

## Produtos Naturais Inibidores da Transcriptase Reversa do Vírus HIV

### Natural Products as HIV Reverse Transcriptase Inhibitors

Gonçalves, R. S. B.; Barreto, M. B.;  
Gomes, C. R. B.; \*Souza, M. V. N.

Instituto de Tecnologia em Fármacos,  
Far-Manguinhos, Fundação Oswaldo  
Cruz, Rua Sizenando Nabuco 100,  
Manguinhos, 21041-250,  
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

#### Resumo

*Atualmente, os fármacos disponíveis no combate ao vírus da AIDS podem ser classificados em seis categorias: (a) inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), (b) inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNNs), (c) inibidores de protease (IPs), (d) inibidores de fusão (IFs), (e) inibidores de entrada (IEs) e (f) inibidores da integrase (IIs). Devido à rápida disseminação do vírus HIV resistente aos diversos fármacos disponíveis no mercado, é necessário e urgente o desenvolvimento de novos fármacos na luta contra a AIDS. Neste contexto, o objetivo desse artigo é destacar promissores produtos naturais capazes de atuar na enzima transcriptase reversa, a qual é essencial para a replicação do vírus HIV.*

#### Abstract

*Currently available anti-HIV drugs can be classified into six categories: (a) nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), (b) non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), (c) protease inhibitors (PIs), (d) fusion inhibitors (IFs), (e) entry inhibitors (EIs) and (f) integrase inhibitors (IIs). Due to the rapid spread of HIV strains resistant to all the major anti-HIV drugs on the market, we urgently need to develop new drugs to fight against AIDS. In this context, due to the importance of nature in the development of new drugs, the aim of the present review is to highlight a series of new and promising anti-HIV agents derived from natural products virus acting on reverse transcriptase enzyme, which are essential for HIV replication.*

#### Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, em inglês) é uma doença infecciosa que tem como agente etiológico o vírus da imunodeficiência humana (HIV, em inglês), pertencente à classe dos retrovírus (vírus que contêm RNA, sendo esse material convertido em DNA no interior da célula do hospedeiro). A infecção com este vírus resulta em debilidade do sistema imunológico do organismo, pois ele ataca especialmente um grupo de células sanguíneas, os linfócitos T (ou células T). Como o número dessas células no organismo diminui, a pessoa se torna suscetível a uma série de infecções oportunistas, como a pneumonia e a tuberculose (UNAIDS, 2008).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 33 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus

\*Correspondência :  
E-mail: marcos\_souza@far.fiocruz.br

HIV em todo o mundo (WHO, 2008). No Brasil, desde a identificação do primeiro caso de AIDS em 1980, até junho de 2007, já foram identificados aproximadamente 474 mil casos da doença (DST/AIDS, 2008). Atualmente, esta síndrome alcançou proporções epidêmicas, especialmente na África Subsaariana, onde o número de infectados chega a 22 milhões, e no Sul e Sudeste da Ásia, com cerca de 4 milhões de casos (WHO, 2008).

O quadro mundial da AIDS torna-se ainda mais complexo quando levamos em consideração as altas taxas de mutação do vírus HIV, produzindo em média um mutante a cada três gerações (CHEN et al., 2004), bem como as dificuldades que os pacientes encontram no tratamento atualmente utilizado. Na maioria das vezes, essa terapia é agressiva e apresenta uma série de efeitos colaterais como hepatotoxicidade, efeitos gastrintestinais, alterações pancreáticas e cardíacas, dentre outras (GIR et al., 2005). Diante desses fatos, o desenvolvimento de novas terapias anti-retrovirais é uma necessidade premente.

O presente artigo tem como objetivo apresentar produtos naturais relatados na literatura, que possam auxiliar no desenvolvimento de novos fármacos contra a AIDS, por serem capazes de inibir a atividade da transcriptase reversa (TR); uma importante enzima do ciclo de replicação do HIV.

## A Terapia Anti-Retroviral

O tratamento da AIDS baseia-se na terapia anti-retroviral combinada (TARV), aprovada desde 1996. Essa terapia consiste na utilização de diferentes classes terapêuticas para o tratamento da doença e tem como principais objetivos (i) a redução da morbidade relacionada ao HIV, (ii) o aumento do tempo de sobrevivência dos pacientes, (iii) melhorias na qualidade de vida dos mesmos, (iv) a restauração e preservação das funções imunológicas e (v) a prevenção da transmissão vertical do HIV.

Em geral, o início da terapia é recomendado para pacientes sintomáticos ou assintomáticos que apresentem uma contagem de células CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. O esquema preferencialmente aplicado para terapia inicial em adultos e adolescentes utiliza dois nucleosídeos inibidores da TR e um não-nucleosídeo inibidor da TR; embora as recomendações possam variar em função do perfil e do histórico do paciente, como por exemplo, para crianças e mulheres grávidas (WHO, 2008; DST/AIDS, 2008).

Atualmente, existem 24 medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA, 2008) que podem ser utilizados no combate ao HIV. Esses são divididos em 6 subclasses e atuam inibindo etapas específicas do ciclo viral, suprimindo assim a replicação do vírus e impedindo a infecção de novas células (FDA, 2008). A Tabela 1 ilustra as substâncias atualmente utilizadas na TARV e os seus respectivos alvos farmacológicos.

**Tabela 1 – Fármacos atualmente utilizados no combate ao HIV**

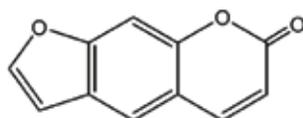
Classe terapêutica	Nome	Nome Comercial	Data de Aprovação pelo FDA
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs)	Zidovudina, AZT	Retrovir	03/1987
	Didanosina, ddl	Videx	10/1991
	Zalcitabina, ddC	Hivid	06/1992
	Stavudina, d4T	Zerit	06/1994
	Lamivudina, 3TC	Epivir	11/1995
	Abacavir, ABC	Ziagen	12/1998
	Tenofovir, TDF	Viread	10/2001
	Emtricitabina, FTC	Emtriva	06/2003
	Nevirapina	Viramune	06/1996
	Delavirdina	Rescriptor	04/1997
	Efavirenz	Sustiva	09/1998

Classe terapêutica	Nome	Nome Comercial	Data de Aprovação pelo FDA
Inibidores da protease (IP)	Mesilato de saquinavir	Invirase	12/1995
	Indinavir	Crixivian	03/1996
	Ritonavir	Norvir	03/1996
	Nelfinavir	Viracept	03/1997
	Saquinavir	Fortovase (no longer marketed)	11/1997
	Amprenavir	Agenerase	04/1999
	Fosamprenavir cálcico	Lexiva	10/2003
	Atazanavir	Reyataz	06/2003
	Tipranavir	Aptivus	06/2005
	Darunavir	Prezista	06/2006
Inibidores de fusão (IF)	Enfuvirtida, T-20	Fuzeon	03/2003
Inibidores de entrada (IE)	Maraviroc	Selzentry	08/2007
Inibidores da integrase (II)	Raltegravir	Isentress	10/2007

### Produtos Naturais no Desenvolvimento de Fármacos

Durante milhares de anos, as plantas vêm sendo utilizadas pelo homem com fins medicinais, aliviando sintomas e auxiliando no tratamento de doenças. Relatos históricos mostram que nos primórdios de nossa civilização, no antigo Egito, doenças de pele já eram tratadas com a ingestão de macerados de plantas seguida por exposição ao sol (GALINIS et al., 1996). Hoje, sabe-se que a substância ativa trata-se de um psoraleno (Figura 1), uma furanocumarina que ainda é utilizada no combate a doenças de pele como a psoríase e o vitiligo. A psoríase é uma doença bastante freqüente, ocorrendo na mesma proporção em homens e mulheres e caracterizada pelo aparecimento de lesões avermelhadas e descamativas na pele (CESTATI et al., 2001). Já o vitiligo é uma doença não contagiosa que atinge de 0,5% a 2,0% da população mundial e caracteriza-se pela perda da pigmentação da pele (STEINER et al., 2004).

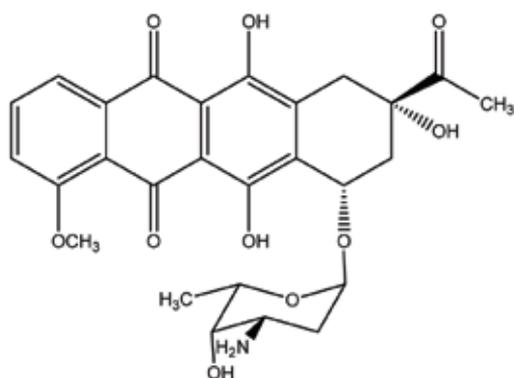
**Figura 1 – Esqueleto básico dos psoralenos para o combate às doenças de pele**



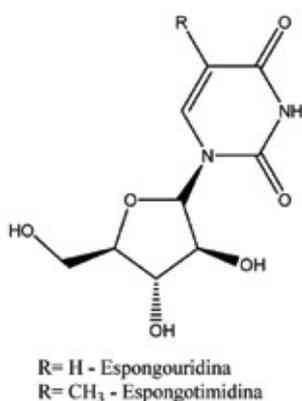
Até o início do século XX, 80% dos medicamentos utilizados eram obtidos a partir de raízes, folhas e sementes (McCHESNEY et al., 2007), e ainda hoje esses produtos representam uma das principais ferramentas no desenvolvimento de novas moléculas bioativas. Isso é devido à imensa diversidade estrutural e a enorme variedade de grupos funcionais e centros estereogênicos presentes nestas moléculas, bem como pela capacidade de interagir com diferentes alvos terapêuticos (VIEGAS et al., 2006; PINTO et al., 2002). O planejamento de novos fármacos a partir de produtos naturais pode ser feito de diferentes maneiras. Essas substâncias podem ser utilizadas diretamente, como são encontrados na natureza, como é o caso da daunorubicina (Figura 2), uma naftoquinona que apresenta atividade antineoplásica, extraída do fungo *Streptomyces peuceticus* (FERREIRA et al., 2003). Também podem servir como protótipos, como os exemplos dos nucleosídeos esponouridina, espongotimidina, de origem marinha (Figura 3), isolados a partir da esponja *Cryptotethya crypta* (= *Tectitethia crypta*) (BERGMANN; BURKE, 1955), que resultaram em fármacos de grande importância clínica, para o tratamento de infecções virais, tais como Ara-A (vidarabina), Ara-C (citarabina), ACV (aciclovir) e AZT (zidovudina) (Figura 4) (DE CLERCQ,

2001a). Outra abordagem é a identificação de grupos farmacofóricos nas moléculas de origem natural, como é caso da penicilina G (Figura 5), extraída do fungo *Penicillium nonatum*, que teve sua ação antibacteriana descoberta em 1930 por Sir. Alexander Fleming. O anel  $\beta$ -lactâmico presente nessa substância é o responsável pela atividade dos antibióticos sintéticos contendo o mesmo anel. Os produtos naturais podem ainda dar origem a derivados semi-sintéticos, como por exemplo, o irinotecan e o topotecan, derivados da camptotecina (Figura 6), um alcalóide quínolínico extraído da *Camptotheca acuminata* por Wall e colaboradores em meados da década de 60, e que teve seus primeiros registros de atividade antineoplásica no início da década de 70 (WALL et al., 1966).

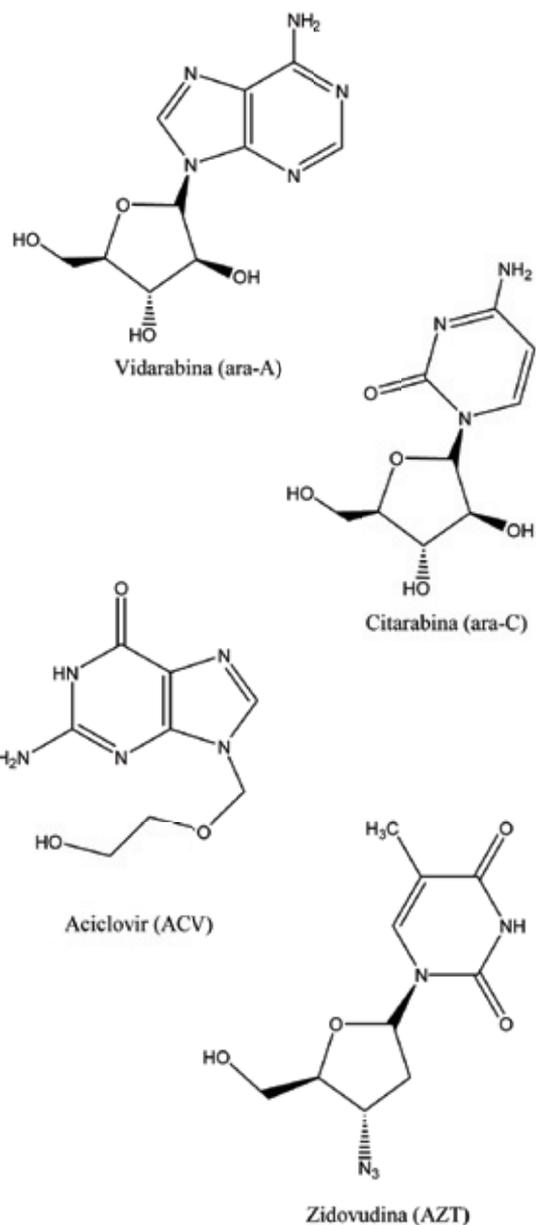
**Figura 2 – Daunorubicina, naftoquinona utilizada no combate ao câncer**



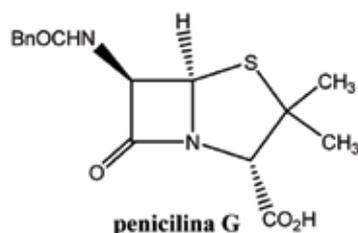
**Figura 3 – Substâncias de origem marinha que contribuíram como protótipos para o desenvolvimento do AZT**



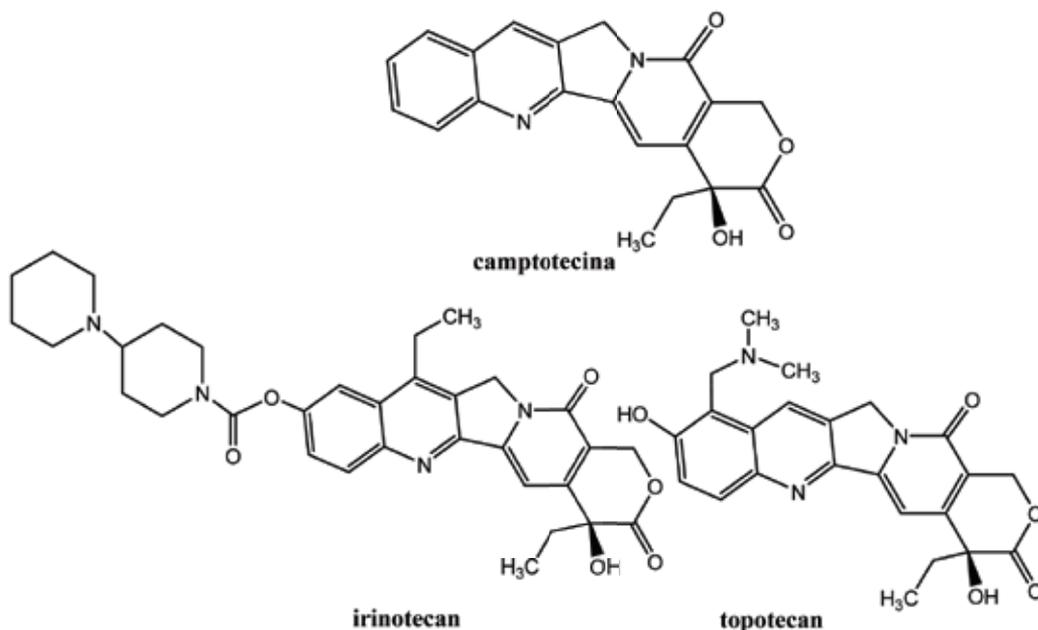
**Figura 4 – Fármacos de grande importância clínica**



**Figura 5 – Estrutura da Penicilina G**



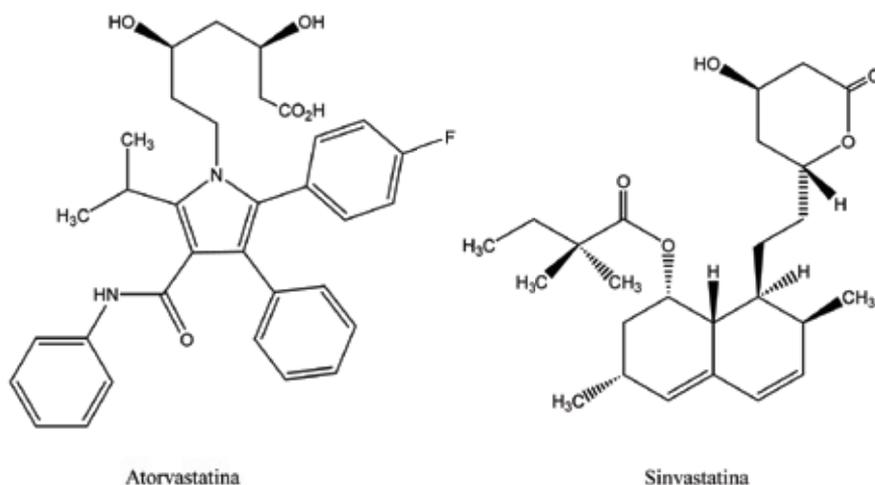
**Figura 6 – Irinotecan e topotecan, derivados semi-sintéticos da camptotecina**



No trabalho publicado por Newman, Cragg e Snader (2003), é possível verificar a relevância do estudo de produtos naturais para a descoberta de novos fármacos. Dentre as substâncias lançadas no mercado no período entre 1981 e 2002, mais da metade eram de origem natural ou derivaram dessas fontes de alguma forma. Desses, 5% eram produtos naturais sem sofrer nenhuma modificação, 23% eram derivados semi-sintéticos, 4% sintéticos, mas com grupos farmacofóricos baseados em produtos naturais, e 20% eram produtos naturais "mimetizados" (BUTLER, 2004). No ranking dos 35 fármacos comercializados sob prescrição médica em 2000, 40% eram produtos

naturais; já em 2001 houve uma queda para 24%, e em 2002 este patamar se manteve em 26%. Apesar da queda nesses dois últimos anos, o primeiro e o terceiro lugares foram ocupados por derivados de produtos naturais em 2001, sendo esses a atorvastatina e a sinvastatina (Figura 7) (BUTLER, 2004), utilizadas no combate ao colesterol (AINSWORTH, 2007). Já em 2002, a atorvastatina manteve-se na primeira posição e a sinvastatina ocupou o segundo lugar. Em 2007, a atorvastatina continuou a liderar o ranking, gerando um lucro de 13,5 bilhões de dólares para a empresa que detém sua patente (FORTI; DIAMENT, 2004).

**Figura 7 – Atorvastatina e sinvastatina, fármacos utilizados no combate ao colesterol, desenhados a partir de protótipos naturais**



O desenvolvimento de novas tecnologias vem contribuindo ainda mais para o destaque da química de produtos naturais no âmbito farmacêutico. Estas permitem contornar determinadas dificuldades como a de obter produtos puros, altos rendimentos, e suficiência para atender à demanda do mercado. Alguns exemplos de avanços nesta área são listados abaixo:

- O desenvolvimento de técnicas analíticas como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), que permite a separação de substâncias orgânicas com rapidez e eficiência;
- Os avanços nas técnicas espectroscópicas, como a ressonância magnética nuclear (RMN) uni e bidimensional, que permite a elucidação estrutural em curto espaço de tempo;
- O aperfeiçoamento das fontes utilizadas para a obtenção de novos produtos naturais, como por exemplo os microorganismos, os quais são fontes renováveis e podem ser cultivados mais facilmente, quando comparados a plantas e animais;
- O avanço da síntese orgânica, que permite a síntese de substâncias complexas com altos rendimentos e em um número reduzido de etapas;
- Desenvolvimento da biossíntese combinatorial, que permite a modificação estrutural de substâncias obtidas a partir de microorganismos e a introdução de novos grupos funcionais a essas substâncias, que normalmente não é possível a partir da síntese orgânica tradicional;
- Inovações no seqüenciamento de moléculas de DNA e em tecnologias de bioinformática, que auxiliam na identificação de genes responsáveis pela produção de substâncias bioativas. Dessa forma, é possível identificar espécies com o potencial de produzir substâncias de interesse farmacológico e prever a estrutura de determinadas substâncias (McCHESNEY et al., 2007; LAM, 1007).

### **Produtos Naturais Inibidores da Transcriptase Reversa**

Como qualquer retrovírus, o HIV replica-se transformando seu material genético, uma fita simples de RNA, em uma fita dupla de DNA, que posteriormente é incorporada ao genoma da célula hospedeira. Esse processo, denominado transcrição reversa, é catalisado pela enzima viral conhecida como transcriptase reversa (TR), um heterodímero,

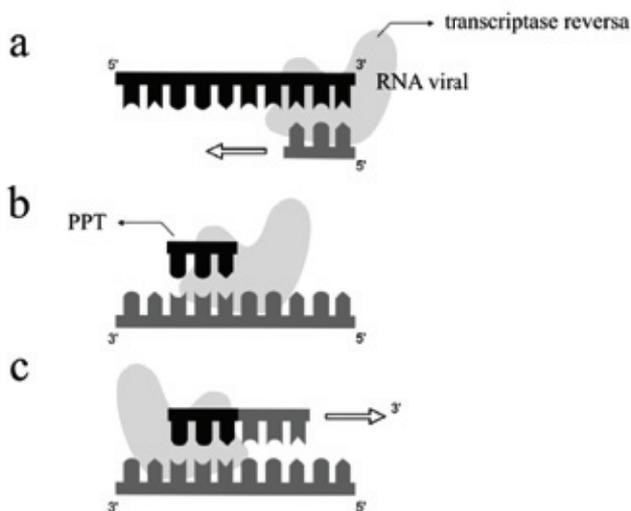
formado por duas subunidades: a p66, onde estão localizados os sítios responsáveis pela atividade enzimática; e a p51, que não contribui diretamente para as funções catalíticas. Essas subunidades juntas são semelhantes a uma mão direita e seus diferentes subdomínios são conhecidos como dedos, palma e polegar (SALA; VARTANIAN, 1998; GÖTTE; WAINBERG, 2000).

A transcrição reversa é o primeiro passo do ciclo de replicação do HIV após o conteúdo do capsídeo viral ser liberado na célula hospedeira. Durante esse processo, a TR realiza diferentes funções. Inicialmente, essa enzima atua como uma DNA-polimerase dependente de RNA. A TR utiliza o RNA viral como molde para a síntese de uma fita de DNA, chamada de fita “menos” e o primer utilizado pela enzima para a síntese dessa fita é uma seqüência de RNA transportador da célula hospedeira. Na segunda etapa, a TR desempenha a função de RNase H, degradando a fita molde de RNA. Entretanto, determinados segmentos conhecidos como segmentos de polipurina (PPT da sigla em inglês) são mantidos. Esses segmentos apresentam uma seqüência não usual que os protege da degradação, e servem como primer na etapa seguinte do processo, onde a TR funciona como uma DNA-polimerase DNA-dependente, então sintetizando uma segunda fita de DNA - a fita “mais”, que tem como molde a fita “menos” (Figura 8). Por fim, a dupla fita de DNA é incorporada ao genoma da célula hospedeira a partir da ação de outras enzimas virais (DE CLERCQ, 2001b; ARNALD; SARAFIANOS, 2008).

A importância da TR no ciclo de replicação do HIV tornou essa enzima um dos principais alvos farmacológicos explorados no combate a esse vírus. Dentre os 24 anti-retrovirais disponíveis no mercado, 11 são inibidores da TR, dentre eles o AZT, um análogo de nucleosídeo descoberto na década de 60, que foi o primeiro fármaco aprovado para o combate à AIDS. O desenvolvimento desse composto foi uma importante contribuição da natureza que forneceu o protótipo utilizado para o seu desenho (BERGMANN; BURKE, 1955; ARNOLD; SARAFIANOS, 2008). Atualmente inúmeras substâncias isoladas de plantas, fungos e organismos marinhos que apresentam atividade anti-retroviral são descritas na literatura. Muitas delas ainda são pouco exploradas, demonstrando que a química de produtos naturais tem muito a contribuir para o desenvolvimento de novas terapias contra essa doença. A seguir, são listadas diferentes classes de

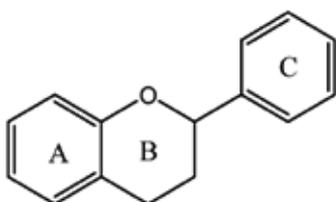
metabólitos secundários que apresentaram resultados expressivos frente ao HIV e foram capazes de inibir a atividade da TR em ensaios *in vitro*.

**Figura 8 – (a) Síntese da fita “menos” de DNA tendo como molde a fita de RNA viral. (b) A TR atua como RNase H degradando a fita molde de RNA, porém, os segmentos de polipurina (PPT) são mantidos. (c) Síntese da fita “mais” de DNA. A enzima utiliza os PPTs como primer**



**Flavonóides:** Constituem uma classe de compostos naturais amplamente encontrados em todo o reino vegetal, principalmente em angiospermas. Esses compostos são bastante conhecidos por suas propriedades antioxidantes, e comumente encontrados em inúmeros alimentos consumidos pelo homem; dentre eles frutas, chás e vinhos. A estrutura básica dos flavonóides consiste em um núcleo flavano, constituído de quinze átomos de carbono arranjados em três anéis ( $C_6-C_3-C_6$ ), sendo dois fenólicos substituídos (A e C) e um pirano (cadeira heterocíclica B) acoplado ao anel A. (DI CARLO et al., 1999). De acordo com a posição do anel B, 2 ou 3, e o estado de oxidação da unidade  $C_3$  na molécula, podem-se ter diferentes subclasses, como flavona, isoflavona, flavanona, chalcona, diidrochalcona, flavanonol, flavan-4-ol, aurona (Figura 9).

**Figura 9 – Anel cromano**



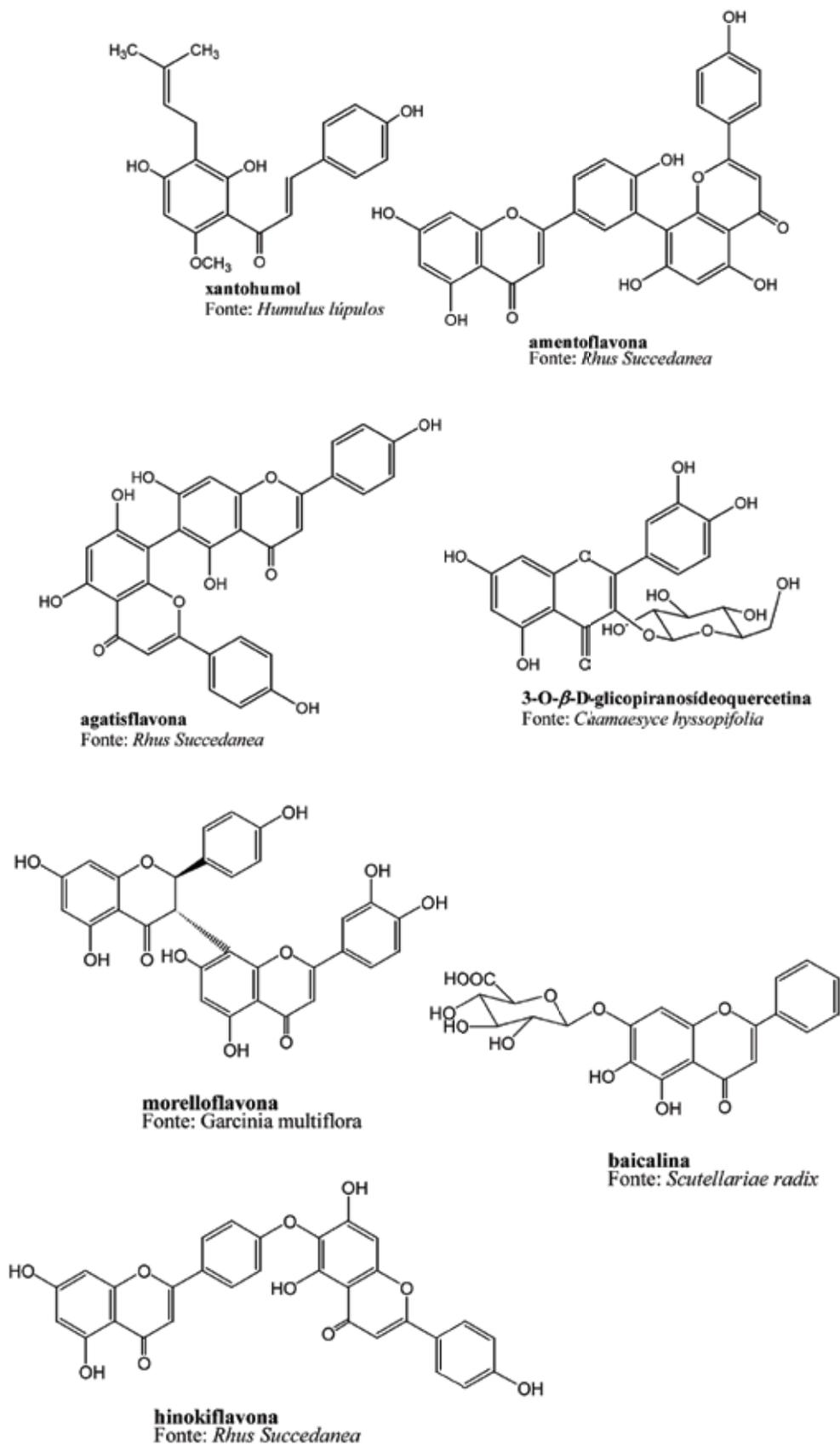
O xantohumol (Figura 10) é uma prenilchalcona, isolada do *Humulus lupulus*, constituinte presente na cerveja, que contém uma vasta fonte de flavonóides. Além de apresentar atividade antineoplásica em linhagens de células de câncer de mama, colúmbica e ovário; antioxidante e inibitória frente à proliferação dos vírus HSV-1 e HSV-2, causadores do herpes, o xantohumol demonstrou resultados bastante sugestivos em concentrações não-tóxicas em relação ao HIV-1, com um  $EC_{50}$  igual a  $3,21 \mu M$  e inibindo a produção de TR em linfócitos C8166 com um  $EC_{50}$  de  $1,22 \mu M$  (WANG et al., 1994).

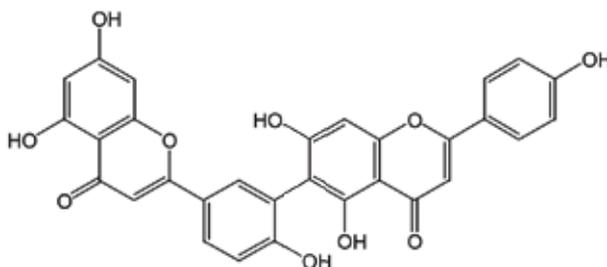
Isolados da *Rhus Succedanea*, os compostos amentoflavona, agatisflavona, robustaflavona e hinokiflavona, apresentaram os respectivos  $IC_{50}$  de 119, 100, 65 e  $62 \mu g/mL$ . Já o composto moreloflavona, isolado da *Garcinia multiflora*, apresentou o resultado mais expressivo frente ao vírus, com um  $EC_{50}$  igual a  $6,9 \mu M$ , entretanto sua atividade em relação à TR foi moderada com um  $IC_{50}$  igual a  $116 \mu g/MI$  (LIN et al., 1997) (Figura 10).

A baicalina (Figura 10), extraída da *Scutellariae radix*, é um inibidor competitivo da transcriptase reversa (TR), interferindo na ligação da enzima com o RNA viral. Esse composto inibiu a replicação do HIV-1 em células mononucleares periféricas do sangue com um  $IC_{50}$  igual a  $2 \mu g/mL$ . Uma importante característica que difere a baicalina de outros flavonóides inibidores da TR é o fato de esse composto não inibir as DNAs polimerases humanas (KITAMURA, 1998). A *Chamaesyce hyssopifolia* é uma erva utilizada em países da América Central como diurético (LIM, 1997). A partir dessa planta, isolou-se a 3-O- $\beta$ -D-glicopiranosídeo-quercetina (Figura 10), que inibiu a atividade da TR com um  $IC_{50}$  referente a  $50 \mu M$  (PADUCH, 2007).

**Terpenóides:** Constituem uma classe variada de hidrocarbonetos produzidos por uma diversidade de plantas e de alguns animais e encontrados abundantemente em frutas, verdura e flores. São substâncias biossinteticamente derivadas do ácido mevalônico, e constituídas de unidades de isopreno com a fórmula molecular  $(C_5H_8)_n$ , em que “n” é o número de unidades de isopreno ligadas. De acordo com o número de carbonos presentes na molécula, os terpenóides são classificados em: monoterpénóides, que consistem em dez átomos de carbonos (duas unidades de isopreno), podendo ser lineares, como o mirceno, o geraniol ou podem conter anéis como o timol, o mentol, que atuam na atração de polinizadores; sesquiterpenóides, que consistem em quinze átomos de carbonos (três unidades de isopreno), podendo ser acíclicos,

Figura 10 – Flavonóides capazes de inibir a TR.



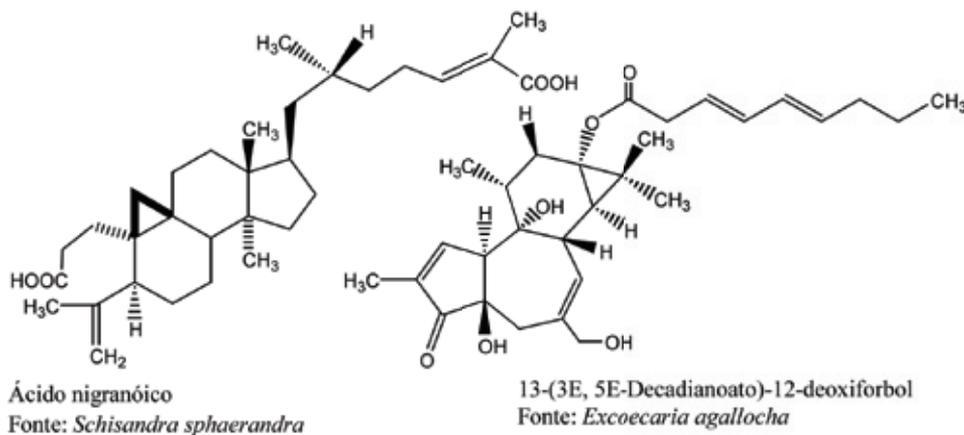


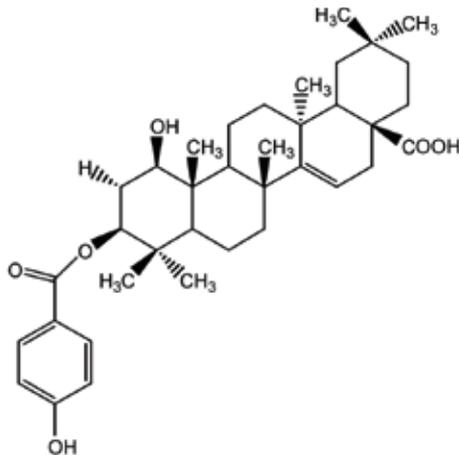
**robustaflavona**  
Fonte: *Rhus Succedanea*

como o farnesol ou conter anéis, que apresentam atividade antimicrobiana. Os diterpenos consistem em vinte átomos de carbonos (quatro unidades de isopreno) como o cembreno e o retinal, que dão origem aos hormônios de crescimento vegetal, e os triterpenos consistem em trinta átomos de carbonos (seis unidades de isopreno), como os esteróides, e apresentando inúmeras funções biológicas. O ácido nigranóico (Figura 11) é um triterpeno isolado da *Schisandra sphaerandra*, uma planta distribuída pelo sul da China utilizada pela medicina tradicional chinesa no tratamento de distúrbios estomacais, seu IC<sub>50</sub> foi igual a 99,4 µg/ml frente ao HIV-1 e 76,7 µg/mL frente ao HIV-2 (SUN et al., 1996). O gênero *Excoecaria* é conhecido pela produção de metabólicos tóxicos. Dados históricos reportam a utilização de suas folhas e látex como veneno de flechas utilizadas para a pesca por povos da Malásia, da Caledônia, uma possessão francesa na Oceania, e de Goa, um estado da Índia na Costa do Mar da Arábia. No Paquistão, plantas desse gênero eram utilizadas como purgativo, abortivo e no tratamento de úlceras, reumatismo e lepra. O 13-(3E, 5E-decadienoato)-12-deoxiforbol (Figura 11), extra-

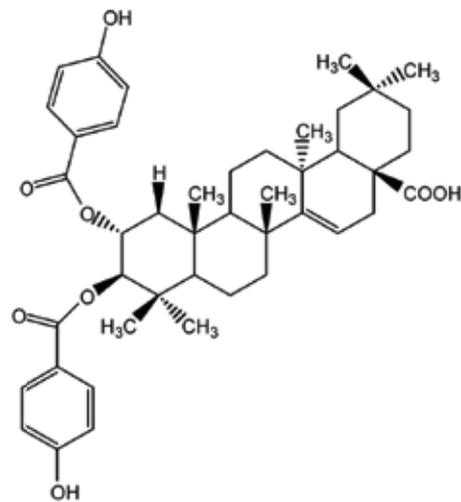
ído da planta *E. agallocha*, mostrou-se um potente inibidor da TR com IC<sub>50</sub> igual a 6 µM (ERICKSON et al., 1995). Obtidos a partir do extrato da raiz da *Maprounea africana*, os triterpenos pentacíclicos: ácido 1-β-hidroximaprônico 3-*p*-hidroxibenzoato e o ácido 2α-hidroximaprônico 2,3-bis-*p*-hidroxibenzoato exibiram IC<sub>50</sub> igual a 3,7µM (PENGSUPARP, 1994), já os triterpenos ácido betulínico, lup-20(29)-ene-3β,30-diol e o ácido-3β -hidroxi-up-20(29)-en-30-óico (Figura 11), isolados das folhas e galhos de *Cratoxylum arborescens*, apresentaram valores de IC<sub>50</sub> 8,7 e 8,9 µg/mL (REUTRAKUL et al., 2006). Diferentes sesquiterpenos inibidores da TR foram isolados a partir do *Eucalyptus globulus*. Essas substâncias são denominadas como macrocarpais, e caracterizam-se pela presença de unidades floroglucinol em sua estrutura. O macrocarpal B apresentou o resultado mais expressivo, com um IC<sub>50</sub> de 5,3 µM. Os macrocarpais A, C, D e E (Figura 11) apresentaram os respectivos IC<sub>50</sub> de 10, 8, 12 e 8 µM (NISHIZAWA et al., 1992). Os garciosaterpenos A e C (Figura 11), triterpenos isolados da *Garcinia speciosa*, apresentaram os significantes IC<sub>50</sub> de 15,5 e 12,2 µg/mL (RUKACHAISIRIKUL et. al, 2003).

**Figura 11 – Terpenos inibidores da Transcriptase Reversa**

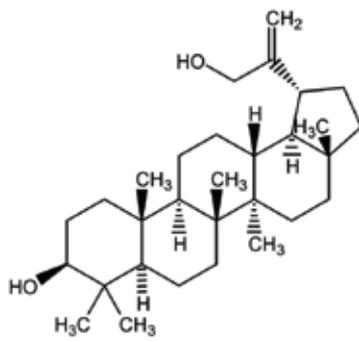




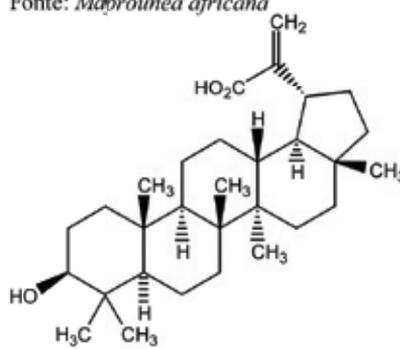
Ácido 1-β-hidroximaprounico 3-p-hidroxibenzoato  
Fonte: *Maprounea africana*



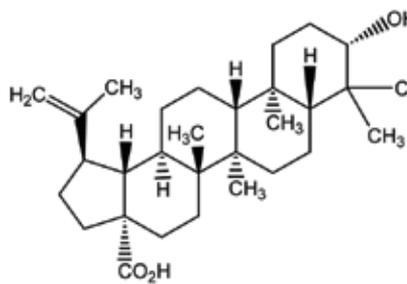
Ácido 2-α-hidroximaprounico 2,3-bis-p-hidroxibenzoato  
Fonte: *Maprounea africana*



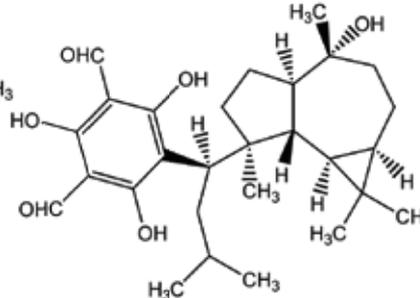
Lup-20(29)-ene-3β,30-diol  
Fonte: *Cratoxylum arborescens*



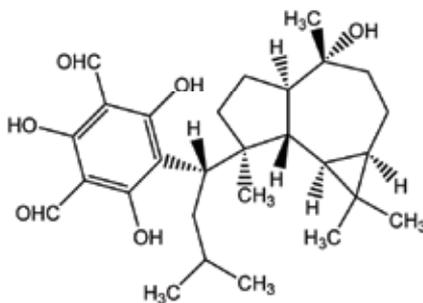
Ácido-3β-hidroxi-up-20(29)-en-30-oico  
Fonte: *Cratoxylum arborescens*



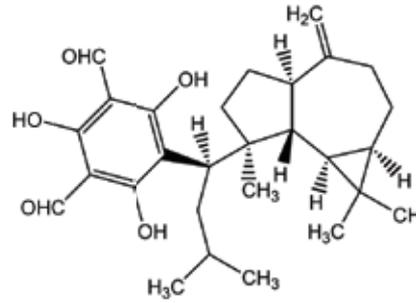
Ácido betulinico  
Fonte: *Cratoxylum arborescens*



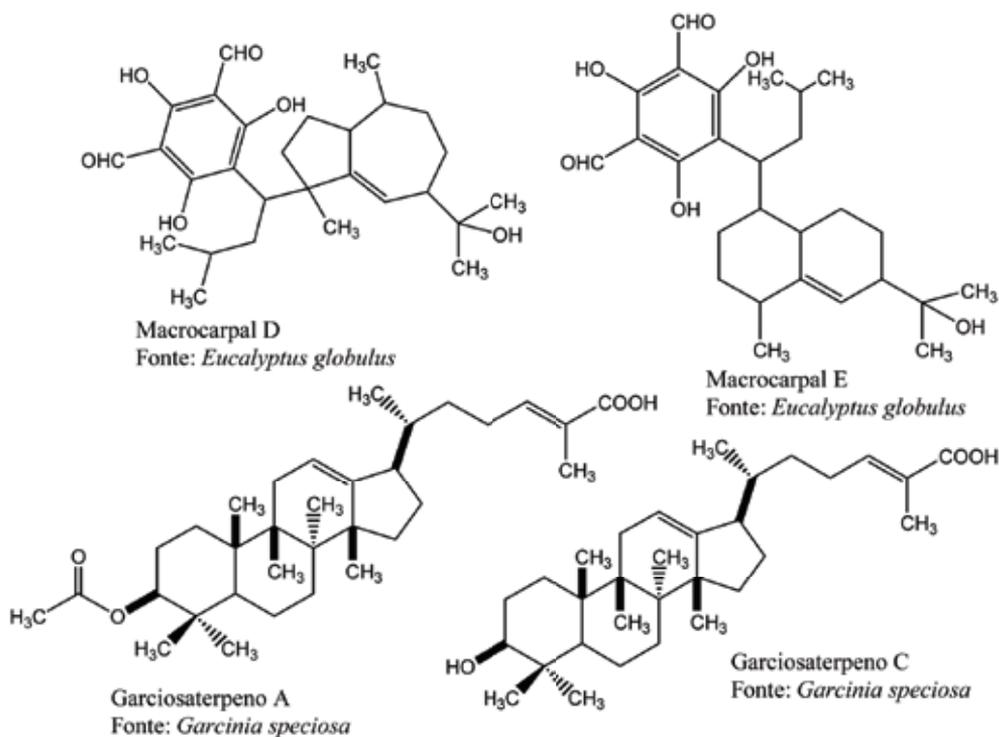
Macrocarpal A  
Fonte: *Eucalyptus globulus*



Macrocarpal B  
Fonte: *Eucalyptus globulus*

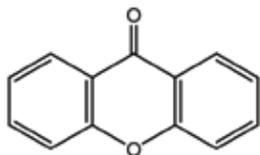


Macrocarpal C  
Fonte: *Eucalyptus globulus*



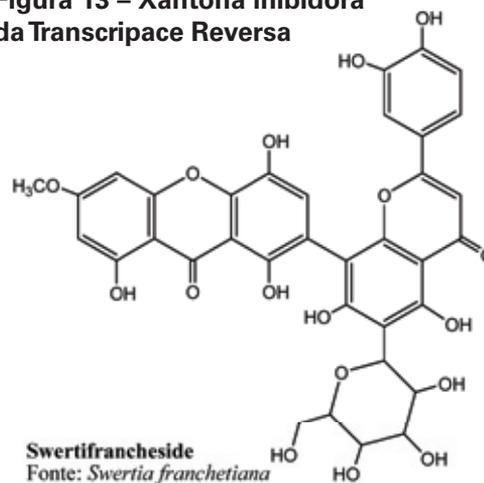
**Xantonas:** As xantonas (dibenzo- $\gamma$ -pironas) (Figura 12) são heterociclos oxigenados, encontradas na natureza em fungos, líquens e plantas superiores, sendo amplamente distribuídos na flora brasileira. Na literatura, é possível observar inúmeros efeitos biológicos associados a xantonas, entre os quais destacam-se os efeitos hipertensivos, vasodilatadores, antioxidantes e antiinflamatórios.

**Figura 12 – Estrutura básica das xantonas**

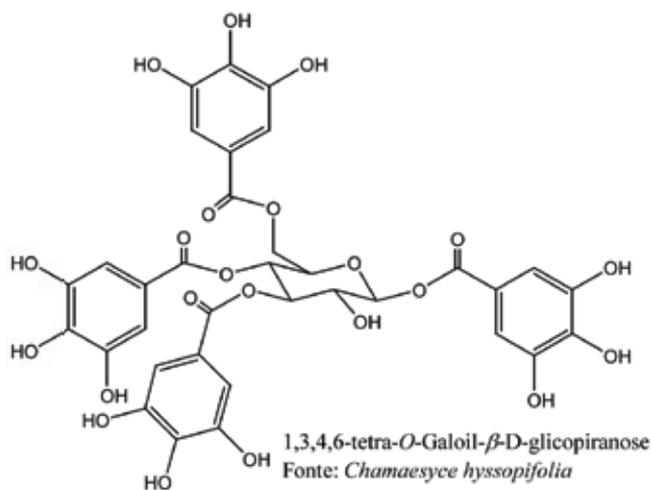
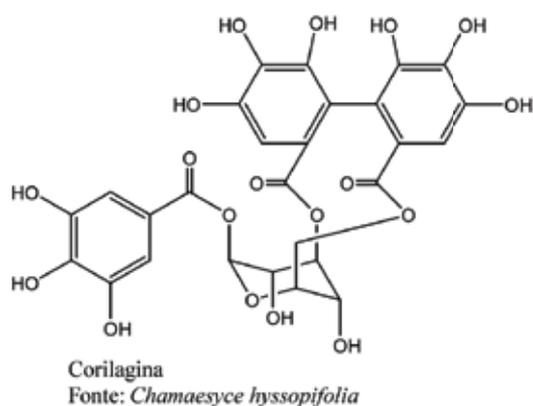
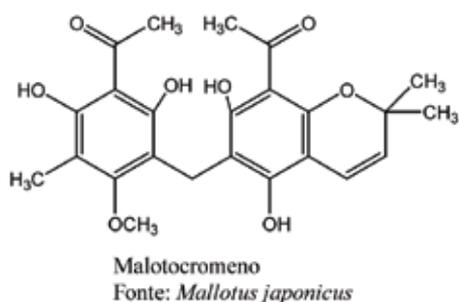
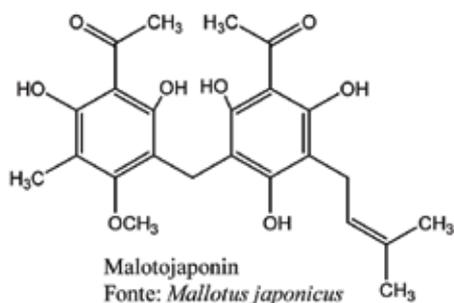


Swertifrancheside (Figura 13), uma flavona-xantona isolada da *Swertia franchetiana*, apresentou inibição da TR com EC<sub>50</sub> referente a 30,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Seu modo de ação se caracteriza pela ligação a sítios do DNA, inibindo também outras enzimas como a DNA polimerase. As plantas do gênero *Swertia* são bastante usadas na medicina tradicional chinesa para o tratamento de doenças hepáticas, cólera e inflamações (WANG et al., 1994).

**Figura 13 – Xantona inibidora da Transcriptase Reversa**

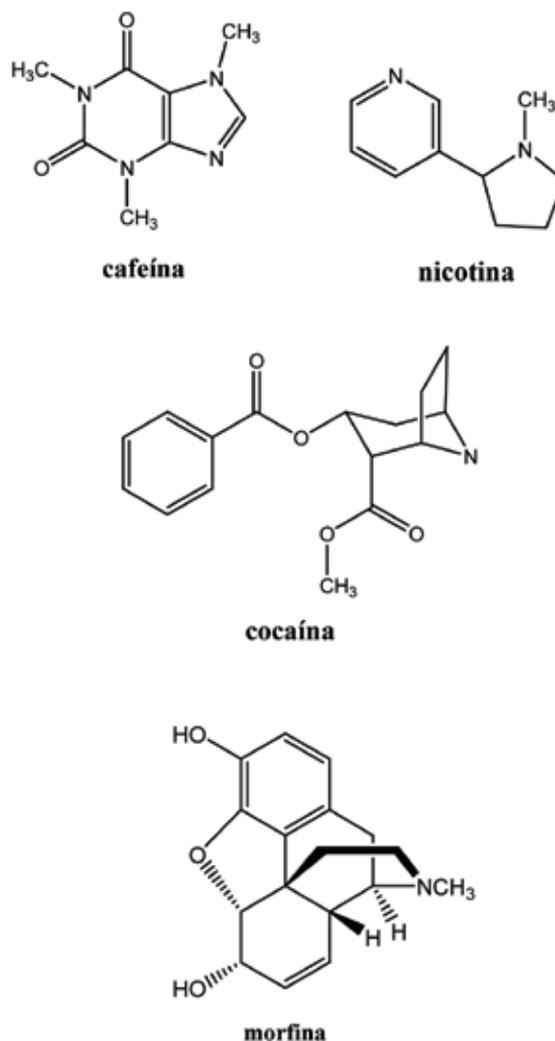


**Fenólicos:** Os compostos fenólicos possuem em comum um anel aromático rodeado por um ou mais grupos hidroxila. A maioria é solúvel em água e ocorrem na forma de glicosídeos. Eles são originados a partir da via do ácido chiquímico e acumulam-se nos vacúolos das células vegetais. Isolados do *Mallotus japonicus*, os compostos maltojaponin e maltocromeno (Figura 14) são inibidores não competitivos da TR. No estudo realizado com esses compostos, o primeiro inibiu 67% da atividade dessa enzima com uma concentração de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

**Figura 14 – Fenólicos inibidores da Transcriptase Reversa**

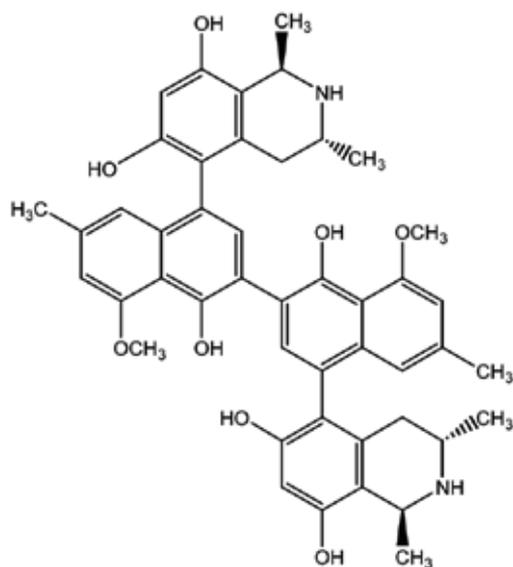
e o segundo inibiu 75% na mesma concentração (NAKANE et al., 1991). Os compostos corilagina e o 1,3,4,6-tetra-O-galloyl-β-D-glicopiranoose (Figura 14), isolados da *Chamaesyce hyssopifolia*, inibiram a atividade da TR com os respectivos  $IC_{50}$  de 20 e 86  $\mu M$ , respectivamente. Ao serem testados frente a DNA polimerase I, ambos mostraram-se inativos, mesmo em altas concentrações (LIM et. al., 1997).

**Alcalóides:** A principal característica dos alcalóides é a presença de um nitrogênio como heteroátomo. Esses compostos correspondem aos principais agentes terapêuticos naturais, com ações anestésica, analgésica, psicoestimulante e neurodepressoras, destacando-se como componentes ativos de inúmeras drogas, como a cafeína, a nicotina, a cocaína e a morfina (Figura 15).

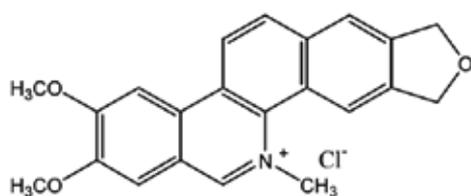
**Figura 15 – Exemplos de alcalóides**

A michelamina B extraída da *Ancistrocladus abbreviatus*, uma planta nativa do parque nacional de Korup, no Camarões, demonstrou atividade inibitória da TR com  $IC_{50}$  igual a  $1 \mu M$  (MANFREDI et al., 1991); já a nitidina (Figura 16), extraída da *Toddalia asiática*, apresentou  $IC_{50}$  igual a  $10 \mu M$  (TAN et al., 1991).

**Figura 16 – Alcalóides inibidores da Transcriptase Reversa**



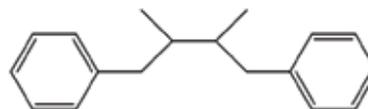
Michelamina B  
Fonte: *Ancistrocladus abbreviatus*



Nitidina  
Fonte: *Toddalia asiática*

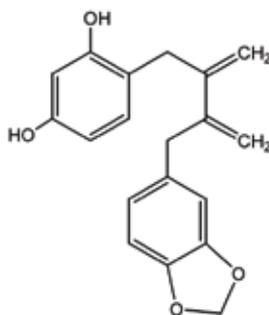
**Lignanas:** As lignanas descrevem um grupo de dímeros de fenilpropanóides, em que as unidades de fenilpropano estão ligadas por um átomo de carbono central (C8) do propil de suas cadeias laterais (UMEZAWA, 2003). São derivadas da fenilalanina, por meio de uma reação catalisada por enzimas oxidativas, onde ocorre a dimerização de álcoois cinâmicos substituídos, conhecidos como monolignóis, levando à formação do esqueleto dibenzilbutano (Figura 17). Na dieta humana, as lignanas podem ser encontradas em sementes de abóbora, centeio, grãos de soja, brócolis, feijão e em diversas frutas.

**Figura 17 – Esqueleto dibenzilbutano, estrutura básica das lignanas**

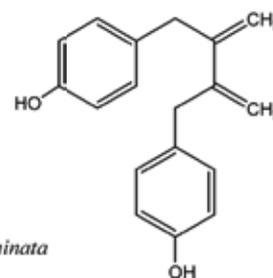


As anolignanas A e B (Figura 18), isoladas da *Anogeissus acuminata*, demonstraram atividade inibitória da TR com os respectivos  $IC_{50}$  de  $64,4 \mu g/mL$  e  $1072 \mu g/mL$ . Quando testados juntos, esses compostos demonstraram agir em sinergismo. A anolignana A apresentou atividade frente a TR do HIV-2, com um  $IC_{50}$  de  $156,9 \mu g/mL$  e frente a TR de formas resistentes do HIV 1, com  $IC_{50}$  de  $106 \mu g/mL$  (RIMANDO et al., 1994). Isolada das raízes e rizomas de *Ligularia kanaitzensis* (Asteraceae), a lignana do tipo pinoresinol,  $9\alpha$ -angeloiloxipinoresinol (Figura 18), apresentou atividade inibitória da RT (LI et al., 2005).

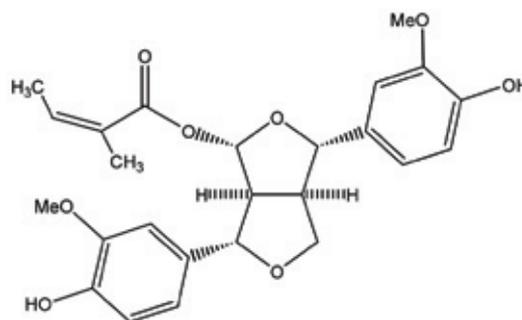
**Figura 18 – Lignanas inibidoras da Transcriptase Reversa**



Anolignana A  
Fonte: *Anogeissus acuminata*



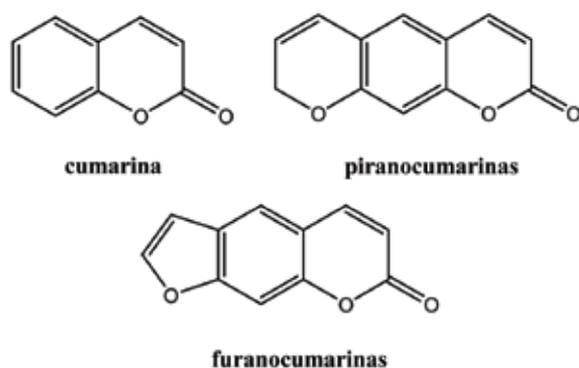
Anolignana B  
Fonte: *Anogeissus acuminata*



$9\alpha$ -Angeloiloxipinoresinol  
Fonte: *Ligularia kanaitzensis*

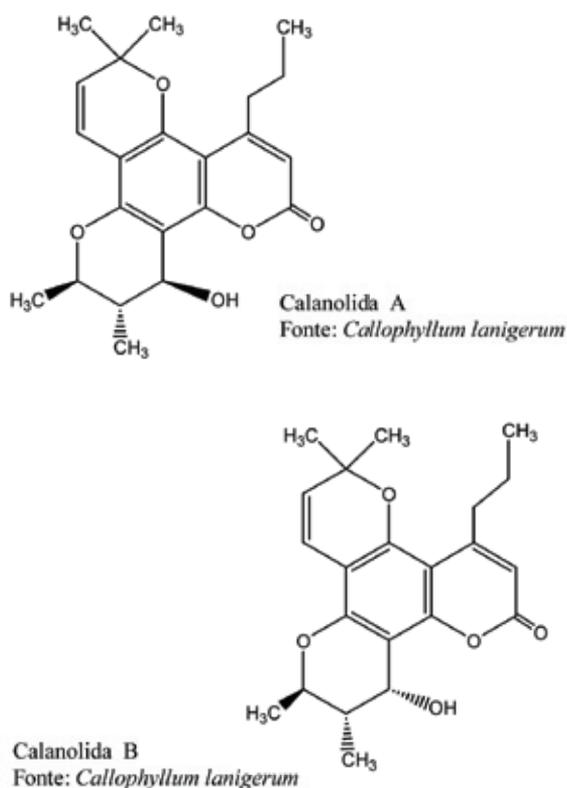
**Cumarinas:** São substâncias caracterizadas pela presença de anéis 1,2-benzopironas. Esses compostos podem ser obtidos a partir de diferentes fontes naturais como bactérias e fungos, porém a ocorrência é mais freqüente nas espécies vegetais, destacando-se as famílias das Apiaceae, Rutaceae, Fabaceae e Hyppocastanaceae. São produzidas na forma de metabólitos secundários que desempenham importantes funções fisiológicas na planta, como a regulação de seu crescimento, a absorção de radiação ultravioleta protegendo as plantas jovens, ação antioxidante e a proteção desses vegetais contra distúrbios causados por vírus. As cumarinas podem dividir-se em cumarinas simples, que incluem a cumarina e seus derivados hidroxilados e metoxilados; as furanocumarinas, que possuem um anel diidrofurano ligado ao anel benzênico; e as piranocumarinas (HOULT; PAYÁ, 1996; XU et al., 2004) (Figura 19).

**Figura 19 – Diferentes classes de cumarinas**



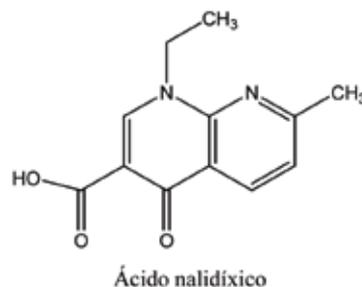
A calanolida A e seu isômero calanolida B (Figura 20) foram isolados pela primeira vez em 1992, a partir da *Callophyllum lanigerum*. Ao serem testadas contra o HIV-1, apresentaram excelentes resultados; a primeira com  $EC_{50}$  igual a  $0,1 \mu\text{M}$  e a segunda  $0,4 \mu\text{M}$ . Em outros estudos realizados, as duas substâncias inibiram vários tipos de HIV-1 adaptados em laboratório. Atualmente, a Sarawak MediChem Pharmaceuticals, na Malásia, possui a licença da classe de compostos da calanolida. Estudos em fase I/II com a calanolida A em terapia combinada foram completados com sucesso, verificando-se que o aumento da quantidade de calanolida no sangue de voluntários humanos não levou a efeitos adversos sérios. Estudos em fase II já foram iniciados, com o objetivo de avaliar a atividade da calanolida A em combinação com outros agentes anti-HIV (AIDSINFO, 2008; BUCKHEIT et al., 1999; McKEE et al., 1998; KASHMAN et al., 1992; SOUZA et al., 2008).

**Figura 20 – Cumarinas inibidoras da Transcriptase Reversa**



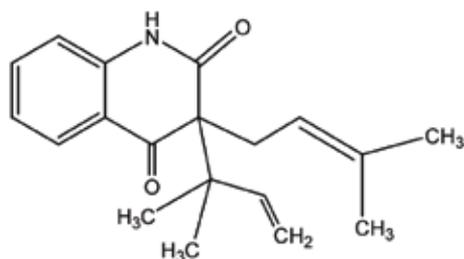
**Derivados de Quinolonas:** As quinolonas constituem uma importante classe de antibióticos utilizados no combate às infecções causadas por bactérias Gram-positivas. O mecanismo de ação baseia-se na inibição da síntese do DNA bacteriano, promovendo a quebra do DNA no complexo DNA-enzima com a DNA girase e a topoisomerase, levando à morte da bactéria. A primeira quinolona, o ácido nalidíxico (Figura 21), foi introduzido no mercado em 1962, e atualmente existem 4 gerações de quinolonas, destacando-se as fluoroquinolonas utilizadas no combate às diferentes bactérias resistentes (WANG et al., 2007).

**Figura 21 – Ácido nalidíxico, primeira quinolona introduzida no mercado farmacêutico**



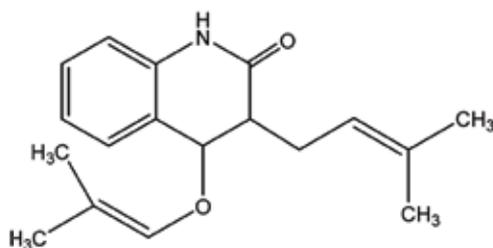
A buchapina e a 3-(3-metil-2-butenil)-4-[(3-metil-2-butenil)-oxi]-2(1H)-quinolinona, extraídas da *Euodia roxburghiana*, são derivadas de quinolona que apresentaram atividade anti-HIV (Figura 22). A primeira apresentou um  $EC_{50}$  igual a  $0,94 \mu\text{M}$  e a segunda  $1,64 \mu\text{M}$ . Quanto à inibição da TR os respectivos  $IC_{50}$  foram  $12 \mu\text{M}$  e  $8 \mu\text{M}$  (McCORMICK et. al., 1996).

**Figura 22 – Quinolonas inibidoras da Transcriptase Reversa**



**buchapina**

Fonte: *Euodia roxburghiana*



**3-(3-metil-2-butenil)-4-[(3-metil-2-butenil)-oxi]-2(1H)-quinolinona**  
Fonte: *Euodia roxburghiana*

**Proteínas e Peptídeos:** Purificados a partir de extratos da *Vigna sesquipedalis*, o sesquin, um peptídeo com massa molecular de aproximadamente 7 KDa, e uma lectina com massa molecular de aproximadamente 60 KDa apresentaram capacidade de inibir a TR. O primeiro apresentou um  $IC_{50}$  igual a  $100 \mu\text{M}$ . Já o  $IC_{50}$  do segundo foi de  $73 \mu\text{M}$  (WONG; NG, 2005; H-REVES et. al.; 2004). Isolado do cogumelo *Russula paludosa*, o SU2, um peptídeo com uma massa molecular de aproximadamente 4,5 KDa, apresentou um expressivo  $IC_{50}$  de  $11 \mu\text{M}$  (WONG; NG, 2003). Uma lectina com massa molecular igual a 62 KDa, isolada do feijão-pinto (*Phaseolus vulgaris*), inibiu a TR do HIV-1 com um  $IC_{50}$  igual a  $3 \mu\text{M}$  (WANG; WANG; NG, 2007). A partir do cogumelo *Pleurotus citrinopileatus*, foi isolada uma lectina homodimérica com massa molecular 32,4 KDa. Seu  $IC_{50}$  frente a TR foi de  $0,93 \mu\text{M}$  (WONG; WONG; NG, 2006). A *Rosa rugosa* é uma espécie nativa da Ásia, cujas flores são utilizadas na medicina tradicional chinesa para o tratamento de diferentes perturbações, como

diarréias e gastrites. A partir do seu extrato aquoso, isolou-se um peptídeo complexado a um polissacarídeo, que apresentou uma potente atividade frente a TR, inibindo a atividade dessa enzima com um  $IC_{50}$  referente a  $23,7 \mu\text{g/mL}$  (LI et. al, 2008). A MAP30 é uma proteína isolada da *Momordica charantia*, popularmente conhecida como melão amargo (FU et.al, 2006). Além de inibir a atividade da TR com um  $EC_{50}$  de  $0,3 \text{ nM}$ , essa proteína apresentou a habilidade de converter o DNA viral em formas topologicamente inativas, interrompendo a função do DNA. Outra propriedade importante da MAP30 é a capacidade de inibir a atividade da HIV-1 integrase (BASCH et al., 2003). Outra proteína, também isolada da *M. charantia*, é a MRK29, que inibiu 50% da atividade da TR em uma concentração de  $18 \mu\text{g/mL}$  (HUANG et. al., 1995). Um peptídeo antifúngico isolado de plantas do gênero *Fagopyrum*, com a massa molecular de aproximadamente 4 kDa, inibiu a TR com um  $IC_{50}$  de  $5,5 \mu\text{M}$ . Esse peptídeo também inibiu o crescimento micelial em *Fusarium oxysporum* e *Mycosphaerella arachidicola* (JIRATCHARIYAKUL et. al., 2001).

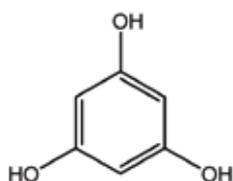
**Extratos:** Mais recentemente, a literatura vem reportando a capacidade de alguns extratos de plantas de inibir a atividade da TR. Entretanto, as substâncias ativas não tiveram suas estruturas determinadas. Em um estudo realizado com diferentes plantas da região de Venda na África do Sul, os extratos em n-butanol de 6 diferentes plantas foram capazes de inibir a TR do HIV-1. Dentre elas destacaram-se a *Mucana coriacea* com um  $IC_{50}$  igual a  $12,6 \mu\text{g/mL}$  e a *Bridelia micrantha*, que apresentou o resultado mais expressivo, com um  $IC_{50}$  igual a  $7,3 \mu\text{g/mL}$  (LEUNG; NG, 2007). O extrato em hexano da *Calophyllum brasiliense* apresentou um  $IC_{50}$  referente a  $29,6 \mu\text{g/mL}$ , e o extrato em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -metanol, da *Clusia quadrangula* inibiu a atividade da TR com  $IC_{50}$  igual a  $42 \mu\text{g/mL}$  (H-REVES et. al., 2004).

### Inibidores da TR obtidos a partir de organismos marinhos

Cerca de 2/3 da crosta terrestre é recoberta pelo mar, abrigando uma variedade de plantas e animais que produzem inúmeras substâncias utilizadas em sua comunicação, defesa, predação, inibição do desenvolvimento de competidores, reprodução, ou simplesmente como produto de seu metabolismo. Desde seu início na década de 60, época em que houve um maior investimento por parte das indústrias farmacêuticas nesse setor; cerca de 10.000 substâncias já foram isoladas, muitas delas com atividade farmacológica (PINTO et. al., 2002), indicando o potencial dos produtos naturais marinhos no desenvolvimento de novos fármacos.

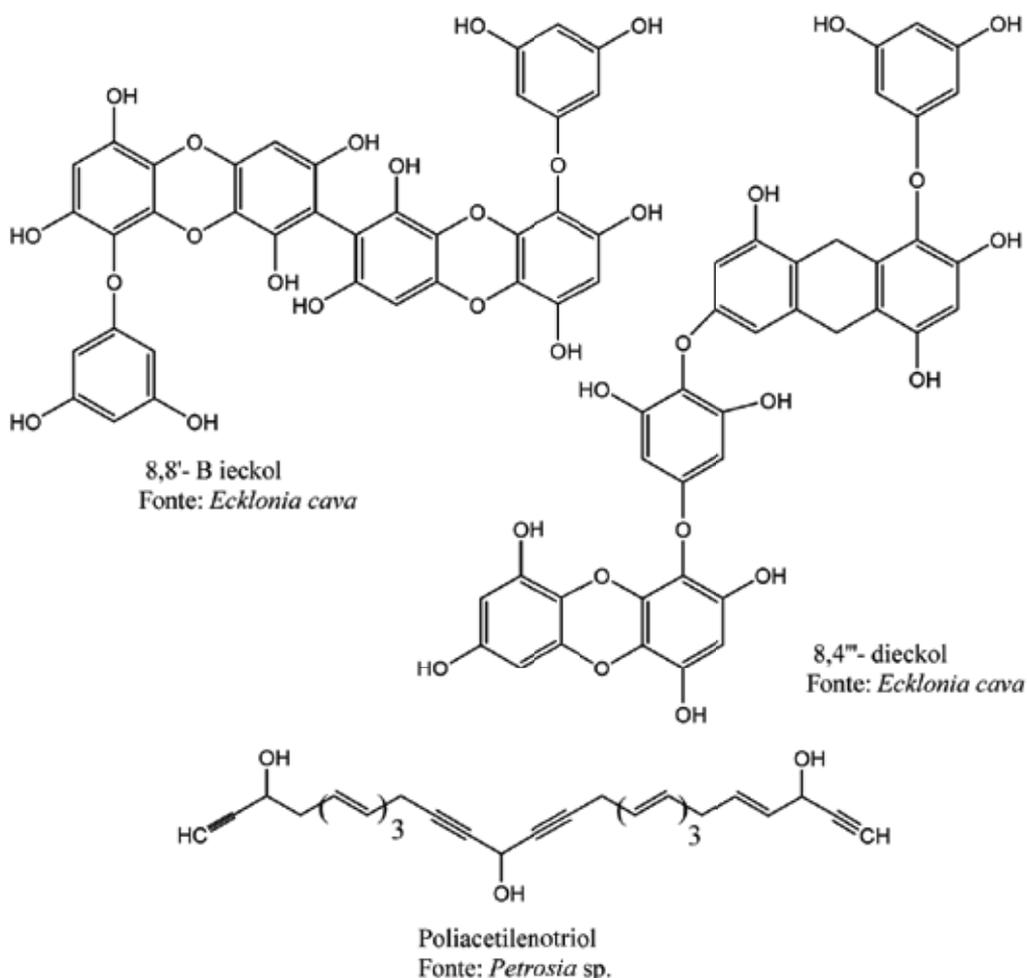
Os florotaninos, oligômeros formados de unidades floroglucinol (Figura 23), ligadas através de ligações carbono-carbono ou carbono-oxigênio, apresentam inúmeras atividades biológicas: como antibacteriana, antialgal, antilarval e antifitológica (CARVALHO; ROQUE, 2000). O 8,8'-bieckol e o 8,4'''-dieckol (Figura 24), derivados de florotaninos, extraídos da alga *Ecklonia cava*, mostraram-se forte inibidores da TR, o primeiro com  $IC_{50}$  igual a  $0,51 \mu M$  e o segundo  $5,31 \mu M$  (AHN et. al.; 2002).

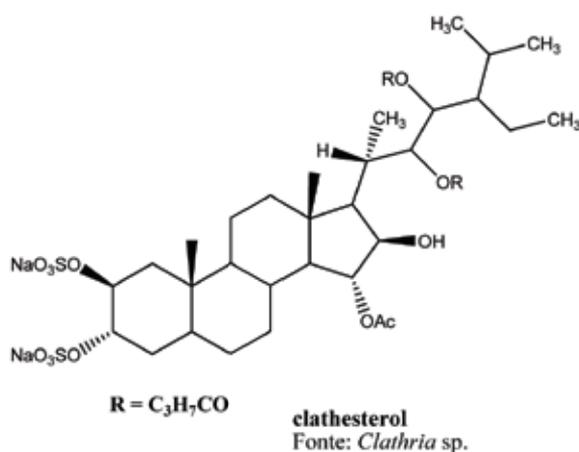
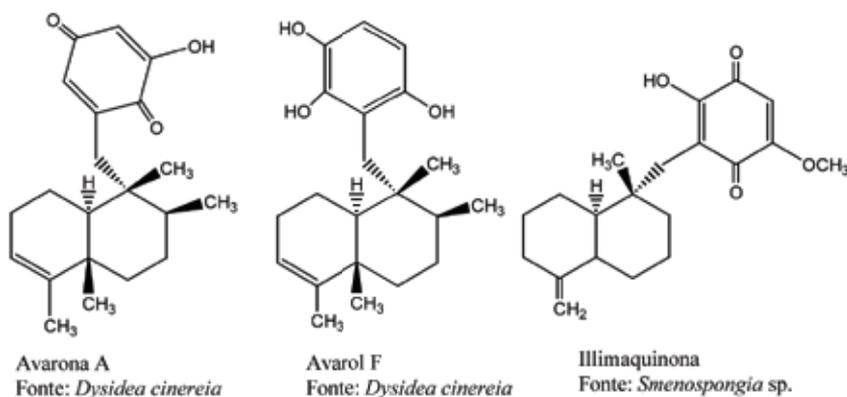
**Figura 23 – Estrutura do floroglucinol**



O poliacetilenotriol, isolado da esponja *Petrosia* sp., é um potente inibidor da TR do HIV e de DNAs polimerases, apresentando um  $IC_{50}$  igual a  $0,95 \mu M$  (LOYA et. al, 2002). Diversos derivados de avaróis e avaronas isolados da esponja vermelha *Dysidea cinerea* apresentaram atividade inibitória da TR, destacando-se a avarona A com  $IC_{50}$  igual a  $6,8 \mu g/mL$  e o avarol F, com  $IC_{50}$  igual a  $7,0 \mu g/mL$  (LOYA; HIZI, 1990). A illimaquina, isolada da esponja *Smenospongia* sp., inibiu a atividade da RNase H, associada a TR em concentrações de 5-10 mg/mL (LOYA; KASHMAN; HIZI, 1990). O clathesterol, é um esteroide sulfato obtido a partir da esponja *Clathria* sp. Essa substância inibiu a atividade da TR em concentrações próximas a  $10 \mu M$  (RUDI et. al.; 2001) (Figura 24).

**Figura 24 – Produtos naturais marinhos inibidores da Transcriptase Reversa**





## Conclusão

Desde que foi reconhecida pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Centro de Prevenção e Controle de Doenças), de Atlanta, EUA, em 1981, a AIDS se espalhou rapidamente, sendo considerada uma epidemia mundial já no final da década de 1980. Infelizmente, em nossos dias, essa doença infecciosa continua ceifando a vida de milhares de pessoas no mundo, sendo considerada como uma das doenças que mais matam no mundo. Neste contexto, a busca por novos fármacos, estratégias e tratamentos que apresentem maior potência, menores efeitos colaterais, amplo espectro de ação contra diferentes variações do vírus e custo reduzido, faz-se necessário. Tendo em vista a importância dos produtos naturais no desenvolvimento de novas terapias e a quantidade de produtos naturais com atividade anti-retroviral que vêm sendo isolados e estudados, essas substâncias podem ser consideradas como promissoras candidatas na descoberta de novos tratamentos para a AIDS.

## Referências

- AHN, M.-J.; YOON, K.-D.; MIN, S.-Y.; LEE, J.S.; KIM, T. G.; KIM, S. H.; KIM, N.-G.; HUH, H.; KIM, J. Inhibition of HIV-1 Reverse Transcriptase and Protease by Phlorotannins from the Brown Alga *Ecklonia cava*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v.27, p.544-547, 2004.
- AIDSINFO: Offering information on HIV/AIDS Treatment, Prevention and Research. Available in: <<http://www.aidsinfo.nih.gov/>>. Access in 20/11/2008.
- AINSWORTH, S.J. Firms invent new strategies to deflect generic competition and stem growing safety concerns, *Pharma adapts. Chemical & Engineering News*, v.85, p.13-24, 2007.
- ARNOLD, E.; SARAFIANOS, S.G. An HIV secret uncovered. *Nature*, v.453, p.169-170, 2008.
- BASCH, E.; GABARDI, S.; ULBRICHT, C. Bitter

- melon (*Momordica charantia*): A review of efficacy and safety. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v.60, p.356-359, 2003.
- BERGMANN, W.; BURKE, D.C. Marine products. XXXIX. The nucleosides of sponges. III. Spongomyridine and spongouridine. *The Journal of Organic Chemistry*, v.20, p.1501-1507, 1955.
- BESSONG, P.O.; ROJAS, L.B.; OBI, L.C.; TSHISI-KAWA, P.T.; IGUNBOR, E. O. Further screening of venda medicinal plants for activity against HIV type 1 reverse transcriptase and integrase. *African Journal of Biotechnology*, v.5, p.526-528, 2006.
- BUCKHEIT, R.W.J.; WHITE, E.L.; BOLTZ, E.V.; RUSSELL, J.; STUP, T.L.; KINJERSKI, T.L.; OS-TERLING, M.C.; WEIGAND, A.; BADER, J. P. Unique Anti-Human Immunodeficiency Virus Activities of the Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Calanolide A, Costatolide, and Dihydrocostatolide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.43, p.1827-1834, 1999.
- BUTLER, M.S. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *Journal Natural Products*, v.67, p.2141-2153, 2004.
- CARVALHO, L.R.; Roque, N. F. Fenóis halogenados e/ou sulfatados de macroalgas marinhas. *Química Nova*, v.23, p.757-764, 2000.
- CESTATI, T.F.; DIAS, M. C.S.; FERNANDES, E.I.; CORREIA, R.; ALBANEZE, R. Estudo comparativo entre dois psoralenos na fototerapia tópica do vitiligo. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v.76, p. 683-692, 2001.
- CHEN, L.; PERLINA, A.; LEE, C.J. Positive selection detection in 40,000 Human Immunodeficiency Virus (HIV) type 1 sequences automatically identifies drug resistance and positive fitness mutations in HIV protease and reverse transcriptase. *Journal of Virology*, v.78, p.3722-3732, 2004.
- DE CLERCQ, E. Antiviral drugs: current state of the art. *Journal of Clinical Virology*, v.22, p.73-89, 2001a.
- DE CLERCQ, E. Molecular Targets for Antiviral Agents. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.297, p.1-10, 2001b.
- Di CARLO, G.; MASCOLO, N.; IZZO, A.A.; CA-PASSO, F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Science*, v.65, p.337-353, 1999.
- ERICKSON, K.L.; BEUTLER, J.A.; CARDELLINA, J. H. II; MCMAHON, J. B.; NEWMAN, D. J.; BOYD, M. R. A Novel Phorbol Ester from *Excoecaria agallocha*. *Journal of Natural Products*, v.58, p.769-772, 1995.
- FDA: U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: Offering information on drugs used in treatment of HIV infection. Available in <<http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>>. Access in 20/11/2008.
- FERREIRA, V.F.; SOUZA, M.C. B.V.; SILVA, M.N. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. *Química Nova*, v.26, p.407-416, 2003.
- FORTI, N.; DIAMENT, J. Vastatinas na prevenção da doença aterosclerótica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.83, p.264-271, 2004.
- FU, M.; NG, T.B.; JIANG, Y.; PI, Z.F.; LIU, Z.K.; LI, L.; LIU, F. Compounds from rose (*Rosa rugosa*) flowers with human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitory activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.58, p.1275-1280, 2006.
- GALINIS, D.L.; FULLER, R.W.; McKEE, T.C.; CARDELLINA, J.H. II; GULAKOWSKI, R.J.; McMAHON, J.B.; BOYD, M.R. Structure-activity modifications of the HIV-1 inhibitors (+)-calanolide A and (-)-calanolide B. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.39, p.4507-4510, 1996.
- GIR, E.; VAICHULONIS, C.G.; OLIVEIRA, M.D. Adesão à terapêutica anti-retroviral por indivíduos com HIV/AIDS assistidos em uma instituição do interior paulista. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v.13, p.634-641, 2005.
- GÖTTE, M.; WAINBERG, M.A. Biochemical mechanisms involved in overcoming HIV resistance to nucleoside inhibitors of reverse transcriptase. *Drug Resistance Updates*, v.3, p.30-38, 2000.
- H-REYES, M.; BASUALDO, M.C.; LOZADA, L.; J-ESTRADA, M.; SOLER, C. CHILPA, R.R. HIV-1 Inhibition by Extracts of Clusiaceae Species from Mexico. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v.27, p.916-920, 2004.

- HOULT, J.R.S.; PAYÁ, M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *General Pharmacology*, v.27, p.713-722, 1996.
- HUANG, S. L.; HUANG, P. L.; CHEN, H.-C.; HUANG, P. L.; BOURINBAIAR, A.; HUANG, H. I.; KUNG, H.-F. Anti-HIV and anti-tumor activities of recombinant MAP30 from bitter melon. *Gene*, v.161, p.151-156, 1995.
- JIRATCHARIYAKUL, W.; WIWAT, C.; VONGSAKUL, M.; SOMANABANDHU, A.; LEELAMANIT, W.; FUJII, I.; SUWANNAROJ, N.; EBIZUKA, Y. HIV inhibitor from thai bitter gourd. *Planta Medica*, v.67, p.350-353, 2001.
- KASHMAN, Y.; GUSTAFSON, K.R.; FULLER, R.W.; CARDELLINA, J.H. II; MCMAHON, J.B.; CURRENS, M.J.; BUCKHEIT, R.W.; HUGHES, S.H.; CRAGG, G.M.; BOYD, M.R. The Calanolides, a Novel HIV-Inhibitory Class of Coumarin Derivatives from the Tropical Rainforest Tree, *Calophyllum lanigerum*. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.35, p.2735-2743, 1992.
- KITAMURA, K.; HONDA, M.; YOSHIZAKI, H.; YAMAMOTO, S.; NAKANE, H.; FUKUSHIMA, M.; ONO, K.; TOKUNAGA, T. Baicalin, an inhibitor of HIV-1 production in vitro. *Antiviral Research*, v.37, p.131-140, 1998.
- LEUNG, E.H.W.; NG, T.B. A relatively stable antifungal peptide from buckwheat seeds with anti-proliferative activity toward cancer cells. *Journal of Peptide Science*, v.13, p.762-767, 2007.
- LI, Y. R.; LIU, Q. H.; WANG, H. X.; NG, T. B. A novel lectin with potent antitumor, mitogenic and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the edible mushroom *Pleurotus citrinopileatus*. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1780, p.51-57, 2008.
- LI, Y.-S.; WANG, Z.-T.; ZHANG, M.; LUO, S.-D.; CHEN, J.-J. A new pinoresinol-type lignan from *Ligularia kanaitzensis*. *Natural Product Research*, v.19, p.125-129, 2005.
- LIM, Y.A.; MEI, M. C.; KUSUMOTO, I.T.; MIYASHIRO, H.; HATTORI, M.; GUPTA, M.P.; CORREA, M. HIV-1 reverse transcriptase inhibitory principles from *Chamaesyce hyssopifolia*. *Phytotherapy Research*, v.11, p.22-27.
- LIN, Y.-M.; ANDERSON, H.; FLAVIN, M.T.; PAI, Y.-H.; M-GREENWOOD, E.; PENGSUPARP, T.; PEZZUTO, J.M.; SCHINAZI, R.F.; HUGHES, S.H.; CHEN, F.-C. *In vitro* anti-HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*. *Journal Natural Product*, v.60, p.884-888, 1997.
- LOYA, S.; HIZI, A. The inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by avarol and avarone derivatives. *FEBS Letters*, v.269, p.131-134, 1990.
- LOYA, S.; RUDI, A.; R.; KASHMAN, Y.; HIZI, A. Mode of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by polyacetylenetriol, a novel inhibitor of RNA- and DNA-directed DNA polymerases. *Biochemical Journal*, v.362, p.685-692, 2002.
- LOYA, S.; TAL, R.; KASHMAN, Y.; HIZI, A. Illimaquinone, a selective inhibitor of RNase H activity of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, v.34, p.2009-2012, 1990.
- MANFREDI, K. P.; BLUNT, J.W.; CARDELINA, J.H. II; MCMAHON, J. B.; PANNELL, L.; CRAGG, G. M.; BOYD, M. R. Novel Alkaloids from the tropical plant *Ancistrocladus abbreviatus* Inhibit cell killing by HIV-1 and HIV-2. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.34, p.3402-3405, 1991.
- McCHESNEY, J.D.; VENKATARAMAN, S.K.; HENRI, J.T. Plant natural products: Back to the future or into extinction. *Phytochemistry*, v.68, p.2015-2022, 2007.
- McCORMICK, J.L.; McKEE, T.C.; CARDELINA II, J.H.; Boyd, M. R. HIV-Inhibitory Natural Products. 26. Quinoline Alkaloids from *Euodia roxburghiana*. *Journal of Natural Products*, v.59, p.469-471, 1996.
- McKEE, T.C.; COVINGTON, C.D.; FULLER, R.W.; BOKESCH, H.R.; YOUNG, S.; CARDELINA, J.H. II; KADUSHIN, M.R.; SOEJARTO, D.D.; STEVENS, P.F.; CRAGG, G.M.; BOYD, M.R. Pyranocoumarins from tropical species of the genus *Calophyllum*: a chemotaxonomic study of extracts in the National Cancer Institute collection. *Journal of Natural Products*, v.6, p.1252-1256, 1998.
- NAKANE, H.; ARISAWA, M.; FUJITA, A.; KOSHIMURA, S.; ONO, K. Inhibition of HIV-reverse trans-

criptase activity by some phloroglucinol derivatives. *FEBS Letters*, v.286, p.83-85, 1991.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M.; SNADER, K.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *Journal of Natural Products*, v.66, p.1022-1037, 2003.

NISHIZAWA, M.; EMURA, M.; YUKIKO, K.; YAMADA, H.; OGAWA, K.; HAMANAKA, N. Macrocarpals: HIV-RTase inhibitors of *Eucalyptus globulus*. *Tetrahedron Letters*, v.33, p.2983-2986, 1992.

OLIPHANT, C.M.; GREEN, G.M.; Quinolones: A Comprehensive Review. *American Family Physician*, v.65, p.455-464, 2002.

PADUCH, R.; KANDEFER-SZERSZEN, M.; TRYTEK, M.; FRIEDUREK, J. Pentacyclic Triterpenes Derived from *Maprounea africana* are Potent Inhibitors of HIV-Reverse Transcriptase. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warszawa)*, v.55, p.315-327, 2007.

PENG SUPARP, T.; CAI, L.; FONG, H. H.S. ; KINGHORN, A. D. ; PEZZUTO, J. M.; WANI, M. C.; WALL, M. E. Pentacyclic triterpenes derived from *Maprounea Africana* are potent inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Journal of Natural Products*, v.57, p.415-418, 1994.

PINTO, A.C.; SILVA, D.H.S.; BOLZANI, V.S.; LOPES, N.P.; EPIFANIO, R.A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. *Quimica Nova*, v.25, p.45-61, 2002.

DST/AIDS: PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS: Offering information on HIV/AIDS Treatment, Prevention and Research. Available in <<http://www.aids.gov.br/>>. Access in 20/11/2008.

REUTRAKUL, V.; CHANAKUL, W.; POHMAKOTR, M.; JAIPETCH, T.; YOOSOOK, C.; KASISIT, J.; NAPASWAT, C.; SANTISUK, T.; PRABPAI, S.; KONGSAEREE, P.; TUCHINDA, P. Anti-HIV-1 constituents from leaves and twigs of *Cratoxylum arborescens*. *Planta Medica*, v.72, p.1433-1435, 2006.

RIMANDO, A.M.; PEZZUTO, J.M.; FARNSWORTH, N.R.; SANTISUK, T.R.V.; KAWANISHI, K. New Lignans from *Anogeissus acuminata* with HIV-1 Reverse Transcriptase inhibitory activity. *Journal of Natural Products*, v.57, p.896-904, 1994.

RUDI, A.; YOSIEF, T.; LOYA, S.; HIZI, A.; SCHLEYER, M.; KASHMAN, Y. Clathsterol, a novel anti-HIV-1 RT sulfated sterol from the sponge *Clathria* species. *Journal of Natural Products*, v.64, p.1451-1453, 2001.

RUKACHAISIRIKUL, V.; PAILEE, P.; HIRANRAT, A.; TUCHINDA, P.; YOOSOOK, C.; KASISIT, J.; TAYLOR, W.C.; REUTRAKUL, V. Anti-HIV-1 protostane triterpenes and digeranylbenzophenone from trunk bark and stems of *Garcinia speciosa*. *Planta Medica*, v.69, p.1141-1146, 2003.

SALA, M.; VARTANIAN, J-P. HIV 1 reverse transcriptase: an out-of-the-ordinary enzyme. *Bulletin de L'Institute Pasteur*, v.96, p.49-63, 1998.

SOUZA, M.V.N.; CARVALHO, S.A.; GONÇALVES, R.S.B.; DA SILVA, E.T.; KAISER, C.R.; PINHEIRO, A. C. (+)-calanolida A, um promissor produto natural no combate à replicação do vírus HIV e da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.89, p.129-134, 2008.

STEINER, D.; BEDIN, V.; MORAES, M.B.; VILLAS, R.T.; STEINER, T. Vitiligo. *Anais Brasileiro de Dermatologia*, v.76, p.335-351, 2004.

SUN, H-D.; QIU, S-X.; LIN, L-Z.; WANG, Z-Y.; LIN, Z-W.; PENG SUPARP, T.; PEZZUTO, J.M.; FONG, H.H.S.; CORDELL, G. A.; FARNSWORTH, N.R. Nigranoic Acid, a Triterpenoid from *Schisandra Sphaerandra* That Inhibits HIV-1 Reverse Transcriptase. *Journal of Natural Products*, v.59, p.525-527, 1996.

TAN, G.T.; PEZZUOTO, J.M.; KINGHORN, A.D.; HUGHES, S.H. Evaluation of Natural Products as Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV - 1) Reverse Transcriptase. *Journal of Natural Products*, v.54, p.143-154, 1991.

UMEZAWA, T. Diversity in lignan biosynthesis. *Phytochemistry Reviews*, v.2, p.371-390, 2003.

UNAIDS: Offering information on HIV/AIDS Treatment, Prevention and Research. Available in <<http://www.unaids.gov/>>. Access in 20/11/2008.

VIEGAS, C.JR; BOLZANI, V.S.; BARREIRO, E.J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Quimica Nova*, v.29, p.326-337, 2006.

WALL, M.E., WANI, M.C., COOK, C.E., PALMER,

K.H., McPHAIL, A.T.; SIM G.A. Plant antitumor agents. I. Isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *Journal of the American Chemical Society*, v.88, p.3888-3890, 1966.

WANG, J.-L.; HOU, C.-Y.; LIU, Y.-L.; LIN, L.-Z.; GIL, R.R.; CORDELL, G.A. Swertifrancheside, an HIV-Reverse Transcriptase Inhibitor and The First Flavone-Xanthone Dimer, From *Swertia franchetiana*. *Journal of Natural Products*, v.57, p.211-217, 1994.

WANG, J.; WANG, H.X.; NG, T.B. A peptide with HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity from the medicinal mushroom *Russula paludosa*. *Peptides*, v.28, p.560-565, 2007.

WHO: WORLD HEALTH ORGANIZATION: Offering information on HIV/AIDS Treatment, Prevention and Research. Available in <<http://www.who.int/hiv/em/>>. Access in 20/11/2008.

WONG, J.H.; NG, T.B. Purification of a trypsin-stable lectin with antiproliferative and HIV – 1 reverse transcriptase inhibitory activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.301, p.545-550, 2003.

WONG, J.H.; NG, T.B. Sesquin, a potent defensin-like antimicrobial peptide from ground beans with inhibitory activities toward tumor cells and HIV-1 reverse transcriptase. *Peptides*, v.26, p.1120–1126, 2005.

WONG, J.H.; WONG, C.C.T.; NG, T.B. Purification and characterization of a galactose-specific lectin with mitogenic activity from pinto beans. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1760, p.808-813, 2006.

XU, Z.-Q.; BARROW, W.W.; SULING, W.J.; WESTBROOK, L.; BARROW, E.; LIN, Y.-M.; FLAVIN, M.T. Anti-HIV natural product (+)-calanolide A is active against both drug-susceptible and drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.12, p.1199-1207, 2004.