

Fuzeon, o primeiro medicamento de uma nova classe anti-HIV denominada inibidores de fusão

Fuzeon, the first of a new class of anti-HIV drug called entry inhibitors

Marcus Vinícius Nora de Souza*

RESUMO – A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) é uma das mais temidas doenças no mundo. Uma promissora área de pesquisa é baseada no estudo e obtenção de fármacos capazes de prevenir a entrada do vírus na célula hospedeira, chamados de inibidores de fusão, que atuam diferentemente dos medicamentos anti-HIV, os inibidores de protease (IPs), os inibidores de transcriptase reversa nucleosídicos (IsTRN) e os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídicos (IsTRNN), que são ativos contra o vírus HIV após infectar a célula. Neste contexto, o fuzeon é o primeiro de uma nova classe de medicamentos que inibem a fusão do vírus HIV com células CD4.

PALAVRAS-CHAVE – SIDA, vírus VIH, fuzeon, inibidores de fusão.

SUMMARY – *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is one of the most frightening diseases worldwide. One promise area of research has focused on preventing HIV entry into host cells, called entry inhibitors, that work differently from the approved anti-HIV drugs – the protease inhibitors (PIs), the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) – which are active against HIV after it has infected a cell. In this context, fuzeon is the first of a new class of medications that inhibits the fusion of the HIV virus particle with the CD4.*

KEYWORDS – AIDS, virus HIV, Fuzeon, entry inhibitors.

INTRODUÇÃO

As infecções causadas por vírus causam profundas alterações no metabolismo celular, sendo responsáveis por inúmeras doenças crônicas e degenerativas em seres humanos, plantas e animais. Em seres humanos, os vírus são responsáveis por uma grande variedade de doenças, tais como: gripes, hepatite, herpes, raiva, condiloma, caxumba, varíola, febre amarela, rubéola, dengue, ebola e AIDS, além de algumas doenças infantis, como a poliomielite, a catapora e o sarampo.

Nos últimos 20 anos, o vírus conhecido como VIH (vírus da imunodeficiência humana) ou HIV (Human Immunodeficiency Vírus) tem sido objeto de intensos estudos. Este vírus da família do retrovírus (composto de ARN) é capaz de parasitar e descoordenar o sistema imunológico do homem, levando a uma doença infecciosa conhecida como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS)¹.

Esta doença tornou-se uma epidemia mundial já no final da década de 1980 e, infelizmente, continua se expandindo. Por exemplo, desde o início da epidemia, o ano de 2003 foi o ano em que mais pessoas morreram de AIDS (cerca de 2,5 milhões a 3,5 milhões), com uma estimativa de contaminação de 5 milhões de pessoas (ou algo entre 4,2 e 5,8 milhões)². Atualmente, um em cada cinco adultos no sul da África vive hoje com o

vírus HIV, que continua se espalhando perigosamente pela Ásia e pelo Leste da Europa. Cerca de 40 milhões de pessoas (34 a 46 milhões) são hoje portadoras do HIV, dos quais 2,5 milhões são crianças com menos de 15 anos³. A AIDS é a principal causa de morte na África e a quarta em todo o mundo e estima-se que cerca de 68 milhões de pessoas morrerão de AIDS até 2020, sendo mais que o triplo de mortes ocorridas nos primeiros 20 anos de epidemia (AIDS, 2004)³.

Devido às perspectivas alarmantes dessa epidemia, novas estratégias e medicamentos têm sido desenvolvidos, sendo o fuzeon o primeiro de uma nova classe de medicamentos comumente conhecidos como inibidores de entrada ou fusão. O presente artigo tem como objetivo abordar o potencial dos inibidores de fusão no combate ao vírus HIV.

Ciclo da replicação viral

Para se combater o vírus HIV é extremamente importante conhecer como o vírus infecta o organismo⁵. O alvo preferencial do vírus HIV são as células de defesa imunológica conhecidas como linfócito T auxiliar, linfócito T4 ou T CD4+ que normalmente se encontram na corrente sanguínea e são responsáveis por toda a coordenação da defesa imunológica do organismo.

A infecção de uma célula se dá quando o vírus HIV se funde à membrana celular do linfócito e o conteúdo da cápside é liberado no citoplasma celular (Figura 1). Em seguida, a enzima transcriptase reversa atua na

Recebido em 10/8/2005

*Doutor do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FAR Manguinhos - FioCruz- RJ

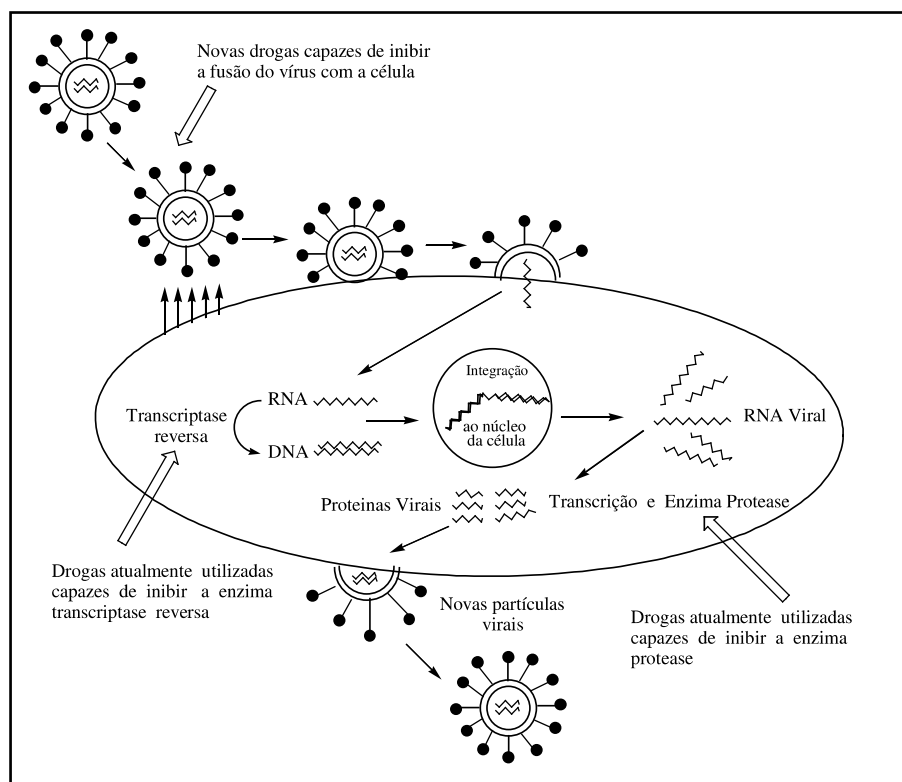


FIG. 1 - Esquema resumido do ciclo da replicação viral com as etapas em que atuam os medicamentos disponíveis no mercado.

conversão do RNA viral em DNA, pois só assim ele consegue entrar no núcleo da célula e assumir o controle dos mecanismos de replicação, sendo o DNA viral então transportado ao núcleo celular onde uma segunda enzima do HIV, a integrase, catalisa a incorporação do DNA viral ao material genético do hospedeiro (Figura 1). Em seguida, após a transcrição e tradução dos genes virais, a enzima protease atua na fase final da montagem de um novo vírus, fundamental para a clivagem das cadeias protéicas produzidas pela célula infectada em proteínas virais estruturais e enzimas que formarão cada partícula do HIV (Figura 1)¹

Problemas relacionados aos medicamentos atuais utilizados no combate ao vírus HIV

Atualmente, excetuando o Fuzeon, existem 19 anti-retrovirais (Tabela I) utilizados no combate ao vírus HIV divididos em três classes de drogas, classificadas de acordo com as enzimas virais que inibem.

- a) Inibidores da Transcriptase Reversa - Análogos de Nucleosídeos (IsTRN)
- b) Inibidores da Transcriptase Reversa - Não-Aná-

TABELA I
Medicamentos disponíveis no mercado capazes de inibir a replicação do vírus HIV

IsTRN	IsTRNN	IsP
AZT (zidovudina)	nevirapina (viramune)	saquinavir (fortovase)
ABC (abacavir)	efavirenz (sustiva)	ritonavir (norvir)
3TC (lamivudina)	delavirdina (rescriptor)	lopinavir
ddl (didanosina)		indinavir (crivixan)
tenofovir diisopropil (viread)		nelfinavir (viracept)
d4T (estavudina)		amprenavir (prozei)
ddC (zalcitabina)		atazanavir
FTC (entricitabina)		fosamprenavir (lexiva)

logos de Nucleosídeos (IsTRNN)
c) Inibidores da Protease (IsP)

Em 1996, após a administração de medicamentos anti-retrovirais (Tabela I) de forma combinada (coquetel de drogas), reduziu-se em mais de 100 vezes a replicação do vírus em relação à monoterapia, até então utilizada, proporcionando assim, uma vida mais longa, digna e produtiva para as pessoas soropositivas.

Para se ter uma idéia dos avanços no combate à AIDS, podemos mencionar o Brasil, que possui um dos mais bem conceituados programas contra a AIDS no mundo. Por exemplo, a sobrevida média de um paciente diagnosticado com AIDS, no Brasil, em 1991, era de apenas 6 meses e em 2001 esta sobrevida passou a ser de 58 meses.

No entanto, a quimioterapia atual apresenta limitações, já que à medida que o HIV sofre mutações, alguns vírus desenvolvem resistência a certos medicamentos.

Por exemplo, 8 em cada 10 portadores do vírus HIV nos Estados

Unidos já exibem resistência a alguma droga.

Um outro problema são os efeitos colaterais provocados pelos medicamentos atuais, tais como náuseas, vômitos, dores de cabeça, fadiga, manchas na pele, insônia, dores musculares, dormência em torno da boca, fraqueza, dores no estômago, feridas na boca e problemas no fígado, pâncreas e nervos.

Um outro importante problema da quimioterapia atual, é que os Inibidores da Protease (IPs) e da Transcriptase Reversa (NRTIs e NNRTIs) (Tabela I) visam à interrupção do processo de replicação viral numa fase em que o HIV já infectou a célula linfocitária alvo⁵.

Devido aos problemas anteriormente mencionados, novas estratégias foram concebidas com o objetivo de se obter compostos mais potentes, com melhores perfis farmacocinéticos, menores efeitos colaterais, custo reduzido e amplo espectro de atividade a diferentes vírus HIV resistentes.

Inibidores de fusão

Os inibidores de fusão (IsF)⁶ são atualmente, uma promissora estratégia no combate à replicação viral na prevenção da entrada do vírus HIV na célula hospedeira. Os IsF⁷ foram concebidos para atuar de maneira diferente dos medicamentos atuais (Tabela I), apresentando uma grande vantagem⁸, já que são capazes de impedir que o vírus consiga penetrar nos linfócitos e nem sequer inicie a infecção, impedindo assim, a replicação viral⁹.

O vírus HIV possui uma estrutura complexa estando envolvido por uma bicamada lipídica contendo duas glicoproteínas. A primeira delas é a gp41 que atravessa a membrana e está associada à segunda glicoproteína, a gp120, que se situa na face externa¹⁰.

Para que o HIV possa se reproduzir, é necessária a

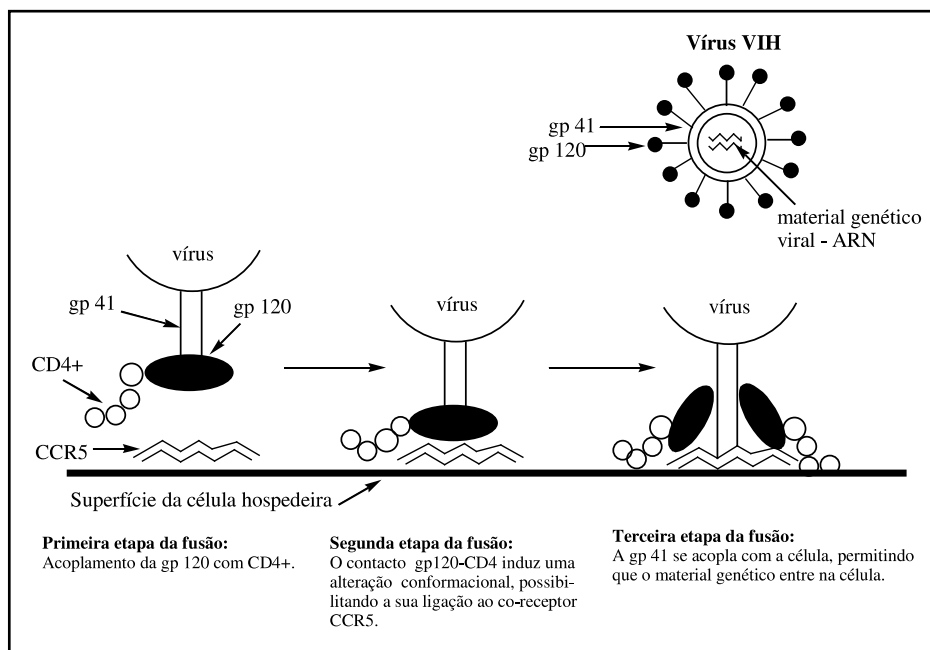


FIG. 2 - Etapas que fazem com que ocorra a fusão entre o vírus e a célula hospedeira, permitindo que o material genético viral entre na célula.

sua fusão com um linfócito T (Figura 2), onde depositará a sua informação genética, sendo o primeiro passo desse processo mediado pela gp120, que liga-se ao receptor CD4, uma glicoproteína existente na superfície de alguns linfócitos, macrófagos e outras células do sistema imunitário¹¹.

O contacto gp120-CD4 induz uma alteração conformacional, possibilitando a sua ligação a um segundo receptor. Esta função é desempenhada pelos receptores CCR5 e/ou CXCR4¹². Isso permite que a gp 41 (glicoproteína transmembranar do envelope) se acople com a célula. Estes eventos seqüenciais fazem com que ocorra a aproximação das membranas da célula e do vírus, permitindo que o material genético viral entre na célula¹⁰ (Figura 2).

Fuzeon, o primeiro de uma nova classe de medicamentos anti-HIV

O fuzeon, primeiramente denominado de DP-178 é o primeiro de uma nova classe de medicamentos anti-HIV capazes de inibir a fusão entre o vírus HIV e a célula hospedeira.

Este fármaco também conhecido como T-20, pentafusida e enfuvirtida¹³ é um peptídeo (Figura 3)^{14,15} com fórmula e peso molecular de $C_{204}H_{301}N_{51}O_{64}$ e 4492, respectivamente é constituído de L-aminoácidos de ocorrência natural, apresentando a seguinte seqüência¹⁶:

CH₃CO-Tir-Tre-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Glu-Lis-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lis-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Fenil-NH₂ que é uma reprodução sintética e xata, da cadeia de 36 aminoácidos de seqüência idêntica a da hélice mais perto do terminal carboxílico e da região transmembranar da gp41 (Figura 3).

A história do fuzeon teve início no começo da década de 90, quando os pesquisadores Thomas Matthews e Dani Bolognesi, do Centro Médico da Universidade de Duke, ao pesquisar novas vacinas anti-HIV, fizeram uma importante descoberta. Eles descobriram que uma molécula derivada do vírus HIV era capaz de bloquear a replicação viral. Esta molécula, o T-20, apresentava um mecanismo de ação completamente dife-

rente, impedindo o acoplamento do vírus com a célula hospedeira¹⁷.

Em 1993, Thomas Matthews e Dani Bolognesi requisitaram o pedido de patente americana de suas descobertas e fundaram a indústria biofarmacêutica Trimeris, em Durhan, North Caroline nos Estados Unidos, que foi baseada no desenvolvimento do T-20.

Em 1996 e 1998, iniciaram-se os estudos de fase clínica I e II, respectivamente, sendo seus primeiros resultados clínicos apresentados na Nature¹⁷.

Em 1999, os resultados dos estudos de fase clínica I e II foram apresentados na 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, bem como, um acordo foi assinado entre Trimeris e Hoffmann-La Roche para o desenvolvimento e produção em

alta escala do T-20.

Em 2000, resultados mais detalhados do estudo de fase clínica II, demonstrando que o T-20 era bem tolerado pelos pacientes, foram apresentados na 13th International AIDS Conference¹⁷.

Devido aos excelentes resultados do T-20, tiveram início os estudos de fase clínica III nos Estados Unidos, Canadá e Europa, bem como, a produção industrial deste fármaco pela Roche em Boulder, Colorado - USA.

Em 2001, a combinação do T-20 com os medicamentos anti-HIV disponíveis no mercado apresentou excelentes resultados, os quais foram apresentados na 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections¹⁷.

Em 2002, os resultados de fase clínica III foram apresentados na XIV International AIDS Conference e neste mesmo ano o T-20 recebe o nome comercial de Fuzeon[®].

Em 13 de março de 2003, o fuzeon foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) e em 27 de maio desse mesmo ano pela Comissão Européia para uso na Comunidade Européia, sendo imediatamente comercializado nos EUA e Europa.

Em 2004, devido aos seus excelentes resultados e originalidade, o fuzeon recebeu o prêmio Galien, que é o mais importante na área de pesquisa e desenvolvimento do setor farmacêutico, equivalente ao Nobel¹⁷.

O fuzeon apresenta vantagens em relação aos anti-retrovirais disponíveis no mercado, como por exemplo, a possibilidade de ser usado como monoterapia, sem limitações dietéticas, não apresentar resistência cruzada, toxicidade sistêmica nula e poucos efeitos secundários e ativos contra HIV resistentes.

No entanto, como todo o medicamento, apresenta algumas desvantagens.

A primeira delas é quanto a sua produção. A síntese do fuzeon é extremamente complexa, sendo um dos fármacos de maior complexidade até então produzido. Este peptídeo, composto de uma seqüência de 36 aminoácidos, requer 106 etapas para a sua produção, cer-

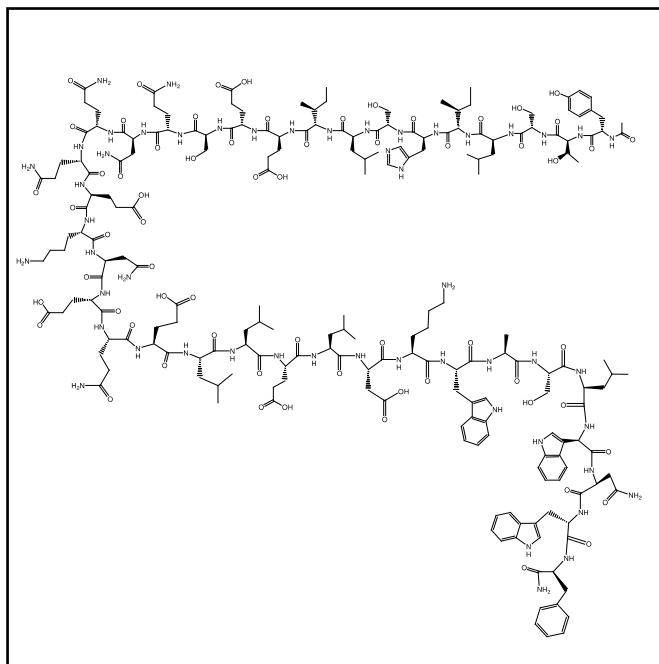


FIG. 3 - Estrutura do Fuzeon.

ca de 10 vezes mais etapas que os demais fármacos anti-HIV.

Para se ter uma idéia da dificuldade e complexidade da produção do fuzeon são necessários 6 meses para a produção de um lote, que necessita de 44 matérias-primas adquiridas em 10 países diferentes.

A complexidade na síntese do fuzeon reflete diretamente no preço do medicamento, cerca de 18,9 mil euros (aproximadamente 73 mil reais) por ano para cada paciente, sendo que o Ministério da Saúde calcula que cerca de 1.200 pessoas precisem da prescrição deste medicamento.

Segundo a divisão de negócios da empresa Roche, o medicamento custou 840 milhões de francos suíços (R\$ 2,2 bilhões de reais) para ser desenvolvido¹⁷.

Uma outra desvantagem é que o fuzeon deve ser administrado através de injeções subcutâneas diárias de 90mg, duas vezes ao dia, uma a cada 12 horas, bem como, apresenta efeitos colaterais comuns em usuários do Fuzeon, que são irritações no local da aplicação, sendo que cerca de 5% dos pacientes tiveram que interromper o tratamento, devido a fortes irritações na pele.

Outros efeitos colaterais menos comuns são cansaço, insônia e neuropatia periférica¹⁸. Pode-se ainda mencionar como desvantagem que, devido a sua sensibilidade, este fármaco necessita de condições especiais de estoque devendo ser conservado a baixa temperatura, o que torna a sua utilização delicada em vários países quentes, como por exemplo na África.

Devido ao sucesso do fuzeon e à busca de se obter inibidores de fusão mais potentes a diferentes tipos de HIV resistentes, com menores efeitos colaterais, foi concebido o T-1249, um peptídeo sintético de 39 aminoácidos¹⁹, que representa uma geração mais recente do T-20. Estudos preliminares indicam que esta droga é cerca de 100 vezes mais ativa do que o T-20, sendo posologia indicada como dose única diária, injetável. Atualmente, o T-1249 se encontra em fase de testes clínicos I/II²⁰.

Promissores inibidores de fusão

Graças aos estudos da etapa entre a fusão do vírus HIV e a célula hospedeira, diferentes compostos foram testados com o objetivo de impedir que o vírus HIV infecte as células²¹ iniciando assim, uma nova abordagem no combate à AIDS que pode ser utilizada como forma alternativa (ou adicional) para o tratamento da infecção pelo HIV²⁰.

Atualmente, além dos inibidores do processo de interação com a gp 41, os inibidores de entrada do vírus HIV, em fase de estudo²² incluem:

1) Inibidores do processo de interação da gp 120 com o CD4.

2) Inibidores da interação da gp120 com os co-receptores CXCR4 e CCR5.

Inibidores do processo de interação da gp 120 com o CD4

Atualmente, um importante composto que possui uma alta afinidade pela gp120 é a cianovirina-N²³. Esta proteína natural de 11 kDa foi isolada da cianobactéria *Nostoc ellipsosporum* e apresenta a seqüência:

(H₂N)Leu-Gli-Lis-Fe-Ser-Gln-Thr-Cis-Tir-Asn-Ser-Ala-Ile-Gln-Gli-Ser-Val-Leu-Thr-Ser-Thr-Cis-Glu-Arg-Thr-Asn-Gli-Gli-Tir-Asn-Thr-Ser-Ser-Ile-Asp-Leu-Asn-Ser-Val-Ile-Glu-Asn-Val-Asp-Gli-Ser-Leu-Lis-Trp-Gln-Pro-Ser-Asn-Fe-Ile-Glu-Thr-Cis-Arg-Asn-Thr-Gln-Leu-Ala-Gli-Ser-Ser-Glu-Leu-Ala-Ala-Glu-Cis-Lis-Thr-Arg-Ala-Gln-Gln-Fe-Val-Ser-Thr-Lis-Ile-Asn-Leu-Asp-Asp-His-Ile-Ala-Asn-Ile-Asp-Ile-Asp-Gli-Thr-Leu-Lis-Tir-Glu(CO₂H).

Devido a sua alta afinidade pela gp120 (IC₅₀ 1-10 nM), a cianovirina-N impede a fusão desta glicoproteína com os receptores CD4 inibindo assim, a replicação viral de diferentes tipos de HIV 1 e 2 resistentes, bem como, dos vírus SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) e FIV (*Feline Immunodeficiency Virus*).

Uma outra promissora aplicação deste produto natural é como microbicida prevenindo assim, doenças sexualmente transmissíveis e contaminação pelo vírus HIV.

Uma classe de compostos que vem apresentando promissores resultados em impedir a fusão gp120-CD4 é o BMS-378806 e o BMS-488043 (Figura 4)²³. Estes compostos apresentaram em animais potente atividade anti-HIV, bem como uma boa biodisponibilidade oral não sendo evidenciado nenhum sério efeito colateral.

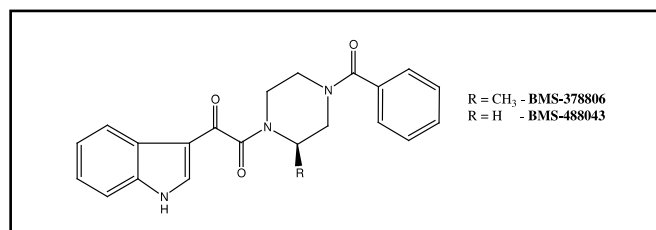


FIG. 4 - Estruturas do BMS-378806 e BMS-488043.

Inibidores da interação da gp120 com os co-receptores CXCR4 e CCR5

Uma série de compostos de baixo peso molecular têm sido identificados como promissores candidatos a antagonistas dos receptores CCR5 (no caso dos macrófagos) e/ou CXCR4 (no caso dos linfócitos T), fundamental no processo de fusão entre o vírus HIV e as células hospedeiras.

Podemos destacar o TAK 779 (Figura 5) desenvolvido pela Taked Chemical Industries, Ltd. em Osaka, Japão²⁴, que se encontra em estudos pré-clínicos e o SCH 351125 (Figura 6) desenvolvido pela Schering-Plough Research Institute, New Jersey, USA que se encontra em estudos clínicos I e II²⁵.

Inibidores de fusão inibindo a replicação viral em outros tipos de infecções virais

Embora os inibidores de fusão tenham sido inicialmente estudados e concebidos no combate à replicação do vírus HIV, esta estratégia tem sido aplicada em outros tipos de infecções virais. Como exemplo, pode-se mencionar o combate à replicação do vírus sincicial respiratório (VSR), que é considerado o principal agente causador de infecções do trato respiratório inferior (ITRI), com o promissor RFI 641 (Figura 7) que apresentou *in vivo* um IC₅₀ de 0.05µM (Figura 7)²⁶.

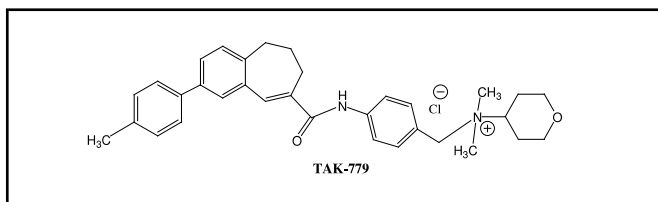


FIG. 5 - Estrutura do TAK-779.

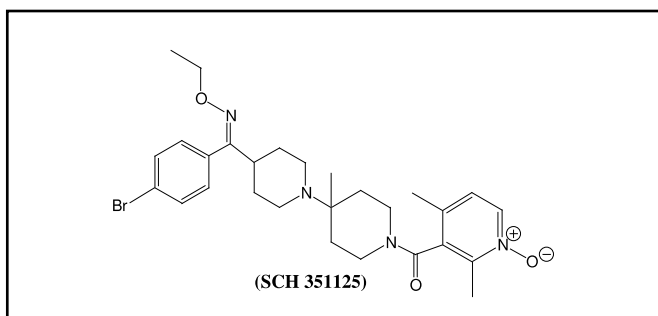


FIG. 6 - Estrutura do SCH 351125.

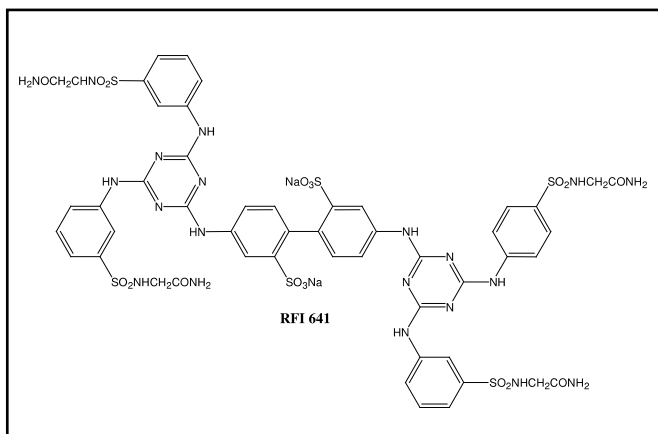


FIG. 7 - Estrutura do RFI 641.

CONCLUSÃO

Apesar das diversas dificuldades, o tratamento da AIDS através da quimioterapia avançou muito nos últimos anos, proporcionando uma vida mais digna e produtiva para as pessoas soropositivas.

No entanto, a busca por novas drogas mais poten-

tes, com melhores perfis farmacocinéticos, menores efeitos colaterais e com amplo espectro de atividade a diferentes vírus HIV resistentes, tem sido objeto de intensa pesquisa e continua a ser uma área muito promissora.

O fuzeon é o primeiro medicamento de uma nova classe de compostos capazes de atuarem como inibidores de fusão, representando uma moderna estratégia no combate à replicação viral, impedindo que o vírus infecte as células e nem sequer inicie a infecção destas. Esta estratégia vem apresentando promissores resultados, recebendo destaque como os fármacos anti-HIV do futuro.

REFERÊNCIAS

- De Souza, M.V.N.; De Almeida, M.V. Drogas anti-HIV: Passado, presente e perspectivas futuras. *Química Nova*, v.26, n.3, p.366-372, 2003.
- <http://www.aids2003.net/acara.asp>, acessada em Junho 2005.
- <http://www.avert.org/globalstats.htm>, acessada em Junho 2005.
- De Clercq, E. New developments in anti-HIV chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1585, p.258-275, 2002.
- De Clercq, E. Antiviral drugs: current state of the art. *Journal of Clinical Virology*, v.22, p.73-89, 2001.
- Pozniak, A. HIV fusion inhibitors. *J. HIV therapy*, v.6, n.4, p.91-94, 2001.
- Cooley, L.A.; LEWIN, S.R. HIV-1 cell entry and advances in viral entry inhibitor. *Journal of clinical virology*, v.26, p.121-132, 2003.
- Cammack, N. The potential for HIV fusion inhibition. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v.14, n.1, p.13-16, 2001.
- De Clercq, E. The emerging role of fusion inhibitors in HIV infection. *Drugs in R&D*, v.2, n.5, p.321-331, 1999.
- De Souza, M.V.N. Entry Inhibitors: A new class of AIDS drugs. *Letters in Drugs and Discovery Design*, v.1, p.184-193, 2004.
- Gallo, S.A.; Finnegan, C.M.; Virad, M.; Raviv, Y.; Dimitrov, A.; Rawat, S.S.; Puri, A.; Durell, S.; Blumenthal, R. The HIV Env-mediated fusion reaction. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1614, p.36-50, 2003.
- Fernandez, E.; Lolis, E. Structural studies of chemokines that inhibits HIV-1 entry. *Antivir. Chem. Chemother.*, 12, p.43-49, 2001.
- Chen, R.Y.; Kilby, J.M.; Saag, M.S. Enfuvirtide. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v.11, n.12, p.1837-1843, 2002.
- Jiang, S.; Zhao, Q.; Debnath, A.K. Peptide and non-peptide HIV fusion inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, v.8, n.8, p.563-580, 2002.
- Cooper, D.A.; Lange, J.M.A. Peptide inhibitors of virus-cell fusion: enfuvirtide as a case study in clinical discovery and development. *The Lancet Infectious Disease*, v.4, n.7, p.426-436.
- Fung, H.B.; Guo, Y., Enfuvirtide: A fusion inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clinical Therapeutics*, v.26, n.3, p.352-379, 2004.
- <http://www.rocheusa.com/products/fuzeon>, acessada em Junho, 2005.
- Miller, M.D.; Hazuda, D.J. HIV resistance to the fusion inhibitor enfuvirtide: mechanisms and clinical implications. *Drugs Resistance Updates*, v.7, p.89-95, 2004.
- Conway, B. T-1249, Trimeris Inc. *Current Opinion in Anti-Infective Investigational Drugs*, v.2, n.3, p.317-322, 2000.
- Killy, J.M.; Eron, J.J. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *The New England Journal of Medicine*, v.348, p.2228-2238, 2003.
- De Clercq, E. Highlights in the development of new antiviral agents. *Medicinal Chemistry*, v.2, n.2, p.163-175, 2002.
- O'Hara, B.M.; Olson, W.C. HIV entry inhibitors in clinical development. *Current Opinion in Pharmacology*, v.2, p.523-528, 2002.
- De Clercq, E. New approaches toward anti-HIV therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.48, n.5, p.1297-1311, 2005.
- Shiraishi, M.; Baba, M.; Aikawa, K.; Kanzaki, N.; Seto, M.; Lizawa, Y. (Takeda Chemical Industries, Ltda). Presentations of 1-benzazocine-5-carboxamides and related bicyclic compounds as CCR-5 antagonists for use against HIV infections and others diseases. Patent Applications WO-0031405, 2003.
- Strizki, J. M.; Xu, S.; Wagner, N. E.; Wojcik, L.; Liu, J.; Hou, Y.; Endres, M.; Palani, A.; Shapiro, S.; Clader, J. W.; Greenlee, W. J.; Tagat, J. R.; McCombie, S.; Cox, K.; Fawzi, A. B.; Chou, C. C.; Pugliese-Sivio, C.; Davies, L.; Moreno, M. E.; Ho, D. D.; Trkola, A.; Stoddart, C. A.; Moore, J. P.; Reyes, G. R.; Baroudy, B. M. SCH-C (SCH 351125), a orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR-5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98, p.12718-27, 2001.
- Nikitenko, A.; Raifeld, Y.; Nitsner, B.; Newman, H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, p.427-30, 2005.

Endereço para correspondência

Marcus Vinícius Nora De Souza
 FioCruz-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em
 Fármacos-Far Manguinhos.
 Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-25650 -
 Rio de Janeiro-RJ - Brazil.
 e-mail: mvnadesouza@click21.com.br