

# Antivirais na terapia do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)

Ledy do Horto dos Santos Oliveira<sup>1</sup>

O tratamento das doenças de origem viral por drogas antivirais é dificultado não só pela composição molecular extremamente simples destes microorganismos como também pelo seu ciclo replicativo, único entre os seres vivos.

Os vírus são parasitas intracelulares constituídos de material genético (DNA ou RNA) e um invólucro de proteínas. Alguns vírus ainda possuem um envoltório de natureza glicoprotéica e lipídica. Eles não apresentam, como as bactérias, uma estrutura de composição diferente das células animais, que permite a um antimicrobiano atingi-la sem afetar as células do organismo hospedeiro.

O ciclo replicativo viral apresenta outro obstáculo na terapia contra esses agentes infecciosos. Eles não têm replicação autônoma, sendo obrigatoriamente parasitas intracelulares, e portanto dependentes do sistema enzimático da célula para se reproduzirem. Para que um antiviral seja eficiente sem prejudicar a célula hospedeira, ele deve inibir fases específicas do ciclo viral. Desta forma, se faz necessário que estudos sejam empreendidos no conhecimento da virologia molecular para a identifica-

ção de funções virais que possam servir de alvo para um medicamento antiviral.

Um outro aspecto a ser considerado é a toxicidade ao hospedeiro. Não há antimicrobianos que sejam totalmente inócuos para o organismo. Se a infecção é benigna, a droga a ser pesquisada deve ter baixa toxicidade e alta eficácia. Se a infecção é de alta virulência, deve ser feita uma avaliação entre a eficácia da droga e a sua toxicidade para o organismo.

O caminho para a detecção de uma droga antiviral é demorado e custoso. Os testes pré-clínicos incluem estudos em culturas de células e em animais de laboratório. Se a droga passa por esta triagem, seguem-se os testes clínicos, que são divididos em três fases. Na fase I, testa-se a toxicidade da droga, como ela é absorvida e distribuída no corpo. A fase II consiste de estudos sobre a eficácia da droga em cerca de 200 voluntários. Na fase III, os resultados obtidos na fase II são verificados em cerca de 2.000 voluntários. O tempo requerido para que uma droga antiviral seja liberada para comercialização é de cerca de sete anos. Entretanto, por causa da gravidade da AIDS, a FDA (*Food and Drug Administration*), órgão do governo americano que regula a liberação de quimioterápicos, decidiu que o tempo para os ensaios clínicos em relação às drogas para doenças fatais fosse reduzido. O AZT (azidotimidina), por exem-

plo, foi liberado pela FDA sem que os testes da fase III fossem iniciados.

As drogas desenvolvidas no tratamento da AIDS têm como alvo determinadas fases do complexo ciclo replicativo característico dos retrovírus.

O HIV, agente etiológico da AIDS, possui como material genético duas moléculas de RNA, que associado a uma proteína enzimática com atividade polimerase (transcriptase reversa), é protegido por uma estrutura protéica central, denominado cerne ou nucleóide. A partícula viral é completada por um envoltório glicolipídico (Fig. 1).

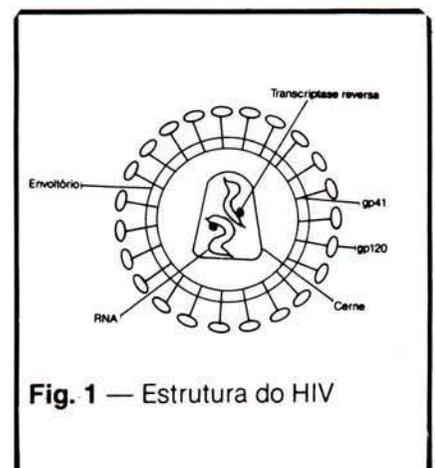


Fig. 1 — Estrutura do HIV

Apesar do HIV infectar, no organismo, vários tipos de células, a doença é caracterizada pela imunodeficiência progressiva e fatal causada por depleção de linfócitos T auxiliares

<sup>1</sup>Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal Fluminense  
©1989 — ECN-Editora Científica Nacional Ltda.

(LTA), que são as células reguladoras do sistema imune do indivíduo. A maioria das drogas anti-HIV desenvolvidas até agora visa bloquear a infecção nessas células. Algumas inibem também a replicação do vírus em macrófagos.

Para que se compreenda o mecanismo de ação dos antivirais utilizados na terapia contra a AIDS, é necessário conhecer alguns aspectos do ciclo vital do HIV (Fig. 2).

A infecção é iniciada quando o vírus é adsorvido à célula por meio de uma glicoproteína de seu envoltório, a gp 120. Esta glicoproteína tem alta afinidade para receptores celulares específicos, as moléculas CD4, que são expressos na superfície de certas células mononucleares. Uma vez adsorvido, o vírus é internalizado e seu ácido nucléico é liberado no citoplasma celular pela ação de enzimas lisossomais que degradam as proteínas do cerne viral. A seguir o RNA viral é transcrito a DNA pela ação da transcriptase reversa. Algumas moléculas do DNA viral permanecem no citoplasma, mas o vírus somente continuará o seu ciclo se cópias do DNA viral passarem ao núcleo e se integram ao genoma celular. Neste estado de integração o ácido nucléico viral, chamado provírus, pode permanecer latente por longos períodos de tempo.

Um problema não resolvido no conhecimento da biologia do HIV é a ativação do provírus, que resultará na produção de novas partículas virais. Sabe-se, entretanto, que depende tanto de uma complexa regulação de genoma viral, como da interação deste com a célula hospedeira. *In vitro*, a estimulação da célula T4 por mitógenos, antígenos e transfecção com gens virais heterólogos (Rosemberg & Fauci<sup>(14)</sup>) resultam na replicação do HIV em células com infecção latente. *In vivo*, ativadores potenciais incluem patógenos tais como citomegalovírus, vírus da hepatite B e vírus herpes simplex. Após ativação, ocorre a transcrição, seguindo-se a síntese de proteínas virais. Essas proteínas e o RNA viral genômico se reúnem na superfície celular e vírus infecciosos serão produzidos ao serem liberados para o meio extracelular (Ho e cols.<sup>(6)</sup>).

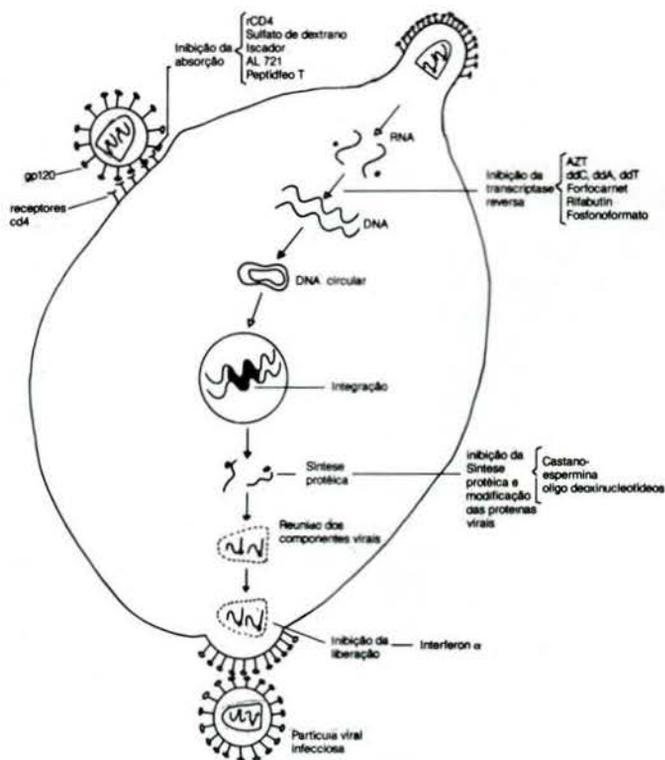
Neste ciclo, pesquisadores têm detectado vários alvos para o ataque ao vírus pela quimioterapia antiviral.

Assim, têm sido desenvolvidas ou ainda estão em estudo um grupo de drogas que impedem a adsorção do vírus à célula por modificarem a membrana celular ou o envoltório viral. Outro grupo de antivirais bloqueiam a polimerase e impedem a síntese do DNA viral e sua integração ao DNA celular. Um terceiro grupo inibe a síntese de proteínas virais. Finalmente um grupo de antivirais inibe a liberação de novos vírus da célula infectada.

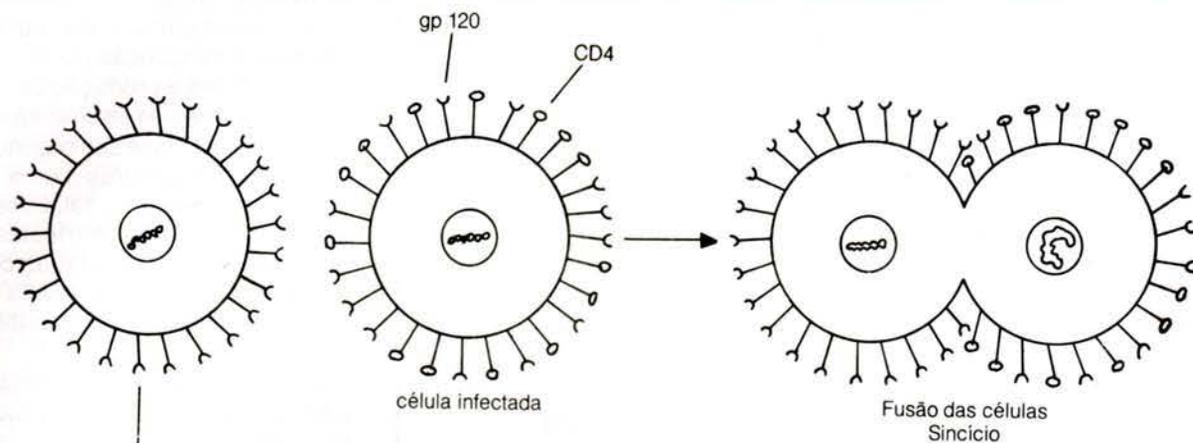
### Inibidores da adsorção

A glicoproteína do envoltório viral, gp 120, desempenha um papel importante, não só para iniciar a infecção, como também na destruição dos lin-

fócitos T auxiliares (LT4). O ponto crítico na progressão da AIDS é a intensa depleção dos linfócitos T auxiliares. Entretanto, o fato de que poucas destas células abrigam o vírus torna improvável que a morte dos LTA seja somente por ação direta da infecção pelo HIV. Um dos mecanismos sugeridos para explicar o intenso decréscimo destes linfócitos no organismo seria a fusão de células infectadas com células não infectadas, evento observado *in vitro*. Esta fusão, mediada pela gp 120 das células infectadas e pelo receptor CD4 das células não infectadas (Lifson e cols.<sup>(10)</sup>), resulta na formação de sincícios ou células gigantes multinucleadas, que desenvolvem citoplasma vacuolado e morrem em cerca de um dia (Fig. 3).



**Fig. 2** — Fases do ciclo replicativo do HIV susceptíveis ao ataque de drogas antivirais



**Fig. 3** — Formação de Sincício

Os antivirais que previnem a adsorção do vírus à célula também impedem a formação de sincícios. Os que já estão em fase de testes clínicos são:

- **rCD4** — A síntese de moléculas solúveis CD4 por técnicas de DNA recombinante (Smith e cols.<sup>(15)</sup>) tem sido utilizada para bloquear os sítios de ligação do envoltório do HIV (gp120) e impedir a infecção. A droga não promove a cura, mas retarda a progressão da doença. Alguns pesquisadores aconselham precaução contra esta terapia, porque o organismo pode produzir anticorpos que atacarão os linfócitos T auxiliares do paciente. Em testes com animais não ocorreu este problema, mas em humanos o medicamento pode agir de maneira diferente. Em outubro de 1988, dez indivíduos internados no Hospital Geral de San Francisco receberam a droga por dez semanas. Ainda é cedo para qualquer avaliação.

- **Sulfato de dextrana** — Este polissacarídeo sulfatado tem demonstrado inibir a adsorção do HIV às células e a formação de sincícios *in vitro* (Mitsuya e cols.<sup>(12)</sup>). Estudos conduzidos por Callan e cols.<sup>(2)</sup> demonstram que este antiviral diminui a gp120 na superfície celular, mas não interfere com a interação gp120-CD4. A droga parece bloquear também a infecção em macrófagos.

O sulfato de dextrana é usado no Japão por mais de 20 anos para baixar os níveis de colesterol. Na terapia anti-HIV, os testes clínicos estão na fase I/II. Não parece inibir a replicação viral, detectada pela reação do

antígeno p24 (um antígeno interno do vírus cuja presença indica replicação viral). Entretanto, o número de LT4, nos indivíduos testados, aumentou significativamente. Ainda não se sabe se o sulfato de dextrana atravessa a barreira hematoencefálica, o que é necessário para bloquear a infecção no cérebro. Apesar de ter baixa toxicidade, ela não é aconselhada em pacientes com doenças hemorrágicas, porque retarda o tempo de coagulação. Alguns indivíduos têm severa diminuição de leucócitos, toxicidade hepática e diarreia.

- **Iscador** — Este agente terapêutico, extraído de uma planta européia (*Viscum album*), tem sido usado na Europa como anticancerígeno há cerca de 60 anos, destruindo as células cancerosas e estimulando o sistema imune (Kwaja e cols.<sup>(8)</sup>). Na terapia contra a AIDS, a droga foi recentemente aplicada em testes clínicos sob uma forma não fermentada. *In vitro* diminui a formação de sincícios e

diminui ou bloqueia a replicação viral. A droga produz poucos efeitos tóxicos. Nos testes iniciais com pacientes, tem retardado a progressão da doença e estimulado o sistema imune.

- **AL721** — O AL721 é composto por três tipos de lipídios na proporção 7:2:1, sendo 70% de lipídios neutros, 20% de fosfatidilcolina e 10% de fosfatidiletanolamina. O mecanismo de ação do AL721 tem sido atribuído à alteração ou ao envoltório viral ou na membrana celular, por remoção do colesterol, tornando difícil a adsorção do vírus à célula. Os testes clínicos com a droga ainda são inconclusivos (Grieco e cols.<sup>(5)</sup>). O AL721 não é tóxico.

- **Peptídeo T** — Este antiviral (D-ala-1-peptídeo-T-amida) ainda está na fase I dos testes clínicos. Ele bloqueia o receptor celular para o HIV. *In vitro* previne que o líquor de pacientes infectados lise neurônios (Buzy e cols.<sup>(1)</sup>). A gp120 é potencialmente

**Tabela 1** — Via de administração de algumas drogas anti-HIV

Antiviral	Via de administração
rCD4	Injetável
Sulfato de dextrana	Oral ou endovenosa
Iscador	Subcutânea
AL721	Oral
AZT	Oral ou endovenosa
ddC, ddA, ddI	Oral ou endovenosa
Fosfocarnet	Oral ou endovenosa
Rifabutin	Oral
Interferon $\alpha$	Oral ou subcutânea
Interferon $\beta$	Subcutânea ou endovenosa
Interferon $\gamma$ e fator de necrose tumoral	Intramuscular

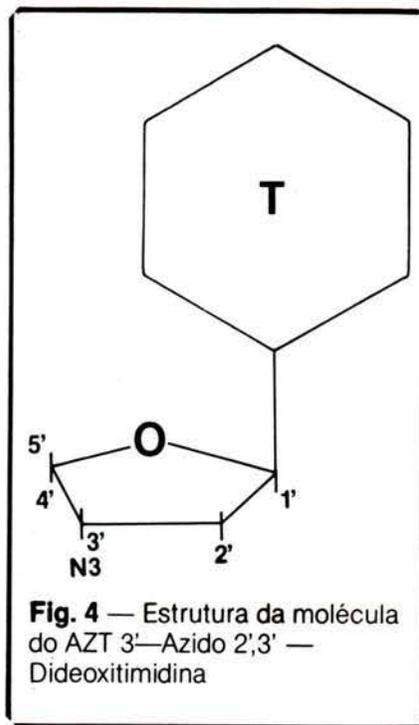
neurotóxica no desenvolvimento de culturas de neurônios.

### Inibidores da síntese do DNA viral

A maioria das drogas antivirais são análogos de nucleosídeos. Estas moléculas sintéticas bloqueiam a síntese do ácido nucléico viral pela inibição de enzimas da via metabólica de bases purinas ou pirimidinas ou pela inibição das polimerases na síntese do ácido nucleico. Os análogos de nucleosídeos podem também ser incorporados na cadeia do ácido nucleico e parar sua síntese. No caso do HIV, estes compostos têm como alvo a transcriptase reversa, uma enzima dos retrovírus que catalisa a síntese do DNA viral e sua integração ao genoma da célula hospedeira.

• **Dideoxynucleosídeos** — Muitos inibidores da transcriptase reversa pertencem ao grupo dos análogos de nucleosídeos. O mais eficaz destes compostos, até agora, é o 3'-azido-2',3'-dideoximidina, o AZT ou zidovudine. Este composto foi sintetizado, originalmente, como droga potencialmente anticancerígena. Como antineoplásico os testes não foram muito promissores, mas em 1985 foi demonstrado que o AZT inibia o HIV *in vitro*. Dentro da célula, o AZT é fosforilado e convertido a trifosfato de AZT, que é a forma ativa da droga. O AZT-trifosfato é um análogo de timidina trifosfato e inibe a síntese do DNA viral de dois modos: por inibição competitiva, em que o AZT se liga à transcriptase viral no sítio que se ligaria ao nucleosídeo normal e por impedir o alongamento da cadeia do DNA viral.

O AZT não afeta as células T4 já infectadas. Assim, não cura a AIDS. Além disso, o AZT também se liga ao DNA das células da medula óssea e bloqueia a produção de células vermelhas e brancas do sangue, tornando-o muito tóxico. Entretanto, para alguns pacientes com AIDS ou com sintomas relacionados à AIDS (ARC), a administração da droga retarda a progressão da doença. E para alguns indivíduos que conseguem tolerar sua toxicidade, ele reduz os sintomas da infecção. O AZT atravessa a barreira hematoencefálica e alcança o cérebro, onde o HIV produz alterações neurológicas. Entretanto, já foram encontrados linhagens de HIV resistentes ao AZT (Larder e cols.<sup>(9)</sup>) (Fig. 4).



**Fig. 4** — Estrutura da molécula do AZT 3'-Azido 2',3' — Dideoximidina

Outros dideoxynucleotídeos são sintetizados com o mesmo propósito. A eficácia dessas drogas depende da facilidade de entrar na célula e de sua fosforilação por enzimas celulares chamadas quinases. A dideoxicitidina (ddC), por exemplo, previne a replicação do HIV e também atravessa a barreira hematoencefálica. Testes clínicos demonstram que a ddC diminui o antígeno p24 e temporariamente aumenta o número de células T4. Infelizmente, é muito tóxico (Yarchoan e cols.<sup>(16)</sup>).

Testes experimentais estão sendo realizados com um análogo de purina, a 2',3'-dideoxynosina (ddl), que se tem mostrado menos tóxico que o AZT e a ddC (Yarchoan e cols.<sup>(17)</sup>).

• **Rifabutin** — O Rifabutin é um antibiótico usado para o tratamento de infecções por *Mycobacterium avium* intracelular (MAI) e outras infecções relacionadas à AIDS. A droga atravessa a barreira hematoencefálica e parece ser eficaz nas desordens neurológicas promovidas pelo HIV. É pouco tóxico, estando na fase II dos testes clínicos.

• **Foscarnet (fosfonofornato trissódico)**.

Estudos experimentais indicam que este composto bloqueia a infecção em macrófagos. O Foscarnet está na fase I/II dos testes clínicos. Apresenta efeitos colaterais transitórios.

### Inibidores da síntese de proteínas virais

Outro alvo para a terapia anti-HIV refere-se à transcrição e tradução do DNA viral para a produção de proteínas. As drogas experimentais que bloqueiam esta fase são oligonucleotídeos complementares a uma parte do RNA mensageiro viral. Esses oligonucleotídeos, ainda em testes *in vitro*, obstruem os ribossomos celulares, que são locais da célula onde ocorre a síntese de proteínas (Montefiore<sup>(13)</sup>).

Para que as proteínas virais se tornem funcionais, elas são clivadas por um tipo de enzima e glicosiladas por outro tipo. Um terceiro grupo de enzimas corta alguns dos grupamentos terminais da parte glicídica da glicoproteína. Uma droga extraída de uma planta alcalóide, a castanoespermina, inibe a glicosidase e torna o HIV menos hábil para infectar células ou formar sincícios. Entretanto, é muito tóxico. Análogos da castanoespermina mais potentes e menos tóxicos estão sendo testados (Sunkara, 1989).

### Inibidores da liberação de vírus da célula

Interferons (IFN) são classes de proteínas produzidas no organismo face a uma infecção. Há pelo menos três classes de interferons: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ). O  $\alpha$ -interferon, *in vitro*, inibe a maturação do HIV, bloqueando sua liberação para o meio extracelular. Testes clínicos têm demonstrado que a administração do  $\alpha$ -IFN regride o sarcoma de Kaposi, um tumor das paredes dos vasos sanguíneos frequentemente encontrado em pacientes com AIDS, em cerca de 50% dos casos (Kabbash e cols.<sup>(7)</sup>). Alguns trabalhos demonstram que o efeito sinérgico do AZT e  $\alpha$ -IFN reduz significativamente o tumor (Dexon e cols.<sup>(4)</sup>). Entretanto, ocorre o somatório de efeitos tóxicos dos dois medicamentos; assim, o tempo de administração das drogas ao paciente tem que ser limitado. O  $\alpha$ -IFN sózinho produz fadiga, febre, mialgia, cefaléia e calafrios.

Os outros tipos de IFN também têm sido testados na terapia contra a AIDS. O  $\beta$ -IFN recombinante, em testes de laboratório, exibiu efeito anti-HIV (Michaels e cols.<sup>(11)</sup>). Em testes clínicos, os resultados indicam que associado a AZT (Carron e cols.<sup>(3)</sup>) tem seu efeito terapêutico aumenta-

do. A droga tem toxicidade moderada e seu mecanismo de ação é desconhecido.

O  $\gamma$ -IFN tem mostrado ação antiviral *in vitro* quando associado ao fator de necrose tumoral (TNF). O TNF é uma proteína produzida por macrófagos que destrói células cancerosas e tem sido testada na remissão do sarcoma de Kaposi. Há necessidade de mais experimentos para que seja determinada a efetividade dessa associação.

O esforço para a cura da AIDS tem levado pesquisadores a procurarem outros alvos para debelar a infecção. Assim, recentes pesquisas indicam que sais biliares (60% de colato de sódio e 40% de deoxicolato diluído em água) inativam o HIV (Lloyd e cols., 1988). Os pesquisadores acreditam ser devido ao rompimento do envoltório viral. Apesar dos sais biliares afetarem somente as células infectadas, há necessidade de maiores investigações acerca de sua toxicidade, assim como a do BHT (hidroxitolueno butilado), um antioxidante usado em gorduras e óleos como preservativo de alimentos. Os estudos sobre esse possível antiviral mostram resultados controversos acerca de sua eficácia.

A Ribavirina tem um largo espectro antiviral. Sob a forma de aerossol obteve aprovação pelo FDA no tratamento de infecções virais respiratórias em crianças. A droga encontra-se em testes experimentais como ina-

tivador do HIV. Seu mecanismo de ação é desconhecido.

### Imunomoduladores

Ao lado das drogas que agem diretamente no ciclo biológico do HIV, estão sendo também desenvolvidas substâncias que reabilitam e estimulam o sistema imune do paciente infectado pelo HIV. Esses compostos, chamados imunomoduladores, são administrados sozinhos ou em associação com as drogas antivirais. Como exemplos de imunomoduladores temos o ampligen (estimulador de  $\alpha$ -IFN), o imuthiol (ditiocarbamato), o dissulfiran e a isoprinosina. Para uma avaliação mais precisa do efeito dos moduladores em pacientes infectados pelo HIV são necessários mais testes clínicos.

Quase todas as drogas antivirais aqui descritas estão em fase experimental. Algumas, apesar de demonstrarem atividade anti-HIV *in vitro*, produzem efeitos colaterais que podem comprometer ainda mais o estado geral já tão precário do paciente aidsético. Outro problema é o aparecimento de linhagens mutantes resistentes a essas drogas. Além disso, o tempo é um fator limitante na determinação exata da atuação dessas drogas no indivíduo. Certamente ainda há longo caminho a percorrer na descoberta de um agente seguro e eficaz na terapia contra a AIDS.

### Referências

• 1. BUZY JM e cols. — CSF from Patients with Early HIV Infection Produces Neuronal cell Killing "in

vitro". Prevention by Peptide T. V International Conference on AIDS, Montreal, 1989. • 2. CALLAN L e cols. — Dextran Sulfate Decreases cell Surface gp 120, but does not interfere with gp 120 — CDA Interaction. V International Conference on AIDS, Montreal, 1989. • 3. CARRON W e cols. — Anti HIV Activity of Beta-Interferon Combination with Zidovudine. IV International Conference on AIDS, Stockholm, 1988. • 4. DEXON L e cols. — Combination Trial (Phase I-II) of Zidovudine with Lymphoblastoid Interferon Alpha in Patients with AIDS and Kaposi's Sarcoma. IV International Conference on AIDS, Stockholm, 1988. • 5. GRIECO MH e cols. — Open study of AL 721 treatment of HIV — infected subjects with generalized lymphadenopathy syndrome: an eight-week open trial and follow-up. Antiviral Research, 9: 188, 1988. • 6. HO DD e cols. — Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. N Engl J Med, 317: 278-286, 1987. • 7. KABBASH L e cols. — AIDS — Associated Kaposi's Sarcoma: Treatment with Moderate doses of Recombinant Interferon Alpha-2a. IV International Conference on AIDS, Stockholm, 1988. • 8. KWAJA T e cols. — Recent studies on the anticancer activities of mistletoe and its alkaloids. Oncology, 43 (supl. 1): 42, 1986. • 9. LARDER BA e cols. — Variants of HIV Resistant to Zidovudine (AZT). V International Conference on AIDS, Montreal, 1989. • 10. LIFSON e cols. — AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. Science, 232: 1123-1127, 1986. • 11. MICHAELS A e cols. — Recombinant human interferon beta reduces human immunodeficiency virus in peripheral blood mononuclear cells. Proc AACR, 28: 1.824, 1987. • 12. MITSUYA H e cols. — Dextran sulfate suppression of virus in the HIV family: inhibition of virus binding to CD4 + cells. Science, 240: 648-649, 1988. • 13. MONTEFIORE DC — New Analogues of 2',5'-Oligoadenylate with Improved anti HIV-1 Activity "In Vitro". V International Conference on AIDS, Montreal, 1989. • 14. ROSEMBERG ZF, FAUCI AS — Immunopathogenic mechanisms of HIV Infection. Clin Immunol. Immunopathol, 50: 5:149-5:156, 1989. • 15. SMITH DH e cols. — Blocking of HIV-1. Infectivity by a soluble, secreted form of the CD4 antigen. Science, 238: 1.704, 1987. • 16. SUNKARA P e cols. — Castanospermine Analogues as a Potent Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus (HIV). V International Conference on AIDS, Montreal (1989). • 17. YARCHOAN R e cols. — Phase I studies of 2',3'-dideoxycytidine in severe HIV infection as a single agent and alternating with AZT. Lancet, 16: 76-81, 1988. • 18. YARCHOAN R e cols. — In vivo activity against HIV and favorable toxicity profile of 2',3'-dideoxyinosine. Science, 245: 412-415 1989.

# 1.º Simpósio Nacional de DST e AIDS

6 a 9 de dezembro de 1990  
Belo Horizonte — MG

Local — Faculdade de Ciências Médicas de Minas  
Gerais

Promoção — Ministério da Saúde  
Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais  
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais  
Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente  
Transmissíveis