Acta Farm. Bonaerense **24** (2): 291-9 (2005) Recibido el 20 de noviembre de 2004 Aceptado el 4 de enero de 2005

## Fármacos Inibidores de Fusão: uma Nova Estratégia no Combate à Replicação do Vírus VIH

Marcus Vinícius Nora DE SOUZA\*

Fundação Oswaldo Cruz (Fio-Cruz) - Farmanguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

RESUMO. Atualmente, o tratamento no combate ao vírus HIV é baseado na inibição das enzimas necessárias à sua replicação nas células infectadas. Comumente, uma combinação de medicamentos, capazes de inibir as enzimas transcriptase reversa e protease é empregada. Porém, devido ao surgimento de vírus resistentes, intensas investigações têm sido realizadas na busca de novas estratégias no combate à replicação do vírus HIV. 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. Promissores fármacos antifusão têm sido submetidos a testes clínicos, sendo os de maior destaque apresentados na presente revisão.

SUMMARY. "Fusion Inhibitors Drugs: A Strategy to Fight HIV Replication". Current chemotherapeutic interventions of HIV-1 infection are directed toward inhibiting enzymes that are required for viral replication, once a host cell has been invaded. Typically a combination of HIV reverse transcriptase and protease inhibitors is prescribed. However, the emergence of viral strain that are resistant to these drugs has fueled investigations into alternative intervention strategies. One active area of research has focused on drugs preventing HIV entry into host cells, called fusion inhibitors. A number of promising agents HIV-1 entry inhibitors have been submitted to clinical trials and some of them will be present in this review.

## INTRODUÇÃO

A AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) ou SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) é a doença infecciosa que mais mata no mundo <sup>1</sup>. Desde que foi reconhecida pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevetion - Centro de Prevenção e Controle de Doenças) <sup>2</sup> de Atlanta, EUA em 1981, a SIDA se espalhou rapidamente, tornando-se uma epidemia mundial já no final da década de 1980. Presente em mais de 190 países, essa doença já adquiriu uma dimensão cujos reflexos começam a atingir o desenvolvimento econômico e social de algumas nações. A SIDA é causada pelo HIV (Human Immunodeficiency Vírus) ou VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) 3, um vírus da família dos retrovírus (composto de ARN) que, por esse motivo, necessita instalar-se em células humanas associado-se ao material genético (ADN) para replicar-se <sup>4</sup>. O alvo principal desse vírus é um tipo de célula de defesa imunológica conhecido como linfócito T auxiliar (também chamado de linfócito T4 ou T CD4+) que normalmente se encontra na corrente sanguínea e é responsável por toda a coordenação da defesa imunológica do organismo <sup>4</sup>.

O vírus VIH, ao infectar os linfócitos T, conduz à falta de coordenação do sistema imunológico e a sua progressiva inoperância, impedindo-o de executar sua tarefa de proteger o organismo contra as agressões externas (bactérias, fungos, protozoários, outros vírus, parasitas e contra células cancerígenas), acabando por estabelecer uma imunodeficiência <sup>5</sup>. Os primeiros sintomas observáveis da SIDA são fraqueza, febre, emagrecimento e diarréia prolongada sem causa aparente. Na criança que nasce infectada, os efeitos mais comuns são problemas nos

PALAVRAS CHAVE: AIDS; inibidores de fusão; replicação viral; vírus VIH. *KEYWORDS*: AIDS; fusion inhibitors; HIV virus; viral replication;.

ISSN 0326-2383 291

<sup>\*</sup> Autor a quem dirigir a correspondência: E-mail: marcos\_souza@far.fiocruz.br

pulmões, diarréia e dificuldades no desenvolvimento <sup>6</sup>.

#### DADOS ESTATÍSTICOS

Desde o início da epidemia, aproximadamente 50 milhões de pessoas foram contaminadas e 24,8 milhões faleceram, dos quais 4,3 milhões eram crianças. A SIDA também foi responsável, desde de seu surgimento, por 15 milhões de crianças órfãs cujos pais faleceram pela SIDA, podendo esse número atingir a casa 40 milhões em 2010 7.

Em 1999 foi o ano em que a SIDA mais matou, cerca de 2,6 milhões de pessoas (maior taxa desde o início da doença). Nos 3 anos seguintes, foi evidenciado um número de mortes de aproximadamente 3,0, 3,0 e 3,1 milhões de pessoas respectivamente, com cerca de 5 milhões de novos casos em cada um desses anos 8. Atualmente, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), cerca de 40 milhões de pessoas possuem a enfermidade, desses aproximadamente 95% se encontram em países sub-desenvolvidos e em desenvolvimento, fazendo com que a expectativa de vida nesses países passe de 65-70 anos para 44 anos entre 2005-2010. Segundo estatísticas, a cada dia, surgem 16 mil novos casos, sendo 26 mil entre crianças e, a cada minuto, 5 jovens com menos de 25 anos contraem essa doença. As estimativas revelam que cerca de 68 milhões de pessoas morrerão de SIDA até 2020, mais que o triplo de mortes ocorridas nos primeiros 20 anos de epidemia. O Banco Mundial estima que a SIDA venha a custar, até o ano 2006, 1.8% do PIB mundial 8.

No Brasil, desde o início da década de 80 até dezembro de 2002, o Ministério da Saúde notificou 257.780 mil casos de SIDA, sendo 185. 061 mil verificados em homens e 72.719 mil em mulheres. Atualmente no Brasil, acredita-se que cerca de 600 mil pessoas estejam vivendo com essa doença. No ano de 2002, foram notificados 9.495 mil novos casos da epidemia desses, 6.031 mil foram verificados em homens e 3.464 em mulheres, mostrando que atualmente a epidemia cresce mais entre as mulheres 9.

## HISTÓRICO DOS FÁRMACOS ANTI-VIH.

Quando se descobriu o mecanismo biossintético do ADN na década de 50, imaginou-se que um nucleosídeo, quimicamente modificado, poderia bloqueá-lo. A partir desta hipótese, vários análogos de nucleosídeos foram sintetizados na tentativa de, inicialmente, serem usados

como medicamentos inibidores da duplicação de células tumorais. Baseados nesta hipótese, Horwitz et al. da Fundação contra o Câncer de Michigan sintetizaram, em 1964, o composto denominado AZT (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina) 10, também conhecido por azidotimidina, zidovudina ou retrovir (Fig. 1), que apresentou atividade antitumoral. No entanto, somente no início da década de 70, sua atividade antiviral foi descrita pela primeira vez, sendo em 1985 o primeiro composto a apresentar atividade anti-VIH. Após aprovação do órgão norte-americano de controle sobre produtos farmacêuticos FDA ("Food and Drug Administration"), o AZT foi comercializado pelos laboratórios Burroughs-Wellcome em 1987 11. Com a descoberta do AZT. inúmeras substâncias foram sintetizadas. obtendo-se novos e potentes fármacos no combate à replicação do vírus VIH 12.

Figura 1. Estrutura do AZT.

## MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO COMBATE AO VÍRUS VIH

A quimioterapia atual utiliza a combinação de medicamentos, visando o combate a infecção do vírus VIH pela inibição das enzimas (transcriptase reversa e protease), necessárias à replicação viral, após a invasão da célula hospedeira.

Anti-retrovirais são os medicamentos utilizados no combate ao vírus VIH. A função de tais medicamentos é inibir a replicação (reprodução) do VIH, mantendo-o sob controle pelo maior tempo possível. Atualmente, existem 20 anti-retrovirais (Figs. 2-5) divididos em quatro classes de fármacos <sup>13,14</sup>: a) Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (IsTRN), b) Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (IsTRNN), c) Inibidores da Protease (IsP) e d) Inibidores de Fusão (IsF).

Os inibidores da enzima transcriptase reversa atuam na conversão do RNA viral em ADN, pois só assim ele consegue entrar no núcleo da célu-

Figura 2.
Estrutura
dos medicamentos
nucleosídeo-nucleotídeo
disponíveis no mercado
capazes de inibir
a enzima
transcriptase reversa.

dd I Didanosine ABC

Abacavir

**Figura 3**. Estrutura dos medicamentos não nucleosídeo-nucleotídeo disponíveis no mercado capazes de inibir a enzima transcriptase reversa.

la e assumir o controle dos mecanismos de replicação da célula infectada. Os inibidores da protease atuam 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 novo VIH (Fig. 5) 12.

Apesar das inúmeras dificuldades encontradas, o tratamento da SIDA por meio da quimioterapia avançou muito nos últimos 10 anos, proporcionando uma vida mais digna e produtiva para os indivíduos. Todavia, as limitações das abordagens terapêuticas atuais estão patentes na existência de muitos doentes com intolerância aos medicamentos utilizados, ou para os quais o tratamento não é eficiente (devido ao aparecimento de vírus resistentes a estes tipos de medicamentos). Um outro problema encontrado no tratamento desta doença com os atuais medicamentos é que eles atuam após o vírus ter infectado os linfócitos e terem iniciado a sua replicação. Devido a estes problemas, novas estratégias têm sido elaboradas com o objetivo de se obter novos fármacos mais potentes, com melhores perfis farmacocinéticos, menores efeitos colaterais e com amplo espectro de atividade a diferentes vírus VIH resistentes. Uma promissora área de pesquisa é a prevenção da entrada do vírus VIH na célula hospedeira comumente chamada de inibidores de fusão (IsF). Enquanto os inibidores de protease (IsP) e da transcriptase reversa (IsTRN e IsTRNN) visam a interrupção do processo de replicação viral em uma fase em que o VIH já infectou a célula linfocitária alvo, os IsF foram concebidos de forma a impedir que o vírus consiga penetrar nos linfócitos e nem sequer inicie a infecção. Serão apresentados neste artigo, promissores inibidores de fusão do vírus VIH-1 submetidos a testes clínicos, sendo apresentados neste artigo.

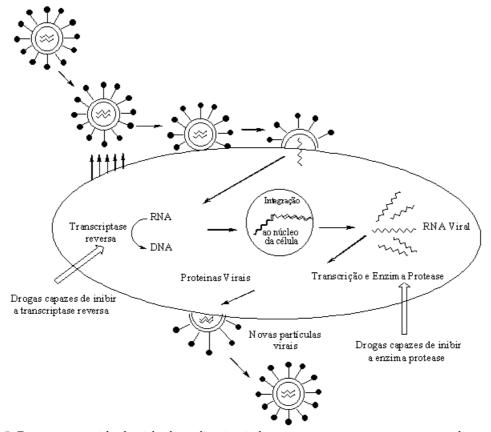
## INIBIDORES DE FUSÃO

Tenofovir diisopropil

Viread

Os inibidores de fusão (IFs) representam uma nova abordagem na estratégia de combate à capacidade de replicação do VIH no organis-

Figura 4. Estrutura dos medicamentos disponíveis no mercado capazes de inibir a protease viral.



**Figura 5**. Esquema resumido do ciclo da replicação viral com as etapas em que atuam os medicamentos disponíveis no mercado.

mo. Para que o VIH complete o seu ciclo reprodutivo, é necessária a fusão com um linfócito T, onde deposita a sua informação genética. Sem conseguir entrar na célula de defesa, o vírus não tem como se replicar <sup>15</sup>. Para se ter uma idéia, a multiplicação do VIH dentro de um organismo se repete 2,5 bilhões de vezes por dia. É essa capacidade de reprodução que debilita a defesa do organismo depois de algum período.

A inibição da entrada do conteúdo viral na célula alvo, nomeadamente por meio de ações terapêuticas, incidindo no complexo gp120-gp41, tem vindo a ganhar uma crescente importância como forma alternativa (ou adicional) para o tratamento da infecção pelo VIH-1 <sup>16</sup>. A seqüência altamente conservada da componente proteica da gp41, aliada ao conhecimento de um vasto leque de novos dados acerca das estruturas e mecanismos de ação, tanto da gp41 como da gp120, fazem do complexo gp120-gp41 um alvo privilegiado para novas abordagens terapêuticas <sup>16</sup>.

O complexo glicoproteico gp120-gp41 resulta de um precursor glicoproteico denominado gp160, que é posteriormente clivado por uma protease celular, originando as suas duas subunidades ativas: gp120 (subunidade de superficie) e gp41 (subunidade transmembranar). Estas

duas proteínas permanecem associadas por ligações não covalentes, formando, na estrutura ativa, um homotrímero de heterodímeros <sup>17</sup>.

O primeiro passo do processo de infecção de uma nova célula pelo VIH-1 é mediado pela gp120. Essa liga-se ao receptor CD4, uma glicoproteína existente na superfície de alguns linfócitos, macrófagos e outras células do sistema imunitário 18. A ligação à célula alvo é adjuvada pelas moléculas de adesão de origem celular, incorporadas ao vírus durante o seu processo de montagem. O contacto gp120-CD4 induz a uma alteração conformacional, possibilitando a sua ligação a um segundo receptor. Essa ligação é desempenhada pelos receptores CCR5 e/ou CXCR4 19. Isso permite que a gp41 (glicoproteína transmembranar do envelope) se acople à célula. Esses eventos seqüenciais fazem com que ocorra a aproximação das membranas da célula e do vírus, permitindo que o material genético viral entre na célula (Fig. 6).

Atualmente os inibidores de entrada do VIH, em fase de estudo (Tabela 1), e que serão abordados neste artigo incluem: 1) Inibidores do processo de interação da gp120 com o CD4, 2) Inibidores do processo de interação da gp120 com os co-receptores CXCR4 e CCR5 e 3) Inibidores do processo de interação com a gp41.

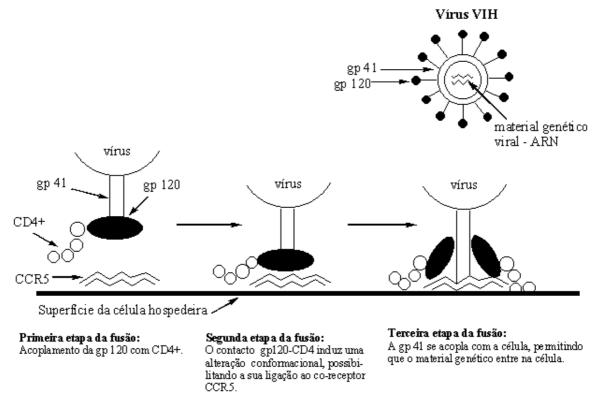


Figura 6. Etapas da fusão entre o vírus e a célula hospedeira, permitindo que o material genético viral seja introduzido na célula.

Importantes Compostos em Fase de Testes como Inibidores de Fusão			
Inibidor	Empresa	Alvo	Fase
PRO 543	Progenics	Inibidores de acoplamento	Fase II
BMS 806	Bristol-Myers Squibb	Inibidores de acoplamento	Fase I
AMD 3100	AnorMed	Inibidores da CXCR4	Fase II
PRO 140	Progenics	Inibidores da CCR5	Fase I
TAK 779	Takeda	Inibidores da CCR5	Pré-clínico
SCH-351125	Schering-Plough	Inibidores da CCR5	Fase I
T-20	Trimeris-Roche	Inibidores da gp41	Fase III
T-1249	Trimeris-Roche	Inibidores da gp41	Fase I-II

Tabela 1. Inibidores de Fusão atualmente em fase de testes clínicos.

# BLOQUEANDO A INTERAÇÃO DA gp120 COM O CD4

A interação da glicoproteína viral gp120 com o receptor CD4, glicoproteína existente na superfície de alguns linfócitos, macrófagos e outras células do sistema imunológico, é o primeiro passo do processo de infecção pelo vírus VIH. Essa fusão viral pode ser impedida, utilizando substâncias capazes de inibir esse acoplamento, como o anticorpo PRO-542 e composto BMS 806.

#### **PRO 542**

PRO 542 (Progenics Pharmaceuticals Inc., Tarraytown, NY, USA) é um anticorpo solúvel que atua no estágio inicial do processo de fusão, bloqueando o acoplamento do vírus VIH (gp120) com os linfócitos (CD4). Esse composto, tem sido estudado em forma intravenosa, no entanto, também tem sido considerada, a possibilidade de se utilizar este medicamento via oral (pílulas), estando em fase de testes clínicos II <sup>20</sup>.

## **BMS 806**

O BMS 806 (Bristol-Myers Squibb Company) é um composto com fórmula estrutural ainda não divulgada, capaz de impedir o acoplamento da gp120 com os linfócitos. Tal fármaco apresenta boa biodisponibilidade *via* oral, podendo ser utilizado como comprimidos. Atualmente, o BMS 806 se encontra em fase de testes clínicos I <sup>15</sup>.

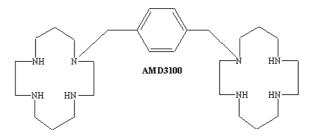
## BLOQUEANDO A INTERAÇÃO DA gp120 COM OS CO-RECEPTORES CXCR4 E CCR5

Para que o vírus VIH infecte a célula, faz-se necessária a presença dos co-receptores chamados CCR5 e CXCR4, que são proteínas localizadas na superfície das células do sistema imunológico, permitindo a fixação do vírus à superfície celular. Após a interação com a célula, a conformação do envelope viral se altera, fazen-

do com que a gp41 entre em contato com a superfície celular. Promissores compostos têm sido capazes de inibir a atuação desses co-receptores, impedindo assim, a replicação do vírus VIH <sup>15</sup>. Dentre esses compostos, destacam-se o AMD3100, TAK, 779, SCH-351125 e o anticorpo PRO-140.

#### AMD3100

O biciclo AMD3100 (Fig. 7), descoberto por (AnorMED Inc., Langley, BC, Canada), é um antagonista do receptor CXCR4, capaz de inibir a replicação viral em concentrações de 0.1-100 ng(ml. O AMD3100 é administrado por infusão intravenosa, estando em 2001 em fase clínica II. No entanto, por causar problemas cardíacos graves, o AMD3100 teve seus estudos clínicos interrompidos <sup>14</sup>. Um mais potente e oral derivado, AMD3465 (AnorMED Inc., Langley, BC Canada) com fórmula estrutural ainda não divulgada, está atualmente em desenvolvimento.



**Figura 7**. Estrutura do AMD3100, capaz de inibir a interação da gp120 com o co-receptor CXCR4.

#### **PRO 140**

O anticorpo PRO 140 foi idealizado pela Progenics Pharmaceuticals, Inc., sendo apresentado pela primeira vez na 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) em Chicago. O PRO 140 é capaz de reduzir a concentração viral a níveis indetectáveis 30,000 copias no sangue para <400 copias (o li-

mite mais baixo de detecção), uma redução das partículas virais de cerca de 70 vezes <sup>21</sup>.

#### **TAK 779**

O TAK 779 (Fig. 8) foi desenvolvido pela Takeda Chemical Industries, Ltda em Osaka no Japão, em colaboração com a Faculdade de Medicina da Universidade de Kagoshima, sendo o primeiro composto de baixo peso molecular capaz de impedir, de maneira eficaz, a participação do co-receptor CCR5, o que impede, a replicação viral, com um IC<sub>50</sub> variando entre 2 e 4 nM. Devido aos seus bons resultados, o TAK 779 está em fase de testes pré-clínicos <sup>22</sup>.

**Figura 8**. Estrutura do TAK 779 capaz de inibir a interação da gp120 com o co-receptor CCR5.

#### SCH-351125

Após a descoberta do TAK 779, várias instituições acadêmicas e farmacêuticas têm desenvolvido diversos compostos com baixo peso molecular e capazes de inibirem o co-receptor CCR5, dentre eles, podemos destacar os compostos 1 e 2, desenvolvidos pela Merck <sup>23</sup>, o composto 3 desenvolvido pela Pfizer, composto 4 pela ONO Pharmaceuthicals e os compostos 5-11 pela GSK (Glaxo Smith-kline), os quais apresentam potenciais perspectivas como candidatos a novos fármacos (Fig. 9) <sup>24</sup>.

Por diversos anos a Schering Plough tem desenvolvido moléculas capazes de inibirem o coreceptor CCR5. Essas moléculas possuem a vantagem de serem administradas *via* oral, como exemplo, podemos citar os compostos SCH 350634 e Schering C (SCH C), também conhecido como SCH 351125 (Fig. 10) <sup>25</sup>. Este último, é capaz de inibir o co-receptor CCR5 em concentrações nanomolares, além de apresentar favoráveis propriedades farmacocinéticas como por exemplo, excelente biodisponibilidade. Devido a esses resultados, atualmente, o SCH 351125 se encontra em fase I <sup>25</sup> de estudo.

### INIBINDO INTERAÇÕES COM A gp41

Uma estratégia para combater a replicação viral é impedir que a glicoproteína gp41 entre em contato com a superficie celular, interferindo no rearranjo estrutural requerido para o VIH invadir a célula. Essa estratégia tem sido empregada com sucesso, utilizando-se os peptídeos T-20 e T-1249.

Glaxo Smith-kline (GSK)

Figura 9. Promissores fármacos de baixo peso molecular, capazes de inibirem o co-receptor CCR5.

**Figura 10**. Estrutura do composto SCH350634 e do promissor SCH351125, que possui potente atividade antiviral, sendo capaz de inibir o co-receptor CCR5 em concentrações nanomolares.

#### T-20 (Fuzeon)

Um promissor inibidor do processo de fusão é o T-20 (anteriormente denominado DP-178) e comumente conhecido como pentafusida, enfuvirtida e fuseon 26. Esse novo fármaco foi concebido pelas multinacionais Roche Holding AG (Suíça) e Trimeris Inc. (USA) de uma descoberta que os Drs. Thomas Matthews e o Dani Bolognesi fizeram na Duke University em 1992. Devido aos seus excelentes resultados, o T-20 foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em março de 2003, devendo ser administrado através de duas injeções subcutâneas diárias 26. O T-20 é uma reprodução sintética, exata, da cadeia de 36 aminoácidos de següência idêntica a da hélice próxima ao terminal carboxílico e à região transmembranar da gp41. A utilização de peptídeos sintéticos correspondentes às regiões de hélice da gp41, da qual faz parte a HR2, pode inibir o mecanismo de entrada do VIH-1 na célula alvo. Ao introduzir uma cópia de HR2 (T-20) livre no organismo, essa liga-se competitivamente a HR1, impedindo a dobragem da gp41 e a consequente fusão entre vírus e linfócito <sup>26</sup>. Apesar de suas promissoras perspectivas, como todo medicamento, o T-20 apresenta desvantagens (Tabela 2), podendo-se des-

Vantagens	Desvantagens	
Monoterapia	Formulação	
Rápida Atuaçao	Administração	
Sem Limitaçoes	Efeitos	
Dietéticas	Cutâneos	
Resistência Cruzada	Duabilidade	
Nula	de Supressão Viral	
Toxicidade Sistêmica	Produção	
Nula	Industrial	
Poucos Efeitos	Futuro	
Secundários	Preço	

**Tabela 2**. Vantagens e desvantagens do inibidor de fusão T-20 (Fuzeon).

tacar o alto preço do medicamento 18,9 mil euros (cerca de 73 mil reais). A Roche alega que o custo do Fuzeon é alto, porque envolve 106 etapas na preparação, com um elevado preço dos materiais de partida. Segundo a divisão de negócios da empresa Roche, o medicamento custou 840 milhões de francos suíços (R\$ 2,2 bilhões de reais) para ser desenvolvido <sup>27</sup>.

#### T-1249

Com o objetivo de se obter inibidores de fusão mais potentes a diferentes tipos de VIH resistentes, foi concebido o T-1249 <sup>26</sup>, um peptídeo sintético de 39 aminoácidos, 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 sua posologia indicada como dose única diária, injetável. Atualmente, o T-1249 se encontra em fase de testes clínicos I/II.

## COMBINAÇÃO DE INIBIDORES DE FUSÃO NO COMBATE AO VÍRUS VIH

A combinação de medicamentos tem sido empregada com sucesso em diversos tipos de doença, como a SIDA, a malária, a tuberculose e o câncer. Estudos demonstram que a combinação de inibidores de fusão é também de grande eficácia no combate ao vírus VIH. Como exemplos, o T-20 e AMD-3100 <sup>28</sup> combinados aumentam a concentração inibitória IC50 de 0.62 para IC95 0.02, o PRO 542 e T-20 <sup>29</sup> apresentam um forte sinergismo, e uma combinação tripla do PRO 542, PRO 140 e T-20 <sup>15</sup> é extremamente potente, já que combina inibidores de cada etapa do processo de acoplamento do vírus com a célula hospedeira.

## INIBIDORES DE FUSÃO INIBINDO A REPLI-CAÇÃO VIRAL EM OUTROS TIPOS DE IN-FECÇÕES VIRAIS

Embora os inibidores de fusão tenham sido inicialmente estudados e concebidos no combate à replicação do vírus VIH, esta estratégia tem

**Figura 11**. Estrutura do BMY-27709, promissor inibidor de fusão no combate à replicação viral do vírus influenza.

sido aplicada em outros tipos de infecções virais. Como exemplo pode-se mencionar o combate à replicação do vírus influenza com o promissor BMY-27709 (Fig. 11) <sup>30</sup>, pertencente à classe de compostos heterocíclicos quinolizidínicos, a qual interfere na fusão com a proteína de superficie hemaglutinina (HA).

#### CONCLUSÃO

O tratamento da SIDA por meio da quimioterapia avançou muito nos últimos 10 anos, proporcionando uma vida mais digna e produtiva para os indivíduos. No entanto, existem limitações das abordagens terapêuticas, como fortes efeitos colaterais, a existência de muitos doentes com intolerância aos medicamentos utilizados, ou ainda o aparecimento de vírus resistentes a estes tipos de medicamentos. Um outro problema encontrado no tratamento desta doença com os atuais medicamentos é que eles atuam após o vírus ter infectado os linfócitos e ter iniciado a sua replicação. Devido a estes e a outros problemas, novas estratégias têm sido elaboradas com o objetivo de se obter novos fármacos mais potentes, com melhores perfis farmacocinéticos, menores efeitos colaterais e com amplo espectro de atividade a diferentes vírus VIH resistentes. Os inibidores de fusão representam uma moderna estratégia no combate à replicação viral, impedindo que o vírus infecte as células e ou até mesmo inicie a infecção. Esta estratégia vem apresentando promissores resultados, recebendo destaque como os fármacos do futuro.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- http://www.avert.org/globalstats.htm, acessada em Agosto 2004.
- http://www.cdc.gov, acessada em Agosto 2004.
- 3. Barre-Sinoussi, F., J.C. Cherman, F. Rey, M.T. Nugeyre, S. Charmaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Brun-Vezinet, C. Rouzioux, W. Rosenbaum & L. Montagnier (1983) *Science* 220: 868-71.
- 4. Grmek, M.D. (1991) La Recherche 234: 980-8.
- http://www.ordembiologos/Biologias/N1.hmtl, acessada em Agosto 2004.

- http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/aids.htm, acessada em Agosto 2004.
- http://www.avert.org/globalstats.htm, acessada em Agosto 2004.
- http://www.aidscalgary.org/pdf/Backgrounder\_stats.pdf, acessada Agosto 2004.
- http://www.aids2003.net/acara.asp, acessada em Agosto 2004.
- Horwitz, J.P., J. Chua & M. Noel (1964) J. Org. Chem. 29: 2076-8.
- 11. Yarchan, R., H., Mitsuya, S., Broder, T. Matthews, & D. Bolognesi, (1988) *Pour La Science* **134**: 94-7.
- 12. De Souza, M.V.N. & M.V. De Almeida, (2003) *Química Nova* **26**: 366-72.
- 13. De Clercq, E. (2004) *J. Clinical Virol.* **30**: 115-33
- 14. De Clercq, E. (2004) *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **36**: 1800-22.
- 15. De Souza, M.V.N. (2004) *Letters in Drug & Discovery* 1: 184-93.
- Gallo, S.A., C.M. Finnegan, M. Viard, Y. Raviv, A. Dimitrov, S.S. Rawat, A. Puri, S. Durell & R. Blumenthal, (2003) *Biochim. Biophys. Acta* 1614: 36-50.
- Derdeyn, C.A., J.M. Decker, J.N. Sfakianos, Z. Zhang, W.A. O'Brien, L. Ratner, G.M. Shaw & E. Hunter, (2001) *J. Virol.* 75: 8605-14.
- 18. Wu, L., N. Gerard, R. Wyatt, H. Choe, C. Parolin& N. Ruffing (1996) *Nature* **384**: 179-83.
- 19. Kwong, P.D., R. Wyatt, J. Robinson, R.W. Sweet, J. Sodroski & W.A. Hendrickson (1998) *Nature* **393**: 648-59.
- 20. Zhu, P., W.C. Olson & K.H. Roux (2001) *J. Virol.* **75**: 6682-6.
- Trkola, A., T.J. Ketas, K.A.Nagashima, L. Zhao, T. Cilliers, L. Morris, J.P. Moore, P.J. Maddon & W.C. Olson. (2001) J. Virol. 75: 579-88.
- Ikemoto, T., A., Nishiguchi, H. Mitsudera, M. Wakimasu & K. Tomimatsu, (2001) Tetrahedron 57: 1525-9.
- Dorn, C.P., P.E. Finke, B. Oates, R.J. Budhu, S.G. Mills, M. MacCoss, L. Malkowitz, M.S. Springer, B.L. Daugherty, S.L. Gould, J.A. De Martinho, S.J. Siciliano, A. Carella, G. Carver, K. Holmes, R. Danzeisen, D. Hazuda, J. Kesseir, J. Lineberger, M. Miller, W.A. Schleif & E. Emini (2001) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11: 259-64
- 24. Bondinell, W.E. (2000) Patent, WO0006153.
- Palani, A., S. Shapiro, H. Josien, T. Bara, J.W. Clader, W.J. Greenlee, K. Cox, J. Strizki & B.M. Baroudy. (2002) J. Med. Chem. 45: 3143-60.
- 26. Fung, H.B. & Y. Guo (2004) Clin. Ther. 26: 352-78.
- 27. http://www.resolvido.com.br/materia.php?cod =210, acessada em Agosto 2004.
- 28. Tremblay, C., C. Kollman, F. Giguel, T.C. Chou & M.S. Hirsch (2000) *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 25: 99-110.
- 29. Nagashima, K.A., D.A.D. Thompson, S.I. Rosenfield, P.J. Maddon, T. Dragic & W.C. Olson (2001) *J. Infect. Dis.* **183**: 1121-5.
- Deshpande, M.S., J. Wei, G. Luo, C. Cianci, S. Danetz, A. Torri, L. Tiley, M. Krystal, K.L. Yu, S.G.Q. Huang & N.A. Meanwell (2001) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11: 2393-6.