, com um perfil de efeitos adversos semelhantes ao das outras drogas da sua classe. Há, no entanto, uma excepção notável: a reacção de hipersensibilidade (ABC HSR) potencialmente fatal que ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes. É um síndrome clínico idiosincrático normalmente caracterizado por um sinal ou sintoma em 2 ou mais dos seguintes grupos: 1) febre, 2) alergia, 3) gastrointestinais: náuseas, vómitos, diarreia ou desconforto abdominal, 4) constitucional: mal-estar generalizado, fadiga ou dores, 5) respiratório: dispneia, tosse e/ou faringite. O ABC HSR pode ser ignorado, porque estes sintomas podem disfarçar várias doenças, assim como, influenza, pneumonia e gastroenterite (Sivasubramanian et al., 2010).

#### iv. Emtricitabina (FTC)

A FTC é um análogo da citosina, é o mais recente medicamento da classe dos NRTIs. Aprovado desde 2003 é actualmente recomendado como parte de um regime preferencial de tratamento inicial do HIV (Masho et al., 2007).

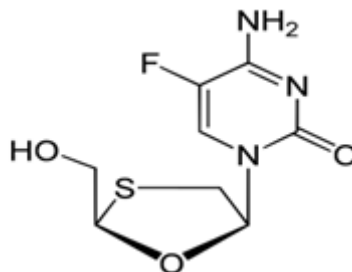


Figura 32: Molécula Emtricitabina

A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares a fim de formar o seu metabolito activo, emtricitabina 5'-trifosfato. A emtricitabina 5'-trifosfato inibe a actividade da RT

do VIH-1, competindo com o substrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato, sendo incorporado no DNA viral, resultando posteriormente na terminação da cadeia (Feng et al., 2009).

Em comparação com a lamivudina (3TC), a FTC tem um tempo de semi-vida mais longo, maior biodisponibilidade oral e potência ligeiramente maior in vitro. Estudos indicam que a FTC é eficaz em combinação com outros anti-retrovirais na redução da carga viral do VIH em pacientes virgens de tratamento. Não é afectada pela administração com alimentos e é totalmente eliminada pelos rins, por isso é necessário o ajuste posológico em caso de insuficiência renal. Os efeitos adversos mais comuns incluem dor de cabeça, insónia, diarreia, náuseas, vómitos e prurido (Frampton et al., 2005; Benson et al., 2004; Molina et al., 2005).

#### v. Didanosina (ddI)

A ddI é um análogo da citidina. O seu mecanismo de acção é semelhante ao das outras drogas desta classe. Na célula hospedeira sofre fosforilação para a forma didanosina-trifosfato, didesoxiadenosina, agindo esta como um terminador de cadeia e inibidor da RT viral (Zapor et al., 2004).

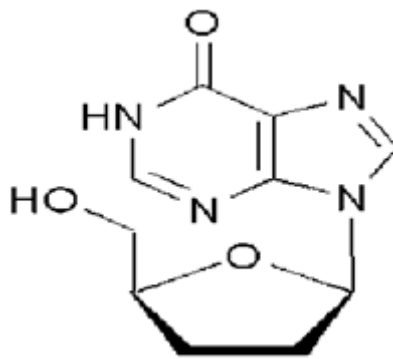


Figura 33: Molécula Didanosina

É geralmente bem tolerada, no entanto, duas toxicidades significativas foram descritas: neuropatia periférica e pancreatite. A incidência de ambos depende da dose. Factores de risco para a pancreatite incluem uma história prévia de co-infecção com CMV e uso concomitante de estavudina ou tenofovir disoproxil. A neuropatia pode apresentar-se

como uma neurite óptica e às vezes com pigmentação da retina concomitante. Os pacientes que tomem didanosina devem ser submetidos a um exame de retina a cada 6-12 meses (Grasela et al., 1994; Cobo et al., 1996).

## **7.2 Análogos Não-Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTIs)**

Tal como os NRTIs, os NNRTIs tem como alvo a RT. Contudo o seu mecanismo de acção é diferente. Considerando que os NRTIs são análogos nucleosídeos competindo para a incorporação no genoma do VIH, os NNRTIs bloqueiam o alongamento de DNA complementar ligando directamente e não competitivamente à enzima. Isto acarretou uma mudança conformacional no sítio activo da proteína, diminuindo a afinidade para ligação aos nucleosídeos. Os NNRTIs não necessitam de fosforilação intracelular para se tornarem activos e inibirem o VIH-1. A sua potência antiviral e tolerabilidade faz dos NNRTIs um componente favorável no tratamento anti-retroviral, não apresentando toxicidade nem resistência cruzada viral relativamente aos NRTIs. Os efeitos adversos mais frequentes são erupção cutânea ligeira, elevação assintomática das enzimas do fígado e redistribuição de gordura (Clercq, 1998; Dieterich et al., 2004; Cremer et al., 2008).

Apesar das diferentes estruturas químicas e propriedades farmacocinéticas, todos os NNRTIs são metabolizados em algum grau pela enzima do citocromo P450. Além disso, actuam como inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450, afectando o metabolismo de outras drogas. Existem actualmente três NNRTIs aprovados: efavirenz, delavirdina e nevirapina (Clercq, 1998).

### **i. Efavirenz**

O efavirenz, um análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, há 10 anos que tem sido um componente importante no tratamento da infecção pelo VIH. Tem contribuído significativamente para a evolução da terapia antiretroviral altamente activa (HAART) (Maggiolo, 2009).

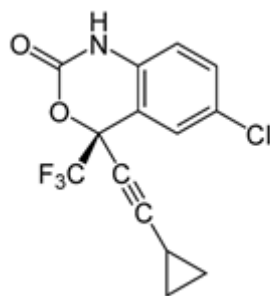


Figura 34: Molécula Efavirenz

O mecanismo de acção do efavirenz é semelhante a todos os outros NNRTIs. Este não requer fosforilação para se tornar activo contra o VIH-1, no entanto, é não-competitivo em relação ao modelo de primer ou nucleosídeo trifosfato de ligação, sendo específico para a RT do VIH-1. Liga-se directamente à RT do VIH-1 e parece inibir o RNA viral e actividade do DNA polimerase dependente do DNA por perturbar o sítio catalítico da enzima (Maggiolo, 2009).

O efavirenz está associado a maiores efeitos adversos e toxicidade do que os outros NNRTIs. Pacientes que receberam efavirenz apresentaram níveis mais elevados de colesterol total e triglicéridos do que aqueles que receberam nevirapina. Efeitos neuropsiquiátricos também foram observados com o efavirenz. Num estudo realizado avaliaram os sintomas neuropsiquiátricos em indivíduos a tomar efavirenz. O distúrbio do sono foi a queixa mais comum em 174 dos indivíduos. Vinte e três por cento dos pacientes classificaram o desconforto global neuropsiquiátrico como moderado a severo após 3 meses de tratamento (Lochet et al., 2003; Fumaz et al., 2002).

O efavirenz mantém um papel fundamental nas estratégias de tratamento recomendado pelo VIH. Dados recentes confirmam que o efavirenz é uma opção rentável para a terapia de primeira linha (Maggiolo, 2009).

## ii. Delavirdina

Delavirdina, um análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, é um inibidor potente e específico da RT do VIH-1 (Tran et al., 2001).

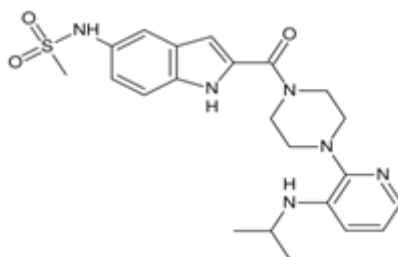


Figura 35: Molécula Delavirdina

O seu mecanismo de acção é semelhante ao do efavirenz. Liga-se directamente à RT do VIH-1 e bloqueia a actividade do RNA-DNA polimerase dependente de DNA, provocando uma ruptura do local catalítico da enzima (PharmGKB, 2010; Scott et al., 2000).

O regime terapêutico aprovado para a delavirdina é de 400 mg três vezes ao dia em combinação com agentes anti-retrovirais adequados, no entanto, uma dose de 600 mg duas vezes ao dia parece fornecer uma exposição sistémica semelhante. A farmacocinética no estado estacionário da delavirdina não é significativamente afectada por alimentos (Tran et al., 2001).

Delavirdina é geralmente bem tolerada. Erupção cutânea é o efeito adverso mais frequente, ocorrendo em 18–50% dos doentes que tomaram delavirdina. Embora uma grande proporção de pacientes desenvolvam erupção cutânea (geralmente com intensidade ligeira a moderada), o tratamento não é interrompido sendo na maioria dos pacientes resolvido rapidamente. Dor de cabeça, dificuldades gastrointestinais e elevação das enzimas hepáticas também podem ocorrer (Scott et al., 2000; Zapor et al., 2004).

### iii. Nevirapina (NVP)

Nevirapina é um fármaco análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, aprovado em 1996 para o tratamento de indivíduos infectados com VIH-1 (Bottaro et al., 2010).

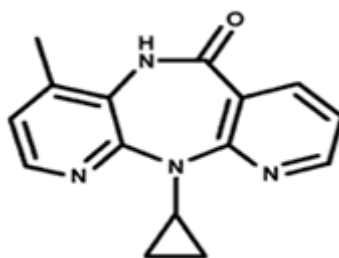


Figura 36: Molécula Nevirapina

O seu mecanismo de acção é semelhante aos outros NNRTIs, liga-se à RT do VIH-1 e bloqueia a actividade do RNA-DNA polimerase dependente de DNA, provocando uma ruptura do local catalítico da enzima (PharmGKB, 2010).

Desde 1996 tem sido usado no tratamento de adultos e crianças infectados pelo VIH-1, bem como na prevenção da transmissão vertical. É bem tolerado, o seu baixo custo, em comparação com outras drogas, e a sua disponibilidade em co-formulações com os NRTIs, torna-lo numa opção interessante para países com recursos limitados (Bottaro et al., 2010; Richman et al., 1994).

Os relatos mais comuns de efeitos adversos relacionados com o NVP são erupção cutânea e hepatotoxicidade e pode variar de leve a eventos com risco de vida até mesmo fatal (Bottaro et al., 2010).

### 7.3 Inibidores da Protease (PIs)

A protease do VIH desempenha uma função essencial no ciclo de vida do VIH pela clivagem dos precursores da poliproteína que geram as proteínas e enzimas essenciais de viriões maduros. Os inibidores da protease do VIH diferem dos inibidores da RT, na medida em que a inibição da protease do VIH afecta directamente as células infectadas por impedir a produção de partículas virais infecciosas. Cinco compostos da classe dos PIs foram aprovados: saquinavir, ritonavir, indinavir, neltinavir e amprenavir. Actualmente surgiram em co-formulações com o ritonavir, o lopinavir, darunavir e tipranavir (Bean, 2005).

Os PIs demonstraram actividade antiviral potente e benefício clínico em todas as fases da infecção pelo VIH. Ligam-se ao sítio catalítico instituído por dois monómeros que formam a protease do VIH, bloqueando a acção da enzima que processa o precursor da poliproteína gag/pol nos seus produtos finais. A inibição desta enzima resulta numa transformação incompleta da proteína do core viral e geração de partículas virais não infecciosas. A longo prazo todos os PIs têm efeitos adversos, principalmente metabólicos, tais como hipocalcemia, hipocalcemia e elevação dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT). Desta forma um dos desafios é o desenvolvimento de novos PIs sem efeitos adversos (Alcami, 2008).

### i. Lopinavir

Lopinavir é um inibidor da protease do VIH. Lopinavir-ritonavir foi das primeiras co-formulações inibidoras da protease do VIH-1. Foi aprovado em Setembro de 2000 para o tratamento da infecção pelo VIH em adultos e crianças com mais de 6 meses (Chandwani et al., 2008).

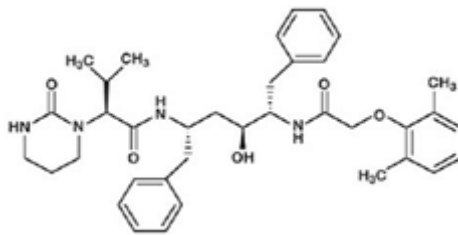


Figura 37: Molécula Lopinavir

Lopinavir é um potente inibidor da protease do VIH-1. Ao bloquear a enzima protease à consequentemente um bloqueio da formação de novos viriões maduros. A co-formulação lopinavir-ritonavir produz um efeito antiviral por inibir a formação de viriões infecciosos, evitando assim subsequentemente novas ondas de infecções celulares (Flexner, 1998).

Lopinavir-Ritonavir, como esquema anti-retroviral é geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos mais frequentes incluem diarreia, náuseas e vômitos, sendo estes geralmente ligeiros a moderados. Efeitos secundários graves são incomuns. Pancreatite foi raramente observada em pacientes que tomaram lopinavir/ritonavir, muito

provavelmente pode estar relacionada à elevação acentuada dos níveis de triglicérides (Oldfield et al., 2006).

## ii. Darunavir

Darunavir é um novo inibidor oral da protease do VIH-1, usado juntamente com uma dose baixa de ritonavir (a fim de alcançar as concentrações séricas eficazes), no tratamento de pacientes infectados pelo HIV-1 (Boffito et al., 2008).

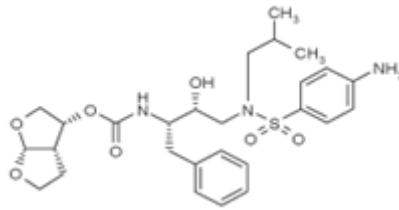


Figura 38: Molécula Darunavir

A combinação darunavir-ritonavir é aprovada para o tratamento da infecção pelo VIH em crianças com 6 anos ou mais velhas com pelo menos 20 kg. Em pacientes adultos e adolescentes, darunavir-ritonavir é recomendada como terapia PIs preferencialmente em pacientes que nunca tenham recebido outro tipo de tratamento anti-retroviral. Em pediatria, darunavir é recomendada como opção de tratamento de segunda linha após falha da terapia inicial devido ao elevado número de comprimidos necessários em crianças com peso inferior a 40 kg. No entanto, sugere-se que o darunavir possa ser uma opção em pediatria no caso de os pacientes já terem recebido algum tipo de terapia anti-retroviral (Courter et al., 2010).

Os efeitos adversos mais comumente reportados com darunavir incluem diarreia (32%), náuseas (18%), nasofaringite (12%), cefaleias (11%) e infecção do tracto respiratório superior (10%) (Madruga et al., 2007).

Darunavir inibe a enzima protease do VIH, formando um complexo inibidor de enzima que impede a clivagem das poliproteínas gal-pol em células infectadas, impedindo assim a formação de partículas virais maduras (Prezista®, 2010).

### iii. Tipranavir (TPV)

TPV é um inibidor da protease do VIH, co-administrado com uma dose baixa de ritonavir. É uma opção eficaz no tratamento do VIH em pacientes que apresentam resistências a mais de um inibidor da protease. É utilizado em adultos e doentes pediátricos com mais de 2 anos de idade infectados pelo VIH (Pham et al., 2009; Winzer et al., 2009).

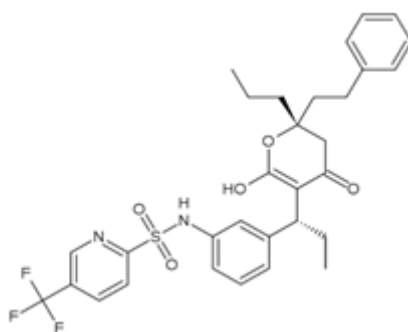


Figura 39: Molécula Tipranavir

O seu mecanismo de acção é semelhante a todas as outras drogas desta classe. Bloqueia a acção da enzima protease do VIH-1, através do bloqueio do precursor da poliproteína gag/pol. Como consequência não há formação de partículas virais maduras (Winzer et al., 2009).

A combinação do tipranavir com o ritonavir está associada a efeitos adversos que incluem o aumento dos triglicédeos e colesterol (Pham et al., 2009).

#### 7.4 Inibidores da fusão entre o VIH e a célula

O terceiro passo da entrada do vírus na célula-alvo resulta de mudanças conformacionais produzidos após ligação da gp120 às células CD4 e a outros co-receptores. Estas mudanças conformacionais envolvem outra proteína viral chamada gp41. Alteração na proteína transmembranar gp41 desencadeia a liberação de um peptídeo que é então inserido na membrana da célula-alvo para formar um poro, permitindo a entrada do vírus. Este último passo é inibido por compostos chamados inibidores de fusão. Os inibidores de fusão na actualidade recebem mais atenção por

causa da recente aprovação do primeiro composto desta classe. O enfuvirtide (T-20), actua inibindo a formação do poro de fusão e fusão posterior da membrana viral com a membrana da célula hospedeira. Hoje em dia, a segmentação do peptídeo de fusão representa um método atraente de inibição da infecção pelo VIH (Jamjian et al., 2004).

#### **i. Enfuvirtide (T-20)**

O enfuvirtide (T-20) foi aprovado em Março de 2003 e devido ao seu único modo de acção, é eficaz para tratamento de pacientes experientes que desenvolveram resistência aos medicamentos anti-retrovirais tradicionais (He et al., 2008).

É uma droga péptica seleccionada a partir da síntese química de peptídeos derivados de várias regiões da gp41. Ao contrário de outras drogas que funcionam após a entrada do vírus na célula, o enfuvirtide trabalha fora da célula, bloqueando a entrada do vírus dentro da mesma (Matos et al., 2010).

Reacções no local da injeção são os efeitos adversos mais comuns associados ao enfuvirtide. Os sinais e sintomas podem incluir dor e desconforto, endurecimento, eritema, nódulos, quistos, prurido e equimoses. Nove por cento dos pacientes que têm reacções locais necessitam de analgésicos (Ball et al., 2003).

### **7.5 Inibidores da Integrase (IN)**

Os IN são uma nova família de fármacos antiretrovirais, cujo espectro de acção inclui o VIH-1 e o VIH-2. Estão indicados para o tratamento em pacientes que nunca receberam terapia anti-retroviral ou que o tratamento com outras drogas tenha falhado. O raltegravir foi o primeiro fármaco desta família a ser aprovado para uso humano. Outros fármacos da família encontram-se em desenvolvimento (Alcami, 2008).

#### **i. Raltegravir**

O raltegravir, foi aprovado em Outubro de 2007 e concedeu a homologação Europeia em Janeiro de 2008 como o primeiro inibidor da integrase para o tratamento da infecção

pelo VIH-1 em pacientes submetidos ao tratamento com raltegravir (Ramkumar et al., 2009).

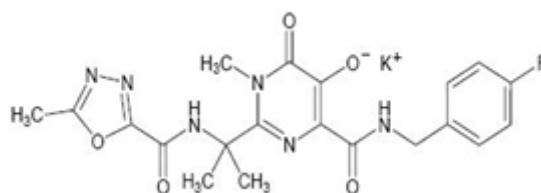


Figura 40: Molécula Raltegravir

O mecanismo de acção do raltegravir envolve a integrase, que é uma enzima necessária ao vírus VIH para que consiga inserir com sucesso o seu DNA viral no DNA do hospedeiro humano. O vírus deve ser capaz de realizar este processo a fim de usar a maquinaria celular do hospedeiro para fazer cópias do seu DNA viral e no fim conseguir espalhar a infecção pelo VIH. Os inibidores da integrase, como o raltegravir, bloqueiam a acção da integrase e evitam que o DNA viral seja inserido com êxito no DNA do hospedeiro. O raltegravir bloqueia o VIH antes de ele alterar o material genético humano. As células humanas não possuem a enzima integrase, portanto, efeitos adversos e toxicidade para as células humanas é baixa (Pharmainfo, 2008).

O raltegravir exhibe uma toxicidade muito baixa, alta potência e farmacocinética favorável. Na terapia de primeira linha, a formulação oral (400 mg duas vezes ao dia) provoca uma grande diminuição da carga de RNA viral abaixo dos níveis de detecção dentro de algumas semanas. A principal via de degradação do raltegravir envolve glicuronidação (Métifiot et al., 2010).

## 7.6 Inibidores da entrada

Uma recente adição no tratamento anti-retroviral é uma nova classe de drogas que tem como alvo o processo de entrada do VIH, interferindo com a acção do co-receptor CCR5. Estes ligam-se a receptores CCR5, um co-receptor na superfície da membrana viral utilizado na entrada do vírus na célula hospedeira, impedindo assim a entrada do vírus no hospedeiro. O primeiro membro licenciado dessa classe é uma droga chamada

maraviroc, que é também o primeiro anti-retroviral a atingir uma célula ao invés de uma proteína viral (Ray, 2008; Bean, 2005).

### **i. Maraviroc**

O maraviroc foi aprovado em 2007 para o tratamento do VIH-1, tornando-o o primeiro (e até agora o único) antagonista do CCR5 disponível para uso clínico (Sax, 2010).

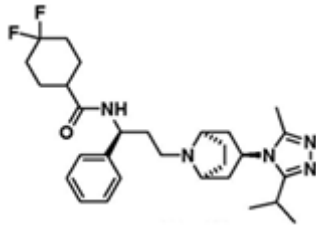


Figura 41: Molécula Maraviroc

O maraviroc liga-se ao receptor CCR5 presente na membrana das células CD4 (linfócitos T). Esta ligação impede a interacção da gp120 do VIH-1 e o CCR5 humano que é necessário para a entrada na célula, impedindo assim a entrada do vírus (PharmGKB, 2010).

O maraviroc é administrado por via oral, 300 mg duas vezes ao dia, não sendo afectado quando administrado com alimentos. A droga é rapidamente absorvida, com picos de concentração de droga entre 0,5 a 4h após administração oral. Na dose de 300 mg, o maraviroc tem uma biodisponibilidade de 33% e um  $t_{1/2}$  para o estado estacionário de 14-18h, atingindo o estado de equilíbrio no prazo de 7 dias (Latinovic et al., 2009).

Os efeitos adversos mais comuns do maraviroc incluem, náuseas, rinites, tonturas e dores de cabeça. Podem também surgir, elevações dos níveis de transaminases ou elevação ocasional da creatinina, no entanto, não são considerados efeitos graves (Ray, 2008).

## 8. Outros fármacos com actividade antivírica

### i. Interferões

As citocinas são uma família de tamanho relativamente pequeno e de proteínas solúveis que mediam a comunicação entre células. São liberados principalmente, mas não exclusivamente, pelas células do sistema imunológico, e desempenham um papel vital na regulação de um número extraordinariamente grande de processos (Jacob, 2006).

O campo de pesquisa das citocinas começou no início dos anos 1950 com a citocina IFN, a primeira a ser descoberta quando foi observado que os extractos de tecidos de animais infectados pelos vírus, inactivados por radiação UV, tiveram uma actividade protectora contra um desafio viral. Essas observações sugeriram a presença de factores no extracto do tecido, que, com base na sua capacidade de interferir na replicação viral, foram designados de interferões. Os IFNs são então substâncias que protegem as células de infecções virais (Jacob, 2006).

Os interferões são classificados em tipo I e II, de acordo com a especificidade do receptor e homologia de sequência. O tipo I compreende o IFN  $\alpha$  e IFN  $\beta$ , enquanto que o tipo II compreende apenas o IFN  $\gamma$  (Jacob, 2006).

O IFN  $\alpha$  e IFN  $\beta$  são potentes agentes antivirais. O IFN  $\alpha$  é produzido por macrófagos e leucócitos e o IFN  $\beta$  por fibroblastos. Não são expressos em células normais, mas a infecção viral de uma célula faz com que os interferões sejam feitos e lançados a partir da célula (as células, muitas vezes acabam por morrer em consequência da infecção). O IFN  $\gamma$  está envolvido na resposta imune adaptativa e inata, modula actividades do sistema imune. É induzido por um conjunto de estímulos e produzido principalmente pelas células NK, linfócitos T CD8+ e linfócitos T helper 1 (Hunt, 2009; Jacob, 2006).

O interferão é expresso através de uma cascata de eventos e indução do estado viral em células vizinhas. O produtor interferão (dsRNA), produzido durante a infecção do vírus vai levar a célula infectada a secretar pequenas quantidades de proteínas IFN, que são glicoproteínas extremamente estáveis. Estas, interagem com as células vizinhas e induzem um estado antiviral em que algumas moléculas efectoras antivirais (AVEMs)

são expressas, desencadeando pela presença de dsRNA a alteração da célula e redução significativa da produção de novos vírus (Wagner et al., 2004).

## 9. Resistência antiviral

A resistência antiviral pode ser definida como uma mudança no vírus, significando que já não é susceptível à droga normalmente utilizada no tratamento viral. A resistência antiviral decorre de alterações aleatórias no material genético do vírus (o genoma) durante a replicação (NISN, 2008).

A identificação da resistência antiviral têm implicações no paciente, ilustradas na tabela 2.

Tabela 2: Implicações da resistência viral (Adaptado de: Griffiths, 2009).

---

### Má notícia porque:

- Mutantes devem ser patogénicos
- Identifica o alvo molecular
- Terapia alternativa pode ser tóxica e/ou cara
- A deformação deve-se espalhar pelos outros

### Boa notícia porque:

- Confirma que a droga tem como alvo um processo do vírus específico
- Identifica o alvo molecular
- Implica o destino como um componente de selectividade
- Gera mutantes para estudos patogénicos
- Fornece um marcador genético para resistência que pode ser útil clinicamente

O vírus da gripe muda frequentemente de uma época para a outra, pode até mesmo mudar no decurso de uma temporada de gripe (NISN, 2008).

O vírus Influenza é susceptível aos inibidores M2 (amantadina e rimantadina) e aos inibidores da neuraminidase (zanamivir e oseltamivir). A proteína M2 é um inibidor do canal de iões, reduzindo a acidificação dos endossomas que é necessário para o desencapsulamento e entrada do vírus. Mutações no canal de iões causam resistência. A NA cliva a HA viral a partir do ácido siálico dos receptores celulares para permitir a libertação de partículas virais recém-formadas a partir da superfície da célula.

Resistências causam mudanças na NA ou na HA, reduzindo a afinidade para o ácido siálico diminuindo assim a actividade da NA (Griffiths, 2009).

Todos os antiretrovirais têm uma baixa potência, mostrando uma rápida emergência de resistência. Os benefícios clínicos importantes muitas vezes só se tornam aparentes quando é usada a terapia combinada (Griffiths, 2009).

Em geral, a resistência aos anti-retrovirais deve-se sobretudo a mutações no genoma viral (Gatell et al., 2004).

A resistência é tratada com esquemas alternativos, pode ser evitada se uma terapia mais potente estiver disponível e/ou se as drogas forem mais selectivas, de modo que possam ser dadas doses maiores. Resultados recentes com um IN mostram uma supressão muito mais rápida do RNA do HIV, oferecendo uma perspectiva de que a emergência da resistência pode ser retardada (Griffiths, 2009)

## **10. O futuro da terapia antiviral**

O processo de desenvolvimento de medicamentos é longo e complexo. Os candidatos a possíveis medicamentos antivirais são frequentemente retirados devido à sua toxicidade ou falta de eficácia em testes preliminares. Geralmente, um candidato promissor leva mais de 10 anos para encerrar o seu caminho através do processo de desenvolvimento de drogas. De acordo com a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, apenas 1 em cada 1000 compostos, depois de ser submetido a ensaios clínicos em humanos, e apenas 1 em cada 5 destes compostos é aprovado. Apesar destes factos, novas classes de drogas anti-VIH e novas classes existentes representam a melhor esperança para pessoas infectadas com o VIH, especialmente aqueles que já esgotaram as terapias actuais (Bean, 2005).

Novas drogas em fase de desenvolvimento clínico ou pré-clínico, devido ao seu destino ou mecanismo de acção podem ter um impacto importante sobre o futuro da terapia antiviral. Exemplos disso são os (i) inibidores da morfogénese viral. Os progressos realizados nos últimos anos na compreensão dos mecanismos de morfogénese do VIH nos últimos estágios do ciclo de replicação viral têm fornecido um número de alvos

envolvidos neste processo. Alguns protótipos têm como alvo a proteína Vpu, uma proteína reguladora envolvida na maturação da partícula viral. O composto BIT-225 é um dos compostos a ter entrado em estádios clínicos precoces. Outros compostos, como o Bevirimat ou HPH-116 envolvem a proteína Gag e interferem com o processo de montagem, reduzindo a infecciosidade viral (Alcamí, 2008; Salzwedel et al., 2007).

(ii) Inibidores dos factores celulares necessários à replicação viral são uma outra recente classe da terapia anti-retroviral. A identificação de factores celulares que actuam na restrição da replicação do VIH, tais como o APOBEC3G e TRIM5 $\alpha$ , abriu a possibilidade de alterar ou bloquear essas proteínas para que possam interferir com o ciclo replicativo do VIH. Recentemente, a identificação de 300 factores celulares, muitos dos quais desconhecidos até agora, estão envolvidos de maneira essencial no ciclo de vida do VIH, este leque de novos alvos celulares permite a possibilidade de desenvolver novos compostos contra eles. Neste momento existe uma intensa investigação do mecanismo de acção dos factores celulares identificados, sendo prematuro falar em drogas dirigidas contra eles. No entanto, é possível que num futuro próximo esta abordagem permita desenvolver novos medicamentos contra alvos celulares que tenham um impacto real no controle da infecção do VIH (Sheehy et al., 2002; Stremlau et al., 2004; Brass et al., 2008).

A importância de estudar a biologia básica dos vírus, mesmo aqueles que hoje em dia não parecem ser relevantes para humanos, animais e doenças das plantas, não pode ser considerada exagerada. Prevê-se um futuro rico na investigação da patogénese viral. Os estudos de células isoladas de infecções virais levaram a critérios surpreendentes em processos de base biológica. Pensa-se que os estudos de infecções virais continuarão a ensinar-nos muito sobre a fisiologia na saúde e na doença (Enquist, 2009).

## Capítulo IV - Conclusão

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, cujos genomas (DNA ou RNA) se replicam no interior de células vivas, usando maquinaria sintética celular. São constituídos por uma zona central denominada nucleóide, constituído pelo ácido nucleico de DNA ou RNA, sendo este revestido pela cápside. Alguns viriões possuem ainda um invólucro, derivado da membrana celular.

Vírus e doenças virais têm estado no centro da ciência, sendo que alguns dos nossos maiores desafios e conquistas envolveram a virologia. No início da década de 1950, com o surgimento de surtos de varíola houve um esforço acrescido para encontrar compostos antivirais.

Com o aumento da incidência de várias patologias causadas por vírus, e com o aumento do impacto socioeconómico houve necessidade de pesquisar e desenvolver novos agentes antivirais bem como novas modalidades de quimioterapia antiviral.

A quimioterapia antiviral consiste em utilizar moléculas com actividade antiviral que bloqueiam uma ou várias etapas do ciclo viral, sem que haja alterações na célula hospedeira.

O desenvolvimento e a pesquisa de novos agentes antivirais são um processo demorado e caro. A falta de sucesso deve-se muitas vezes ao facto de as moléculas antivirais interferirem não só com o crescimento dos vírus bem como afectarem negativamente a célula hospedeira, uma vez que cada etapa do ciclo viral envolve funções celulares. Um dos problemas com a produção de substâncias antivirais está na rápida dinâmica das infecções virais que muitas vezes por falha de diagnósticos rápidos torna obsoletos os próprios tratamentos que pecam por ser tardios.

De um modo geral, a análise pormenorizada da literatura bibliográfica permite-nos concluir que a terapia antiviral ainda está em ascensão científica, embora todos os esforços sejam no sentido de encontrar novos mecanismos de acção para enfrentar novas formas de mutação nos vírus.

## Capítulo V – Referências Bibliográficas

- Artigos Científicos:

Achenbach, C., Scarsi, K. e Murphy, R. (2010). Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Antiretroviral Therapy for the Treatment of HIV, *Advances Therapy*, 27(1), pp. 1-16.

Afdhal, N. (2004). The natural history of hepatitis C, *Seminars in Liver Disease*, 24(2), pp. 3-8.

Alcami, J. (2008). Ciclo replicativo del VIH. Dianas terapéuticas consolidadas y dianas potenciales, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26, pp. 3-10.

Anderson, P. e Rower, J. (2010). Zidovudine and Lamivudine for HIV infection, *National Institutes of Health*, 2, pp. 1-19.

Ball, A. e Kinchelov, T. (2003). Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49, pp. 826-831.

Baltimore, D. (1971). Expression of animal virus genomes, *Bacteriological Reviews*, 35, pp. 235-241.

Barbier, O., Turgeon, D., Girard, C., Gren, D., Tephly, R., Hum, W. e Belanger, A. (2000). 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) is glucuronidated by human UDP-glucuronosyltransferase 2BT (UGT2BT), *Drug Metabolism and Disposition*, 28, pp. 497-502.

Bean, P. (2005). New Drug Targets for HIV, *Clinical Infectious Diseases*, 41, pp. 96-100.

Beigel, J. e Bray, M. (2008). Current and Future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza, *National Institutes of Health*, 78(1), pp. 91-102.

Benson, A., Horst, V. e Lamarca, A. (2004). A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV, *AIDS*, 18, pp. 2269-2276.

Biron, K. (2006). Antiviral Drugs for Citomegalovirus Diseases, *Antiviral Research*, 71, pp. 154-163.

Boffito, M., Miralles, D. e Hill, A. (2008). Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Darunavir/Ritonavir 800/100 mg Once-Daily in Treatment-Naïve and Experienced Patients, *HIV Clinical Trials*, 9(6), pp. 418-427.

Bottaro, E., Huberman, M., Iannella, M., Vesperoni, F., Scapellato, P., Errea, S., Antonelli, L. e Cassetti, L. (2010). Nevirapine-Associated Toxicity in Clinical Practice in Buenos Aires, Argentina, *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 9(5), pp. 306-312.

Brass, L., Dykxhoorn, M., Benita, Y., Yan, N., Engelman, A. e Xavier, J. (2008). Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen, *Science*, 319, pp. 921-926.

Brown, F., Banken, L. e Saywell, K. (1999). Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV and CMV-seropositive volunteers, *Clinical Pharmacokinetics*, 37, pp. 167-176.

Burch, J., Paulden, M., Conti, S., Stock, C., Corbett, M., Welton, N., Ades, A., Sutton, A., Cooper, N., Elliot, A., Nicholson, K., Duffy, S., McKenna, C., Stewart, L., Westwood, M. e Palmer, S. (2009). Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment*, 13(58), pp. 1-287.

Burls, A., Clark, W., Stewart, T., Preston, C., Bryan, S., Jefferson, T. e Fry-Smith, A. (2002). Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment*, 6(9), pp. 1-85.

Castela, N., Vermerie, N. e Chast, F. (1994). Ganciclovir ophthalmic gel in herpes simplex virus rabbit Keratitis: Intraocular penetration and efficacy, *J Occu Pharmacology*, 10(2), pp. 439-451.

Chandwani, A. e Shuter, J. (2008). Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-I infection: a review, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(5), pp. 1023-1033.

Chotiyaputta, W. e Lok, A. (2009). Hepatitis B virus variants, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 6, pp. 453-462.

Clercq, E. (1986). Towards a selective chemotherapy of virus infections. Development of bromovinyldeoxyuridine as a highly potent and selective anti-herpetic drug, *Verh K Acad Geneesk Belg*, 48, pp. 261-290.

Clercq, E. (1998). The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection, *Antiviral Research*, 38, pp. 153-179.

Clercq, E. (2003). Potential of acyclic nucleoside phosphonates in the treatment of DNA virus and retrovirus infections, *Expert Review Anti-Infectious Therapy*, 1, pp. 21-43.

Clercq, E. (2004). Antivirals and antiviral strategies, *Natural Review Microbiology*, 2, pp. 704-720.

Clercq, E. (2006). From adefovir to Atripla<sup>TM</sup> via tenofovir, Viread<sup>TM</sup> and Truvada<sup>TM</sup>, *Future Virology*, 1, pp. 709-715.

Clercq, E. (2008). The Discovery of Antiviral Agents: Ten Different Compounds, Ten Different Stories, *Medicinal Research Reviews*, 28(6), pp. 929-953.

Clercq, E., Descamps, J., Somer, P., Barr, P., Jones, A. e Walker, R. (1979). E-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridine: A potent and selective antiherpes agent, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76, pp. 2947-2951.

Clercq, E. e Holy, A. (2005). Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs, *Natural Review Drug Discovery*, 4, pp. 928-940.

Cobo, J., Ruiz, F., Figuerosa, S., Antela, A., Quereda, C., Elias, P., Corral, I. e Guerrero, A. (1996). Retinal toxicity associated with didanosine in HIV-infected adults, *AIDS*, 10, pp. 1297-3000.

Cooper, A., Banasiak, N. e Allen, P. (2003). Management and prevention strategies for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a review of evidence-based practice interventions, *Pediatric Nursing*, 29, pp. 452-456.

Coster, D., Mckinnon, J., McGill, J., Jones, B. e Fraunfelder, F. (1976). Clinical evaluation of adenine arabinose and trifluorothymidine in the treatment of corneal ulcers caused by herpes simplex virus, *Journal of Infectious Diseases*, 133, pp. 173-177.

Courter, J., Teevan, C., Li, M., Giroto, J. e Salazar, J. (2010). Role of tipranavir in treatment of patients with multidrug-resistant HIV, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 6, pp. 431-441.

Cremer, N. e Tachedjian, G. (2008). Mechanisms of inhibition of HIV replication by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, *Virus Research*, 134, pp. 147-156.

Crotty, S., Maag, D. e Arnold, J. (2000). The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen, *Nature Medicine*, 6(12), pp. 1375-1379.

Cummings, K., Lee, S. e West, E. (2001). Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a meta-analysis of randomized trials, *Jama*, 285(2), pp. 193-199.

Daecke, J., Fackler, T., Dittmar, T. e Krausslich, G. (2005). Involvement of clathrin-mediated endocytosis in human immunodeficiency virus type 1 entry, *Journal of Virology*, 79(3), pp. 1581-1594.

Desgranges, C., Razaka, G., Drouillet, F., Bricaud, H., Herdewijn, P. e Clercq, E. (1984). Regeneration of an antiviral drug (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU) in vivo, *Nucleic Acids Research*, 12, pp. 2081-2090.

Dienstag, L. (2008). Hepatitis B virus infection, *New England Journal of Medicine*, 359, pp. 1486-1500.

Dieterich, T., Robinson, A., Love, J. e Stern, O. (2004). Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors, *Clinical Infectious Diseases*, 38, pp. 80-89.

Earnshaw, D., Bacon, T., Darlison, S., Edmonds, K., Perkins, Robert.e Hodge, A. (1992). Mode of Antiviral Action of Penciclovir in MRC-5 Cells Infected with Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1), HSV-2, and Varicella-Zoster Virus, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(12), pp. 2747-2757.

Elion, G. (1986). History, mechanisms of action, spectrum and selectivity of nucleoside analogs. In: Mills, J. e Corey, L. (Ed.). *Antiviral Chemotherapy: New Directions for Clinical Application and Research*. New York, Elsevier Science Publishing, pp. 118-137.

Elion, G. (1993). Acyclovir: discovery, mechanism of action, and selectivity, *Journal Medicine of Virology*, 1, pp. 2-6.

Enomoto, L., Anderson, P., Li, S., Edelstein, C. e Weinberg, A. (2010). Effect of Nucleoside and Nucleotide Analog Reverse Transcriptase Inhibitors on Cell-Mediated Immune Functions, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 26(11), pp. 1-9.

Enquist, L. (2009). Virology in the 21st Century, *Journal of Virology*, 83(11), pp. 5296-5308.

Evans, J., Lock, K., Levine, B., Champness, J., Sanderson, M., Summers, W., McLeish, P. e Buchan, A. (1998). Herpesviral thymidine Kinases: laxity and resistance, *Journal Genesis Virology*, 79, pp. 2083-2092.

Fartoux, L., Poujol, A., Guechot, J. (2005). Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C, *Gut*, 54(7), pp. 1003-1008.

Feng, J., Ly, K., Myrick, F., Goodman, D., White, K., Svarovskaia, E., Esoda, K. e Miller, M. (2009). The triple combination of tenofovir, emtricitabine and efavirenz shows synergistic anti-HIV-I activity in vitro: a mechanism of action study, *Retrovirology*, 6(44), pp. 1-16.

Ferraris, O., Escuret, V., Bouscambert-Duchamp, M., Lina, B. e Morfin, F. (2010). Intérêtes des inhibiteurs de la neuraminidase dans la prise en charge des infections dues aux virus influenza, *Elsevier Masson*, 58, pp. 69-78.

Field, H. e Clercq, E. (2004). Antiviral drugs-A short history of their discovery and development, *Microbiology Today*, 31, pp. 58-61.

Filer, C., Ramji, J., Allen, G., Brown, T., Fowles, S., Hollis, F. e Mort, E. (1995). Metabolic and Pharmacokinetic studies following oral administration of famciclovir to the rat and dog, *Xenobiotica*, 25, pp. 477-490.

Flexner, C. (1998). HIV-Protease inhibitors, *New England Journal of Medicine*, 338, pp. 1281-1293.

Frampton, E. e Perry, M. (2005). Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection, *Drugs*, 65, pp. 1427-1448.

Fredericksen, L., Wei, L., Yao, J., Luo, T. e Garcia, V. (2002). Inhibition of endosomal/lysosomal degradation increases the infectivity of human immunodeficiency virus, *Journal of Virology*, 76(22), pp. 11440-11446.

Fumaz, R., Tuldra, A., Ferrer, J., Paredes, R., Bonjoch, A., Jou, T., Negredo, E., Romeu, J., Sirera, G., Tural, C. e Clotet, B. (2002). Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1 infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 29, pp. 244-253.

Ganem, D. e Prince, A. (2004). Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences, *New England Journal of Medicine*, 350, pp. 1118-1129.

Garoufis, A., Karidi, K., Hadjiliadis, N., Kasselouri, S., Kobe, J., Balzarini, J. e Clercq, E. (2001). Synthesis, Characterization and Antiviral Properties of Pd(II) Complexes With Penciclovir, *Metal Based Drugs*, 8(1), pp. 57-62.

Gatell, J. e Gil, C. (2004). Agents Antiretrovirals Contra el HIV, *Treballs de la SCB*, 55, pp. 177-186.

Geerinck, K., Lukito, G., Snoeck, R., Vos, R., Clercq, E., Vanrenterghem, Y., Degreef, H. e Maes, B. (2001). A case of human orf in an immunocompromised patient treated successfully with cidofovir cream, *Journal of Medicinal Virology*, 64, pp. 543-549.

Glue, P., Fang, J. e Rouzier, R. (2000). Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 68(5), pp. 556-567.

Gomez, M. (2006). Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response, *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 98(8), pp. 605-615.

Graci, J. e Cameron, C. (2005). Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses, *Reviews in Medical Virology*, 16, pp. 37-48.

Grasela, H., Walawander, A., Beltangady, M., Knupp, A., Martin, R., Dunkle, M., Barbhaiya, H., Pittman, A., Dolin, R. e Valentine, T. (1994). Analysis of potencial risk factors associated with the development of pancreatitis in phase I patients with AIDS or AIDS-related complex receiving didanosine, *Journal of Infectious Diseases*, 169, pp. 1250-1255.

Griffiths, P. (2009). A perspective on antiviral resistance, *Journal of Clinical Virology*, 46, pp. 3-8.

Gupta, Y. e Padhy, M. (2010). Issues in pharmacotherapy of 2009 H1N1 influenza infection, *Review Article*, 56(4), pp. 321-327.

Hadziyannis, J., Tassopoulos, C. e Heathcote, J. (2003). Adefovir Dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B, *New England Journal of Medicine*, 348, pp. 800-807

Hamuy, R. e Berman, B. (1998). Treatment of Herpes Simplex Virus Infections with Topical Antiviral Agents, *European Journal of Dermatology*, 8, pp. 310-319.

Hata, K., Koseki, K., Yamaguchi, K., Moriya, S., Suzuki, Y., Yingsakmongkon, S., Hirai, G., Sodeoka, M., Itzstein, M. e Miyagi, T. (2008). Limited Inhibitory Effects of Oseltamivir and Zanamivir on Human Sialidases, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(10), pp. 3484-3491.

He, Y., Cheng, J., Lu, H., Li, J., Hu, J., Qi, Z., Liu, Z., Jiang, S. e Dai, Q. (2008). Potent HIV fusion inhibitors against Enfuvirtide-resistant HIV-1 strains, *PNAS*, 105(42), pp. 16332-16337.

Heidelberger, C. (1975). On the mechanism of the antiviral activity of trifluorothymidine, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 255, pp. 317-325.

Hladik, F. e Hope, J. (2009). HIV infection of the genital mucosa in women, *Current HIV/AIDS Reports*, 6(1), pp. 20-28.

Hoh, H., Hurley, C. e Claouse, C. (1996). Randomized trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: A multicenter study, *British Journal of Ophthalmology*, 80(2), pp. 140-143.

Hoofnagle, J. (2002). Course and outcome of hepatitis C, *Hepatology*, 36, pp. 21-29.

Jackson, R., Cooper, K., Tappenden, P., Rees, A., Simpson, E., Read, R. e Nicholson, K. (2010). Oseltamavir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: A systematic Review, *Elsevier*, pp. 1-12.

Jacob, H. (2006). Interferon and heparin sulphate, *Biochemical Society Transactions*, 34, pp. 461-464.

Jamjian, C. e McNicholl, R. (2004). Enfuvirtide: first fusion inhibitor for treatment of HIV infection, *American Journal of Health-System Pharmacy*, 61, pp. 1242-1247.

Josset, L., Textoris, J., Liorod, B., Ferraris, O., Moules, V., Lina, B., N'Guyen, C., Diaz, J. e Calatrava, M. (2010). Gene Expression Signature-Based Screening Identifies New Broadly Effective Influenza A Antivirals, *Plos One*, 5(10), pp. 1-18.

Jung, D. e Dorr, A. (1999). Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV and CMV-seropositive subjects, *Journal of Clinical Pharmacology*, 39, pp. 800-804.

Jung, Y., Yeon, J., Choi, J., Kim, C., Jung, E., Kim, J., Park, J., Kim, J., Bak, Y. e Byun, K. (2010). Fanconi's Syndrome Associated With Prolonged Adefovir Dipivoxil Therapy in a Hepatitis B Virus Patient, *Gut and Liver*, 4(3), pp. 389-393.

Kahn, J., Lagakos, S. e Wulfsohn, M. (1999). Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial, *JAMA*, 282, pp. 2305-2312.

Kleymann, G. (2003). Novel Agents and Strategies to Treat Herpes Simplex Virus Infections, *Expert Investigation Drugs*, 12, pp. 165-183.

Lai, L., Gane, E. e Liaw, F. (2007). Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *New England Journal of Medicine*, 357(25), pp. 2576-2588.

Lalezari, P., Friedberg, N. e Bisset, J. (2002). High dose oral ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis, *Journal of Clinical Virology*, 24, pp. 67-77.

Lamarca, A., Clumeck, N. e Plettenberg, A. (2006). Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine compared with abacavir twice a daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1 infected patients, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 41, pp. 598-606.

Lampertico, P., Vigano, M. e Manenti, E. (2007). Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients, *Gastroenterology*, 133, pp. 1445-1451.

Latinovic, O., Kuruppu, J., Davis, C., Le, N. e Heredia, A. (2009). Pharmacotherapy of HIV-1 Infection: Focus on CCR5 Antagonist Maraviroc, *National Institutes of Health*, 1, pp. 1497-1510.

Launay, O., Gérard, L., Morand-Joubert, L., Flandre, P., Guimaramand-Hugon, S., Joly, V., Peytavin, G., Certain, A., Lévy, C., Rivet, S., Jacomet, C., Aboulker, J. e Yéni, P. (2002). *Clinical Infectious Diseases*, 35, pp. 1096-1105.

Lochet, P., Peyriere, H., Lotthe, A., Mauboussin, M., Delmas, B. e Reynes, J. (2003). Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz, *HIV Medicine*, 4, pp. 62-66.

Madruga, V., Cahn, P. e Grinsztejn, B. (2007). Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24 week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, 370(9581), pp. 29-38.

Maggiolo, F. (2009). Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64, pp. 910-928.

Majumdar, S., Nashed, Y. e Patel, K. (2005). Dipeptide monoester ganciclovir prodrugs for treating HSV-1-induced corneal epithelial and stromal keratitis: In vitro and in vivo evaluations, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 21(6), pp. 463-474.

Mallipeddi, R. e Rohan, L. (2010). Progress in antiretroviral drug delivery using nanotechnology, *Internacional Journal of Nanomedicine*, 5, pp. 533-547.

Marechal, V., Prevost, C., Petit, C., Perret, E., Heard, M. e Schwartz, O. (2001). Human Immunodeficiency virus type 1 entry into macrophages mediated by macropinocytosis, *Journal of Virology*, 75(22), pp. 11166-11177.

Masho, S., Wang, C. e Nixon, D. (2007). Review of tenofovir-emtricitabine, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(6), pp. 1097-1104.

Matos, P., Castanho, M. e Santos, N. (2010). HIV-1 Fusion Inhibitor Peptides Enfuvirtide and T-1249 Interact with Erythrocyte and Lymphocyte Membranes, *Plos One*, 5(3), pp. e9830.

McDowell, A., Chittick, E., Stevens, P., Edwards, D. e Stein, S. (2000). Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44, pp. 1686-1690.

McGowan, I. (2008). Rectal microbicides: A new focus for HIV prevention, *Sexually Transmitted Infections*, 84(6), pp. 413-417.

Métifiot, M., Marchand, C., Maddali, K. e Pommier, Y. (2010). Resistance to integrase inhibitors, *Viruses*, 2, pp. 1347-1366.

Miyauchi, K., Kim, Y., Latinovic, O., Morozov, V. e Melikyan, B. (2009). HIV enters cells via endocytosis and dynamin-dependent fusion with endosomes, *Cell*, 137(3), pp. 433-444.

Mohanty, R., Kupfer, S. e Khiani, V. (2006). Treatment of Chronic Hepatitis B, *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3, pp. 446-458.

Molina, M., Journot, V. e Joubert, M. (2005). Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine and efavirenz in HIV-1 infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial, *Journal of Infectious Diseases*, 191, pp. 830-839.

Moore, J. e Dams, R. (2003). The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine, *PNAS*, 100(10), pp. 598-1060.

Morens, D., Taubenberger, J., Folkers, G., Fauci, A. (2010). Pandemic Influenza's 500<sup>th</sup> Anniversary, *Clinical Infectious Diseases*, 51(12), pp. 1442-1444.

Neyts, J., Snoeck, R., Balzarini, J. e Clercq, E. (1991). Particular Characteristics of the anti-human cytomegalovirus activity of (S)-1-(3-hydroxy-2phosphonylmethoxypropyl)-cytosine (HPMPC) in vitro, *Antiviral Research*, 16, pp. 41-52.

Nicholson, G., Wood, M. e Zambon, M. (2003). Influenza, *Lancet*, 362, pp. 1733-1745.

Oldfield, V. e Plosker, L. (2006). Lopinavir/ritonavir. A review of its use in the management of HIV infection, *Drugs*, 66, pp. 1275-1299.

Osborn, M. (2009). Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 5, pp. 789-798.

Pauwels, R. e Clercq, E. (1996). Development of vaginal microbicides for the prevention of heterosexual transmission of HIV, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 11(3), pp. 211-221.

Perillo, R. (2009). Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B, *Hepatology*, 49, pp. 103-111.

Pham, P., Porte, L., Lee, L., Heeswijk, R., Sabo, J., Elgadi, M., Piliero, P., Crovo, P., Fuchs, E., Flexner, C. e Cameron, D. (2009). Differential Effects of Tipranavir plus Ritonavir on Atorvastatin or Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(10), pp. 4385-4392.

Poynard, T., Yuen, M. e Ratziu, V. (2003). Viral hepatitis C, *Lancet*, 362(9401), pp. 2095-2100.

Pue, M. e Benet, L. (1993). Pharmacokinetics of famciclovir in man, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 4, pp. 47-55.

Raborn, G., Martel, M., Michel, M., Michael, A., Lewis, B., Spotswood, L. e Spruance, M. (2002). Effective Treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream, *American Dental Association*, 133, pp. 303-309.

Ramkumar, K. e Neamati, N. (2009). Raltegravir: The evidence of its therapeutic value in HIV-I infection, *Core Evidence*, 4, pp. 131-147.

Ray, M. (2008). Maraviroc in the treatment of HIV infection, *Drug Design, Development and Therapy*, 2, pp. 151-161.

Richman, D., Havlir, D., Corbeil, J., Looney, D., Ignacio, C., Spector, S., Sullivan, J., Cheeseman, S., Barringer, K., Pauletti, D., Shih, C., Myers, M. e Griffin, J. (1994). Nevirapine Resistance Mutations of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Selected during Therapy, *Journal of Virology*, 68(3), pp. 1660-1666.

Salzwedel, K., Martin, E. e Sakalian, M. (2007). Maturation inhibitors: a new therapeutic class targets the virus structure, *AIDS*, 9, pp. 162-172.

Sax, P. (2010). Maraviroc for Treatment-Naïve Patients with HIV-1 Infection: Is the Glass Half Empty or Half Full?, *Journal of Infectious Diseases*, 201, pp. 797-799.

Scott, J. e Perry, M. (2000). Delavirdine: a review of its use in HIV infection, *Drugs*, 60(6), pp. 1411-1444.

Sharp, P. e Hahn, B. (2010). The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS, *Philosophical Transactions of The Royal Society*, 365, pp. 2487-2494.

Sheehy, M., Gaddis, C., Choi, D. e Malim, H. (2002). Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein, *Nature*, 418, pp. 646-650.

Shen, W., Kim, J., Mitchell, S., Kish, P., Kijek, P. e Hilfinger, J. (2009). 5-O-D-VALYL ara A, A potencial prodrug for improving oral bioavailability of the antiviral agent vidarabine, *National Institutes of Health*, 28(1), pp. 43-55.

Shepard, W., Simard, P. e Finelli, L. (2006). Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination, *Epidemiology Review*, 28, pp. 112-125.

Sheperd, J., Gospodarevskaya, E., Frampton, G. e Cooper, K. (2009). Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B infection, *Southampton Health Technology Assessments Centre*, 13, pp. 31-36.

Simpson, D. e Williamson, K. (2006). Famciclovir. A review of its use in herpes zoster and genital and orolabial herpes, *Drugs*, 66, pp. 2397-2416.

Sivasubramanian, G., Manso, E. e MacArthur, R. (2010). Abacavir/lamivudine combination in the treatment of HIV: a review, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 6, pp. 83-94.

Snoeck, R., Andrei, G. e Clercq, E. (2001). Cidofovir in the treatment of HPV-associated lesions, *Verh K Acad Geneesk Belg*, 63, pp. 93-122.

Spruance, L., Paiva, T., Mellors, W., Murphy, R., Gathe, J., Stool, E., Jemsek, G., Dellamonica, P., Cross, A. e Dunkle, L. (1997a). Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine experienced patients: a randomized, double-blind, controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, 126, pp. 355-363.

Spruance, S., Rea, T., Thoming, C., Tucker, R., Saltzman, R. e Boon, R. (1997b). Penciclovir cream for treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group, *JAMA*, 277, pp. 1374-1379.

Standring, N., Bridges, G. e Placidi, L. (2001). Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 12, pp. 119-129.

Stephenson, I. e Zambon, M. (2002). The epidemiology of influenza, *Occupational Medicine*, 52, pp. 241-247.

Steward, M. (2010). Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS, *Clinical Ophthalmology*, 4, pp. 285-299.

Stremlau, M., Owens, M., Perron, J., Kiessling, M., Autissier, P. e Sodroski, J. (2004). The cytoplasmic body component TRIM5 $\alpha$  restricts HIV-1 infection in Old World monkeys, *Nature*, 427, pp. 848-853.

Tran, Q., Gerber, G. e Kerr, M. (2001). Delavirdine: clinical pharmacokinetics and drug interactions, *Clinical Pharmacokinetics*, 40(3), pp. 207-226.

Uprichard, S. (2010). Hepatitis C Virus Experimental Model Systems and Antiviral drug Research, *National Institutes of Health*, 25(4), pp. 227-245.

Vinh, D. e Aoki, F. (2006). Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 7, pp. 2271-2286.

Warden, C., Tang, Q e Zhu, H. (2010). Herpesvirus BACs: Past, Present, and Future, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, pp. 1-16.

Whitley, R., Soong, S., Dolin, R., Galasso, G., Ch'ien, L. e Afford C. (1977). The collaborative Study Group: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis, *New England Journal of Medicine*, 297, pp. 289-294.

Whitley, R., Soong, S., Hirsch, M., Krehmer, A., Dolin, R., Galasso, G., Dunnick, J. e Alford, C. (1981). The NIAID Collaborative Antiviral Study Group: Herpes simplex encephalitis. Vidarabine therapy and diagnostic problems, *New England Journal of Medicine*, 304, pp. 313-318.

Wilhelmus, K. (2000). The treatment of herpes simplex virus epithelial Keratitis, *Trans Am Ophthalmol Society*, 98, pp. 505-532.

Williams, R. (2006). Global challenges in liver disease, *Hepatology*, 44(3), pp. 521-526.

Wingard, J., Stuart, R., Saral, R. e Burns, W. (1981). Activity of trifluorothymidine against cytomegalovirus, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 20, pp. 286-290.

Winzer, R. e Langmann, P. (2009). Tipranavir: A Review of its Use in Therapy of HIV infection, *Clinical Medicine*, 1, pp. 747-761.

Witkowski, J., Robins, R., Sidwell, R. e Simon, L. (1972). Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides, *Journal of Medicinal Chemistry*, 15(11), pp. 1150-1154.

Wutzler, P., Clercq, E., Wutke, K. e Farber, I. (1995). Oral brivudin vs. intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: A randomized double-blind trial, *J Med Virol*, 46, pp. 252-257.

Xiong, X., Smith, J. e Chen, M. (1997). Effect of incorporation of cidofovir into DNA by human cytomegalovirus DNA polymerase on DNA elongation, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41, pp. 594-599.

Zapor, M., Kelly, L., Cozza, D., Gary, H., Wynn, D., Glenn, W., Wortmann, D., Scott, C. e Armstrong, D. (2004). Antiretrovirals, Part II: Focus on Non-Protease Inhibitor Antiretrovirals (NRTIs, NNRTIs, and Fusion Inhibitors), *Psychosomatics*, 45(6), pp. 524-535.

Zhou, J., Fielman, A., Lloyd, M., Chao, C. e Brown, A. (2006). Pharmacokinetics of telbivudine in healthy subjects and absence of drug interaction with lamivudine or adefovir dipivoxil, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(7), pp. 2309-2315.

Zhou, J., Swan, S. e Smith, B. (2007). Pharmacokinetics of telbivudine in subjects with various degrees of renal impairment, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(12), pp. 4231-4235.

- Livros:

Blair, E., Darby, G., Gough, G., Littler, E., Rowlands, D. e Tisdale, M. (1998). *Antiviral Therapy*. 1ª edição. Oxford, United Kingdom, Bios Scientific Publishers.

Ferreira, W. e Sousa, J. (1998). *Microbiologia, Volume 1*. 1ª edição. Lisboa, Lidel.

Flint, S., Enquist, S., Racaniello, V e Shalka, A. (2009). *Principles of Virology*. 3ª edição. USA, ASM Press.

Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. (2006). *Terapêutica Medicamentosa E Suas Bases Farmacológicas*. 5ª edição. Porto, Porto Editora.

Luria, E., Darnell, E. e Campbell, A. (1978). *General Virology*. 3ª edição. New York, John Wiley & Sons.

Patrick, L. (2005). *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 3ª edição. Oxford, Wiley.

Pellet, P. e Roizman, B. (2007). *The family herpesviridae: a brief introduction*. 5ª edição. USA, Lippincott Williams & Wilkins.

Rickinson, A. e Kieff, E. (2007). *Epstein-Barr virus*. 5ª edição. USA, Lippincott Williams & Wilkins.

Roizman, B., Knipe, D. e Whitley, R. (2007). *Herpes simplex viruses*. 5ª edição. USA, Lippincott Williams & Wilkins.

Wagner, E. e Hewlett, M. (2004). *Basic Virology*. 2ª edição. USA, Blackwell Publissing.

- Outras fontes:

Health base (2009). Oseltamivir [Em linha]. Disponível em <<http://www.988288.com/drug-guide/flu-influenza-drug-oseltamivir.html>>. [Consultado em 15/10/10].

Hunt (2009). Interferon [Em linha]. Disponível em <<http://pathmicro.med.sc.edu/mhunt/interferon.htm>>. [Consultado em 5/12/10].

MicrobiologyBytes (2009). Virology: Orthomyxoviruses [Em linha]. Disponível em <<http://www.microbiologybytes.com/virology/Orthomyxoviruses.html>>. [Consultado em 6/10/10].

NISN (2008). Frequently Asked Questions on antiviral resistance <[http://www.nisn.org/c\\_faq.php](http://www.nisn.org/c_faq.php)>. [Consultado em 8/12/10].

Pharmainfo (2008). Raltegravir [Em linha]. Disponível em <<http://www.pharmainfo.net/reviews/drug-profile-raltegravir-integrase-iinhibitor>>. [Consultado em 12/11/10].

PharmGKB (2010). Delavirdina [Em linha]. Disponível em <<http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA449223&objCls=Drug#tabview=tab1->>>. [Consultado em 6/11/10].

PharmGKB (2010). Maraviroc [Em linha]. Disponível em <<http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA164768835&objCls=Drug#tabview=tab1->>>. [Consultado em 25/12/10].

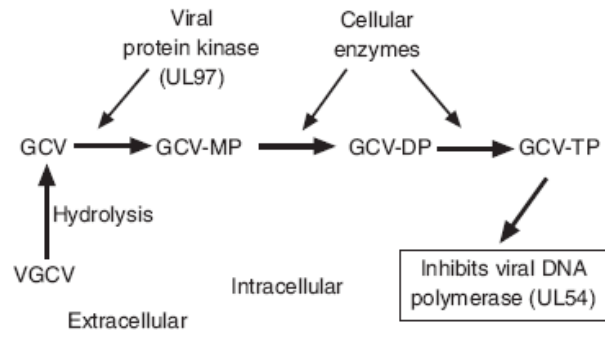
PharmGKB (2010). Nevirapina [Em linha]. Disponível em <<http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA450616&objCls=Drug#tabview=tab1->>>. [Consultado em 6/11/10].

Prezista® (2010). Darunavir [Em linha]. Disponível em <<http://www.antimicrobe.org/drugpopup/Darunavir.pdf>>. [Consultado em 8/12/10].

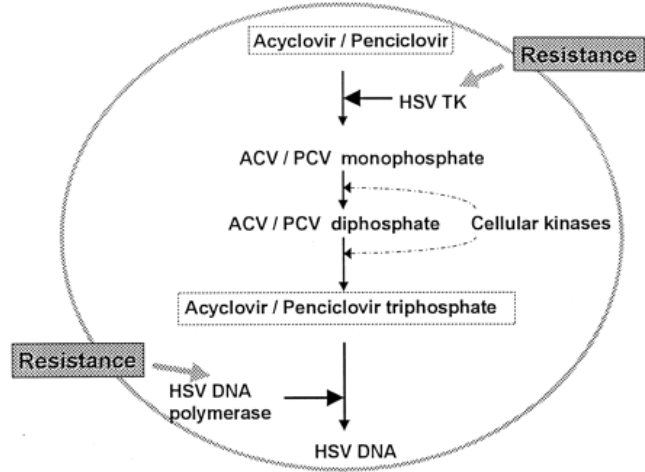
Territorioscuola (2010). Vírus: Partícula Viral [Em linha]. Disponível em <[http://www.territorioscuola.com/software/index\\_pt.php?title=Virus](http://www.territorioscuola.com/software/index_pt.php?title=Virus)>. [Consultado em 6/10/10].

Virologytutorials (2002). Virology Classification [Em linha]. Disponível em <<http://www.nlv.ch/Virologytutorials/Classification.htm>>. [Consultado em 6/10/10].

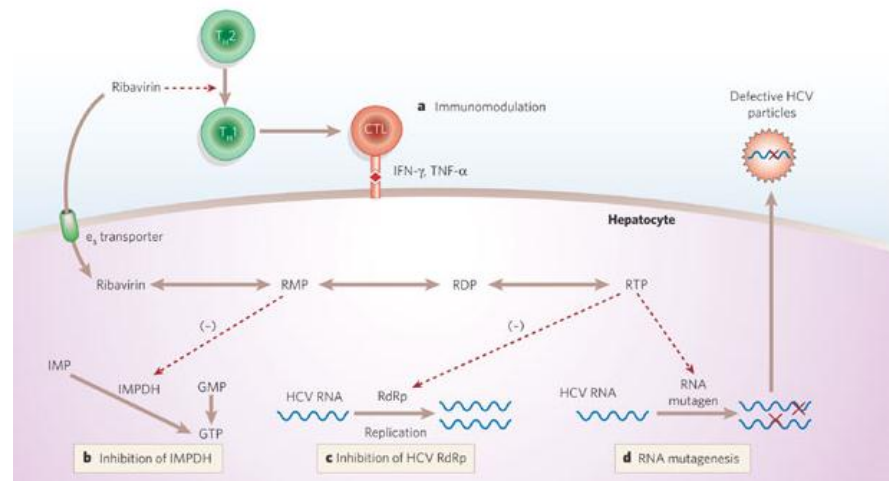
# Anexos



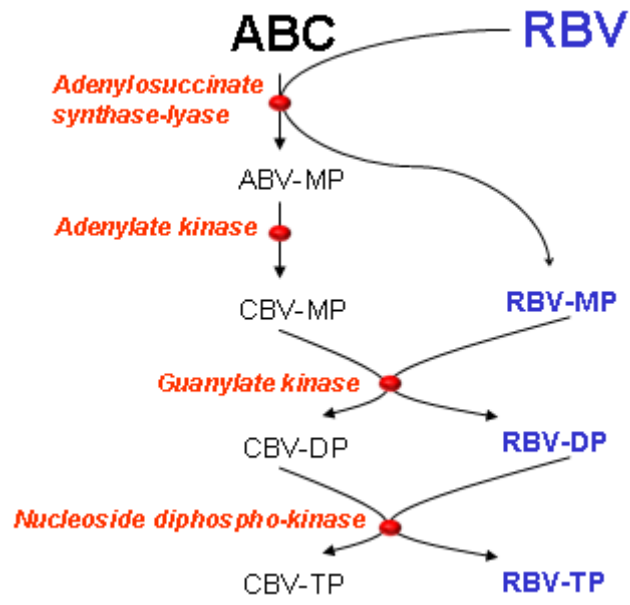
Anexo 1



Anexo 2



Anexo 3



Anexo 4