

## HIV: MECANISMO DE REPLICAÇÃO, ALVOS FARMACOLÓGICOS E INIBIÇÃO POR PRODUTOS DERIVADOS DE PLANTAS

Roberta Costa Santos Ferreira

Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Praça Afrânio Jorge, s/n, 57010-220 Maceió – AL, Brasil

Alessandro Riffel

Embrapa Tabuleiros Costeiros - UEP/Alagoas, CP 2013, 57061-970 Maceió – AL, Brasil

Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana\*

Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Cidade Universitária, 57072-970 Maceió – AL, Brasil

Recebido em 14/8/09; aceito em 5/4/10; publicado na web em 9/8/10

HIV: REPLICATION MECHANISM, PHARMACOLOGICAL TARGETS AND INHIBITION BY PRODUCTS DERIVED FROM PLANTS. The AIDS epidemic has spread out and led to the diversification on the research for new antiviral drugs. Natural products, especially those derived from plants, are well-recognized as excellent sources of new drugs. Several of them have inhibitory activity against HIV replication, and some have been already clinically tested, with favorable results. This review presents the biochemical basis of the viral cycle and the research up to date on the identification, determination of the mechanism of biological action together with the therapeutical potential of plants-derived natural products, in the inhibition of HIV.

Keywords: HIV; natural products; antiviral.

### INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), pertencente à família Retroviridae, gênero *Lentivirus*, produz a base patológica da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)<sup>1,2</sup> que permanece como um problema de saúde mundial de dimensões sem precedentes. Conhecido há pouco mais de 27 anos, o HIV já causou cerca de 25 milhões de mortes no mundo.<sup>3</sup> Só no Brasil, desde 1990, o número de óbitos gira em torno de 11 mil por ano.<sup>4</sup>

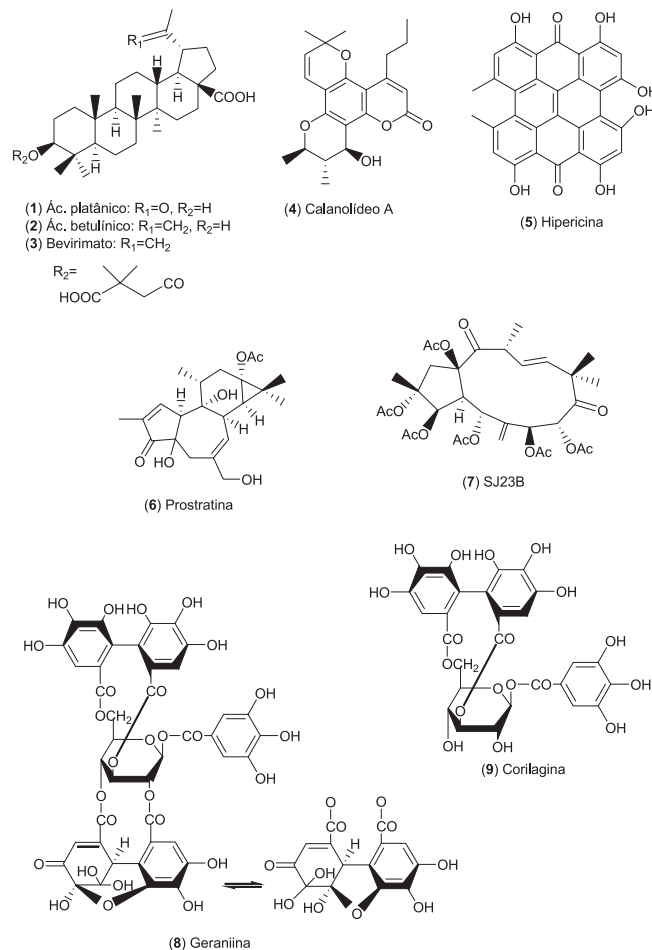
Toda esta morbi-mortalidade estimulou o desenvolvimento de terapias antirretrovirais.<sup>5</sup> Durante a década passada, tivemos um marcante crescimento no desenvolvimento de fármacos para combater a infecção causada pelo HIV. O manejo terapêutico desta infecção consiste principalmente no uso de inibidores específicos do ciclo de replicação viral<sup>6,7</sup> que, quando administrados em conjunto, reduzem efetivamente, por um longo período, a carga viral a níveis indetectáveis.<sup>8,9</sup>

Entretanto, apesar da alta potência que os medicamentos atuais oferecem, a falência terapêutica também ocorre.<sup>5</sup> Essa falência é consequência da persistência e alta mutagenicidade do HIV, associadas ao uso de antivirais por um período prolongado.<sup>8,10</sup>

Além disso, os medicamentos atualmente em uso nem sempre são bem tolerados e exibem uma série de efeitos adversos,<sup>11</sup> reduzindo assim, a aderência e a continuidade do regime terapêutico complexo. Por estas razões é real a necessidade de identificação e desenvolvimento de novas substâncias que atuem em diferentes etapas do ciclo de replicação viral e que possam ser usadas em substituição ou em combinação com os antivirais em uso corrente.<sup>5,8,12</sup>

Neste contexto, alguns grupos vêm realizando trabalhos com produtos naturais, especialmente os derivados de plantas, mostrando que muitos apresentam atividade inibitória da replicação do HIV<sup>13-15</sup> como o ácido platânico (1) e o betulínico (2),<sup>16</sup> cujo derivado, bevirimato (3),<sup>17</sup> se encontra em testes clínicos, com resultados favoráveis, assim como calanolídeo A (4),<sup>18-20</sup> hipericina (5)<sup>21</sup> e prostratina (6).<sup>18</sup>

Nos últimos anos, várias pesquisas foram realizadas com contribuições relevantes sobre os aspectos fitoquímicos e atividades bioló-



gicas de plantas<sup>22,23</sup> e as técnicas modernas de separação, elucidação estrutural, *screening* e síntese combinatória têm levado à revitalização do uso de plantas como fonte de novos fármacos.<sup>20</sup> A investigação da atividade anti-HIV de extratos e de substâncias isoladas de plantas

\*e-mail: aegs@qui.ufal.br

tem crescido muito, o que podemos observar pelo grande número de publicações de pesquisas e revisões acerca do tema. Entretanto, para o desenvolvimento de novos antirretrovirais é de suma importância o conhecimento detalhado do ciclo de replicação do HIV e dos possíveis alvos de atuação dos inibidores. Desta forma, neste trabalho são discutidas as bases bioquímicas do ciclo viral e o corrente estado das pesquisas de identificação e determinação do mecanismo de ação antiviral das principais plantas investigadas até o momento.

## ASPECTOS GERAIS DO HIV

Os vírus da AIDS humana não são homogêneos, porém a maioria consiste em variantes do HIV-1. Um segundo vírus, o HIV-2, parece prevalecer apenas na África Ocidental, e é muito menos virulento. A similaridade entre as sequências genômicas do HIV-1 e do HIV-2 é de apenas 40%.<sup>24</sup>

Os vírions (partículas virais completas) do gênero *Lentivirus* medem entre 80 e 100 nm de diâmetro, possuem envelope lipoproteico ligeiramente esférico, capsídeo cilíndrico e genoma formado por duas fitas simples *sense* de RNA linear. O genoma do HIV é mais complexo que dos retrovírus oncogênicos, contendo alguns genes de replicação adicionais.<sup>24</sup>

O HIV possui os três genes estruturais *gag*, *env* e *pol* comuns aos retrovírus, e ainda, os genes regulatórios *tat*, *rev* e *nef*, e os genes acessórios *vif*, *vpr* e *vpu* (no HIV-1) ou *vpx* (no HIV-2).<sup>24,25</sup> Os genes estruturais codificam as poliproteínas Gag, Env e Pol, que são subsequentemente clivadas pelas proteases virais em proteínas individuais. As quatro proteínas Gag, MA (matriz, p17), CA (capsídeo, p24), NC (nucleocapsídeo, p7) e p6, e as duas glicoproteínas Env, SU (superfície, gp120) e TM (transmembrana, gp41), são componentes estruturais que formam o capsídeo e o envelope viral.<sup>1,25</sup>

As três proteínas Pol; PR (protease, p11), TR (transcriptase reversa, p66/p51) e IN (integrase, p32) provêm algumas funções enzimáticas essenciais e também são encapsuladas com a partícula viral.<sup>1,25</sup>

O HIV codifica ainda seis proteínas adicionais, das quais três (Vif, Vpr e Nef) são encontradas na partícula viral. A proteína Vif está associada à infectividade viral e ao controle da produção das partículas virais infecciosas;<sup>26</sup> a Vpr contribui para o transporte do DNA pró-viral para o núcleo da célula infectada<sup>25</sup> e a Nef ajuda a diminuir os níveis celulares de CD4, MHC classe I<sup>27</sup> e MHC classe II.<sup>25,28</sup> As proteínas Tat e Rev estão envolvidas com a regulação da expressão gênica,<sup>25,26</sup> e a proteína transmembrana Vpu diminui a expressão de CD4, MHC classe II e promove a liberação dos novos vírions.<sup>29</sup>

## REPLICAÇÃO DO HIV

A característica mais marcante da infecção por HIV é a depleção seletiva de linfócitos CD4+, entretanto, este vírus também infecta monócitos, macrófagos, células de Langerhans, entre outras.<sup>1,30</sup>

A infecção pelo HIV começa com a etapa de adsorção, que compreende a ligação do vírion à superfície da célula alvo. Esta é mediada por uma interação de alta afinidade entre o domínio extracelular da glicoproteína viral gp120 e receptores celulares específicos, sendo o CD4 o principal receptor para HIV-1 e HIV-2. Entretanto, apenas a interação gp120-CD4 não é suficiente para a entrada do HIV na célula. Um grupo de receptores de quimiocinas (pertencentes à família de receptores acoplados à proteína G), CCR5 e CXCR4, têm sido identificados como os principais correceptores *in vivo* para o HIV-1.<sup>31</sup> Assim, após a ligação da gp120 ao receptor celular CD4, ocorrem alterações conformacionais que facilitam a ligação ao correceptor e subsequente entrada viral.<sup>5,25</sup> Este evento é decorrente da fusão do envelope viral com a membrana celular, um processo facilitado pela glicoproteína gp41.<sup>18</sup>

A fusão das membranas viral e celular resulta na criação de um

poro que conecta o interior do vírion com o citoplasma da célula alvo, facilitando a entrada do capsídeo viral no citoplasma da célula do hospedeiro.<sup>32</sup> Segue-se então a etapa de desnudamento, que envolve fatores celulares e as proteínas virais MA, Nef e Vif<sup>31</sup> e consiste na liberação do conteúdo do capsídeo (RNA genômico e as proteínas MA, TR, IN e Vpr) para o citoplasma.<sup>25</sup>

Uma vez no citoplasma, o genoma viral RNA é retrotranscrito para uma fita dupla de DNA pró-viral, pela TR viral.<sup>31</sup> Após a transcrição reversa, o DNA pró-viral é associado com proteínas virais e celulares em um grande complexo nucleoproteico de pré-integração (PIC) que é transportado para o núcleo celular através do poro nuclear. Além de importantes fatores celulares, três proteínas do HIV associadas ao PIC (MA, Vpr e IN) desenvolvem papel crucial neste transporte.<sup>33</sup>

A dupla fita de DNA linear do PIC é inserida no cromossomo do hospedeiro pela IN viral.<sup>31,34</sup> Depois da integração, ocorrem as primeiras transcrições do DNA pró-viral pela RNA polimerase II celular, produzindo RNAs virais (genômico e mensageiro)<sup>34</sup> que são transportados através da membrana do núcleo. No citoplasma, as fitas de RNA viral são traduzidas produzindo as poliproteínas que darão origem às proteínas virais.<sup>31</sup>

As proteínas Env migram e se inserem na membrana plasmática. As poliproteínas Gag e Gag-Pol também se movem para a membrana celular e começam a montagem do vírion direcionada pela poliproteína Gag. Além disso, enzimas virais, RNA genômico e compostos celulares se associam no nucleocapsídeo imaturo. Mais tarde, este complexo brota através da membrana plasmática produzindo um vírion imaturo.<sup>31</sup>

O brotamento dispara a ativação da PR que autocataliticamente cliva as poliproteínas Gag e Gag-Pol, liberando as proteínas estruturais e as enzimas. As proteínas individuais sofrerão futuras interações, de maneira que as proteínas CA e NC formem o nucleocapsídeo cônico e a MA fique associada ao envelope viral.<sup>31</sup> O processamento das proteínas virais pela protease leva à formação das partículas virais maduras e infecciosas.<sup>34</sup>

## FÁRMACOS USADOS NA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Teoricamente todas as etapas do ciclo de replicação viral representam alvos para a terapia antirretroviral. Atualmente, as principais classes de fármacos usadas na terapia antirretroviral (TARV) para combater o HIV incluem inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRNT), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) e inibidores de protease (IP). Recentemente, foram introduzidos no arsenal terapêutico anti-HIV, inibidores da entrada do vírus na célula, como é o caso do inibidor da fusão vírus-célula (enfuvirtida) e do antagonista de CCR5, (maraviroque), e um inibidor de integrase (raltegravir).<sup>9</sup>

Os ITRN se ligam ao sítio catalítico da TR, enquanto que os ITRNN inibem a TR por interação em um sítio diferente do sítio catalítico produzindo uma inibição alostérica da enzima.<sup>18,30</sup> Os ITRNN podem ser considerados um grupo de potentes inibidores da TR, tendo uma considerável diversidade estrutural, mas mostrando certas características comuns em sua ação inibitória.<sup>18</sup>

A TARV corrente geralmente inicia com a combinação de três fármacos, sendo dois ITRN associados a um ITRNN ou a um IP. Esta terapia é manejada de acordo com o aparecimento de resistência, toxicidade e comorbidades.<sup>9</sup>

## PRODUTOS NATURAIS COM AÇÃO ANTI-HIV

A pesquisa de produtos naturais com atividade antiviral é focalizada principalmente nas plantas, entre outras razões, pelo fato delas

poderem ser selecionadas com base em seu uso etnomedicinal.<sup>12,35</sup> As investigações etnofarmacológicas e etnobotânicas têm sido a principal abordagem reconhecida por cientistas em todo o mundo como uma estratégia de seleção de plantas medicinais.<sup>22,36</sup> Além disso, as plantas medicinais têm sido utilizadas para o tratamento de uma variedade de enfermidades infecciosas e não infecciosas.<sup>37</sup> Estima-se que cerca de 25% dos medicamentos comumente utilizados contêm compostos isolados de plantas e acredita-se que muitas plantas podem ser um rico reservatório para a descoberta de novas substâncias contra doenças infecciosas.<sup>38</sup>

A busca por antivirais vem sendo focalizada em compostos que interfiram em várias partes do ciclo de replicação viral.<sup>12</sup> Desta forma, muitos extratos vegetais têm sido testados em um *screening* antiviral primário em cultivos celulares<sup>15,39</sup> para verificar uma potencial ação antiviral. Este tipo de teste não é especificamente baseado no mecanismo de ação, mas facilita a identificação de produtos naturais que bloqueiem diferentes etapas do ciclo de replicação dos vírus.<sup>18</sup>

Alguns extratos e substâncias isoladas de plantas foram testados em etapas específicas do ciclo de replicação viral tendo, em alguns casos, o mecanismo de ação elucidado. Desta forma, podem ser agrupados de acordo com seus mecanismos inibitórios sobre o HIV. Assim, temos extratos vegetais e compostos isolados que atuam na inibição: da penetração do vírus na célula hospedeira (inibição da ligação do vírus à superfície celular e da penetração viral na membrana celular); da transcrição reversa do RNA viral para DNA pró-viral; da integração do DNA pró-viral ao genoma do hospedeiro; do processamento dos polipeptídeos virais pela protease e, da montagem do genoma e proteínas virais dentro da partícula viral para a maturação final e liberação das partículas infecciosas virais maduras. Existem também aqueles que ainda não possuem o seu mecanismo de ação completamente elucidado, mas que demonstraram ação antiviral pela inibição dos efeitos citopáticos do HIV.

### Inibição da entrada do vírus na célula (Inibição da adsorção e fusão viral)

A entrada do HIV-1 na célula hospedeira é essencial para que o vírus estabeleça uma infecção produtiva e, desta forma, representa um importante alvo para a prevenção da infecção e subsequente transmissão do HIV-1.<sup>5</sup> Como a entrada do HIV na célula alvo envolve um mecanismo complexo de multietapas, o esforço para identificar agentes farmacológicos que possam interferir neste processo resulta em um grupo de compostos heterogêneos com mecanismos de ação distintos.<sup>40</sup> Nesta fase inicial da infecção, as etapas geralmente ex-

ploradas para a pesquisa de agentes antivirais são a ligação da gp120 do vírus ao receptor CD4 ou aos correceptores celulares (CCR5 e CXCR4) e a penetração viral na membrana celular.<sup>19,40</sup> A prevenção da fusão do vírus com a membrana da célula hospedeira geralmente se dá pelo bloqueio da glicoproteína transmembrana viral gp41. O bloqueio da fusão celular também bloqueia a transmissão célula-célula do vírus HIV.<sup>18</sup> Outra forma de inibir a penetração do vírus é a internalização dos receptores celulares CD4, CXCR4 e CCR5, como observado com o diterpeno SJ23B (7) isolado da *Euphorbia hyberna*.<sup>41</sup> Várias plantas testadas têm apresentado forte inibição da entrada do HIV na célula (Tabela 1) e algumas possuem substâncias capazes de inibir mais de uma etapa do ciclo viral, como é o caso da geraniina (8) e corilangina (9) que bloqueiam gp120, TR e IN. O extrato de folhas do *Phyllanthus amarus* apresentou atividade anti-HIV *in vitro* e *in vivo*,<sup>42</sup> o que demonstra o real potencial das plantas medicinais para o combate desta infecção.

### Inibição da transcriptase reversa

Uma grande barreira na luta contra a AIDS é a mutação do HIV, que confere resistência contra os inibidores da TR. Por causa da alta taxa de mutação da TR, o surgimento de novas cepas de HIV resistentes é frequente. No plasma de pacientes tem sido detectados mutantes de HIV-1 resistentes a todos os inibidores de TR, incluindo o ITRNN, efavirenz.<sup>43</sup> Isto tem acelerado as pesquisas de outros inibidores efetivos da TR.<sup>18</sup> Dentre os produtos derivados de plantas podem-se destacar os inófilos e calanolídeos, que parecem formar uma subclasse de ITRNN que são ativos contra cepas de HIV-1 com mutação na TR, resistentes à maioria dos outros ITRNN.<sup>44</sup> Desta forma, a síntese de derivados de inófilos e calanolídeos pode levar a compostos com alta potência e seletividade.

Além destas substâncias, várias outras isoladas de plantas têm demonstrado ação inibidora da TR do HIV (Tabela 2), como é o caso dos calanolídeos A (4) e B (10), soulatrolídeo (11), geraniina (8), corilangina (9), inófilo B (12) e P (13), e baicalina (14). Muitas plantas com comprovada ação anti-TR precisam passar por um estudo fitoquímico, com vistas à identificação das substâncias envolvidas nesta ação e para elucidação do mecanismo inibitório (Tabela 2).

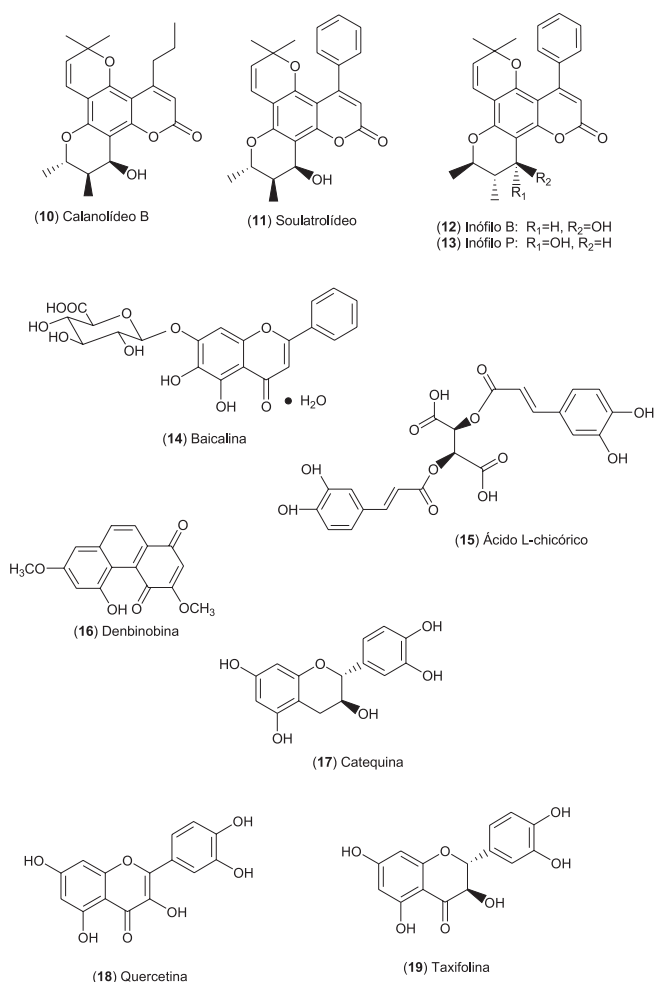
### Inibição da integrase

Assim como em outras viroses, o HIV-1 depende de uma integração estável no genoma do hospedeiro, para que ocorra a replicação do RNA viral e a manutenção do estado infectado.<sup>18</sup> Mutantes de HIV integrase

**Tabela 1.** Plantas e seus constituintes isolados que apresentam atividade inibitória da entrada do HIV na célula

| Planta testada<br>Família / Espécie         | Parte utilizada | Substância isolada                                | Solvente para extração | % de inibição | Concentração (µg/mL) | Ref. |
|---|-----------------|---|------------------------|---------------|----------------------|------|
| <b>Cistaceae</b>                            |                 |   |                        |               |                      |      |
| <i>Tuberaria lignosa</i>                    | Toda a planta   | Fração rica em elagitaninos                       | Água                   | 50            | 2,33                 | 60   |
| <b>Curcubitaceae</b>                        |                 |   |                        |               |                      |      |
| <i>Hemsleya jinpushanensis</i>              | Tubérculos      | Hemslecina A, <b>22</b> (Triterpenoide)           | Etanol                 | 50            | 1,76                 | 61   |
| <i>Hemsleya jinpushanensis</i>              | Tubérculos      | Hemslecina B, <b>23</b> (Triterpenoide)           | Etanol                 | 50            | 11,95                | 61   |
| <b>Euphorbiaceae</b>                        |                 |   |                        |               |                      |      |
| <i>Euphorbia hyberna</i>                    | -               | SJ23B, <b>7</b> (Diterpeno)                       | -                      | 50            | 0,076*               | 41   |
| <i>Phyllanthus amarus</i> <sup>a</sup>      | Folhas          | -   | Água/etanol            | 50            | 2,65 ± 0,44          | 42   |
| <i>Phyllanthus amarus</i> <sup>a</sup>      | Folhas          | Corilangina, <b>9</b> (Galotanino)                | Água/etanol            | 50            | 0,50 ± 0,27          | 42   |
| <i>Phyllanthus amarus</i> <sup>a</sup>      | Folhas          | Geraniina, <b>8</b> (Elagitanino)                 | Água/etanol            | 50            | 0,48 ± 0,05          | 42   |
| <b>Moraceae</b>                             |                 |   |                        |               |                      |      |
| <i>Dorstenia contrajerva</i> <sup>a,b</sup> | Folhas          | Contrajervina, <b>27</b> (Peptídeo)               | -                      | 50            | 0,20*                | 62   |
| <b>Simaroubaceae</b>                        |                 |   |                        |               |                      |      |
| <i>Ailanthus altissima</i> <sup>b</sup>     | Casca do caule  | -   | -                      | 74,9          | 100                  | 63   |
| <b>Theaceae</b>                             |                 |   |                        |               |                      |      |
| <i>Camellia sinensis</i> <sup>a</sup>       | Folhas          | Galato de epigalocatequina, <b>29</b> (Catequina) | Água                   | 50            | 4,5*                 | 59   |

<sup>a</sup> Inibem a ligação CD4-gp120, *in vitro*; <sup>b</sup> inibem a fusão vírus-célula; \*concentração em µM



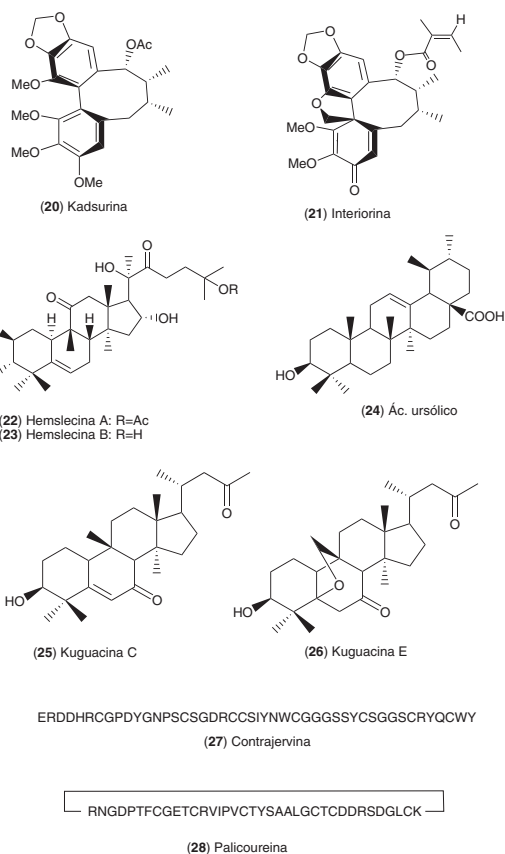
negativos não produzem partículas virais infecciosas,<sup>12</sup> o que demonstra que a inibição da IN contribui para a inibição da replicação viral.

As pesquisas de inibidores da integrase não são tão abundantes quando comparadas com as dos inibidores da TR e PR, mas existem alguns pontos que podem estimular a busca de substâncias ativas contra este alvo. A IN é altamente conservada, o que diminui o aparecimento de resistência viral, e não existe um homólogo celular desta enzima, o que pode diminuir o aparecimento de efeitos adversos.<sup>12,45</sup>

Compostos de origem natural podem ser muito úteis como protótipos para novos inibidores.<sup>45</sup> Reinke e colaboradores<sup>46</sup> demonstraram que o ácido L-chicórico (L-CA) (15) é um inibidor não competitivo reversível da IN, *in vitro*, e da integrase do HIV *in vivo*. Esta substância é encontrada em plantas como a *Echinacea purpurea*.<sup>47</sup> Além desta, outras plantas são fontes de substâncias inibidoras da IN, algumas das quais agem em concentrações micromolares<sup>48,49</sup> (Tabela 3).

### Inibição da protease

A PR do HIV desempenha um papel crítico na produção de partículas virais funcionalmente infecciosas sendo, assim, um alvo terapêutico apropriado para as pesquisas de inibidores do HIV. Neste aspecto, inibidores da PR do HIV são efetivos inibidores da replicação viral e podem ser aplicados nos estágios finais do ciclo de replicação do HIV.<sup>18</sup> Muitas plantas foram testadas quanto à atividade inibitória da PR do HIV, como se pode observar na Tabela 4, mas os detalhes do mecanismo de inibição desta enzima, pelos diferentes extratos e substâncias isoladas, ainda requerem estudos para a completa elucidação.



### Outras atividades anti-HIV de produtos naturais

Várias plantas foram identificadas como possuidoras de potente atividade anti-HIV baseada em testes celulares, mas algumas não possuem o mecanismo de ação estabelecido<sup>50-52</sup> (Tabela 5). Em geral, a avaliação da inibição da replicação do HIV se dá pela pesquisa de efeitos citopáticos, quantificação da p24 e da TR. Bedoya e colaboradores<sup>53</sup> demonstraram a atividade anti-HIV, *in vitro*, dos extratos aquosos de *Tuberaria lignosa* e *Sanguisorba minor magnolii* utilizando ensaio colorimétrico com sal de tetrazolium [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT)]. Estes extratos mostraram efeito inibitório contra a indução de infecção de células MT-2 pelo HIV-1 em concentrações variando de 12,5 a 50 e 50 µg/mL, respectivamente.

Além da ação típica sobre as principais enzimas do HIV, muitos produtos naturais possuem ação em outras etapas do ciclo viral. Porém, independente do mecanismo de ação pode-se observar como resultado final a inibição da replicação viral (Tabela 5).

A partir do ácido betulínico isolado de folhas de *Syzygium claviflorum*<sup>8,54</sup> foram preparados derivados como o ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil) betulínico, conhecido como bevirimato (3), que inibe a maturação do HIV.<sup>54</sup> O bevirimato (3) atua na etapa final do processamento da poliproteína Gag, impedindo a liberação da proteína do capsídeo (CA/p24). Isto resulta na liberação de partículas virais não infecciosas, bloqueando a disseminação da infecção para novas células.<sup>17,54</sup> O bevirimato (3) possui potente atividade *in vitro*, com IC<sub>50</sub> de 22,1 ng/mL (37,8 nM),<sup>55</sup> e em estudos de Fase II mostrou significativa redução da carga viral e boa tolerabilidade, sem evidências de desenvolvimento rápido de resistência.<sup>56</sup>

A atividade antiviral de antraquinonas e compostos relacionados também foi recentemente relatada. A 1,4-fenantrenoquinona (denbinobina) (16), foi isolada de uma variedade de *Cannabis sativa*. A denbinobina (16) não afeta a transcrição reversa e a integração,

**Tabela 2.** Plantas e seus constituintes isolados que apresentam atividade inibitória da TR do HIV *in vitro*

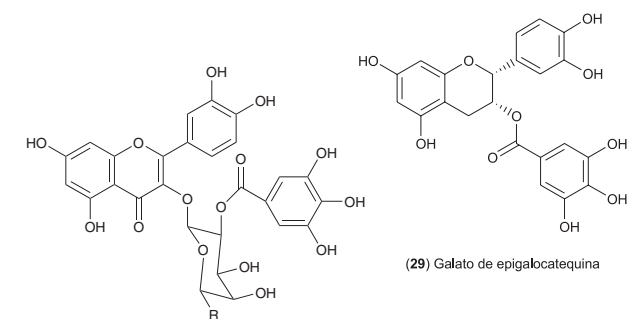
| Planta testada<br>Família / Espécie | Parte utilizada       | Substância isolada                          | Solvente para extração | % de inibição <sup>a</sup> | Concentração (µg/mL) | Ref. |
|-------------------------------------|-----------------------|---|------------------------|----------------------------|----------------------|------|
| <b>Anacardiaceae</b>                |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Rhus chinensis</i>               | Caule                 | -   | Butanol                | 11,4                       | 100                  | 64   |
| <b>Acanthaceae</b>                  |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Acanthus ebracteatus</i>         | Parte aérea           | -   | Água                   | 57,21                      | 200                  | 65   |
| <i>Andrographis paniculata</i>      | Toda a planta         | -   | Água                   | 87,67                      | 200                  | 65   |
| <i>Justicia gendarussa</i>          | Parte aérea           | -   | Água                   | 90,75                      | 200                  | 65   |
| <i>Justicia valida</i>              | Parte aérea           | -   | Água                   | 68,64                      | 200                  | 65   |
| <b>Annonaceae</b>                   |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Xylopi frutescens</i>            | Casca e folhas        | -   | Metanol                | 50                         | 22                   | 50   |
| <b>Asphodelaceae</b>                |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Bulbine alooides</i> (L.) Willd. | Raiz                  | -   | Água                   | ±50                        | 200                  | 66   |
| <i>Bulbine alooides</i> (L.) Willd. | Raiz                  | -   | Etanol 95%             | ±50                        | 200                  | 66   |
| <b>Boraginaceae</b>                 |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Cordia spinescens</i>            | Folhas                | -   | Água                   | 50                         | 6                    | 50   |
| <i>Lobostemon trigonus</i>          | Folhas                | -   | Água                   | 50                         | 49                   | 67   |
| <b>Cannaceae</b>                    |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Canna indica</i> L.              | Rizoma                | -   | Água                   | 92,97                      | 200                  | 65   |
| <i>Canna indica</i> L.              | Rizoma                | Proteína Cip31                              | Água                   | 50                         | 17,41                | 65   |
| <i>Canna indica</i> L.              | Rizoma                | Proteína Cip14                              | Água                   | 50                         | 19,25                | 65   |
| <b>Capparaceae</b>                  |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Capparis spinosa</i>             | Semente               | Proteína                                    | Água                   | 50                         | 0,23*                | 68   |
| <b>Celastraceae</b>                 |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Elaeodendron transvaalensis</i>  | Raiz                  | -   | Água                   | 50                         | 80                   | 48   |
| <i>Elaeodendron transvaalensis</i>  | Raiz                  | -   | Metanol                | 50                         | 131                  | 48   |
| <b>Clusiaceae</b>                   |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Calophyllum brasiliense</i>      | Folhas                | Calanolídeo A, <b>4</b> (Dipiranocumarina)  | -                      | 81,5±0,9                   | 1.000*               | 69   |
| <i>Calophyllum brasiliense</i>      | Folhas                | Calanolídeo B, <b>10</b> (Dipiranocumarina) | -                      | 76,2±2,2                   | 1.000*               | 69   |
| <i>Calophyllum brasiliense</i>      | Folhas                | Soulatrolídeo, <b>11</b> (Dipiranocumarina) | -                      | 77,7±1,6                   | 1.000*               | 69   |
| <i>Calophyllum inophyllum</i>       | Folhas e galhos       | Inófilo B, <b>12</b> (Dipiranocumarina)     | -                      | 50                         | 0,038*               | 44   |
| <i>Calophyllum inophyllum</i>       | Folhas e galhos       | Inófilo P, <b>13</b> (Dipiranocumarina)     | -                      | 50                         | 0,130*               | 44   |
| <b>Combretaceae</b>                 |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Combretum hartmannianum</i>      | Folhas                | -   | Metanol                | 99,7                       | 66                   | 70   |
| <i>Combretum molle</i>              | Raiz                  | -   | Água                   | 50                         | 37,5                 | 48   |
| <i>Combretum molle</i>              | Raiz                  | -   | Metanol                | 50                         | 9,5                  | 48   |
| <i>Terminalia sericea</i>           | Raiz                  | -   | -                      | 50                         | 43                   | 71   |
| <b>Compositae</b>                   |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Baccharis trinervis</i>          | Partes aéreas         | -   | Água                   | 50                         | 50                   | 50   |
| <i>Calea jamaicensis</i>            | Ramos                 | -   | Água                   | 50                         | 15                   | 50   |
| <i>Gynura pseudochina</i>           | Folhas                | -   | Água                   | 58,05                      | 200                  | 65   |
| <b>Convolvulaceae</b>               |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Argyrea nervosa</i>              | Parte aérea           | -   | Água                   | 84,00                      | 200                  | 65   |
| <i>Ipomoea aquatica</i>             | Toda a planta         | -   | Água                   | 55,49                      | 200                  | 65   |
| <i>Ipomoea cairica</i>              | Toda a planta         | -   | Água                   | 51,58                      | 200                  | 65   |
| <i>Ipomoea cárnea</i>               | Parte aérea           | -   | Água                   | 98,95                      | 200                  | 65   |
| <b>Cornaceae</b>                    |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Cornus kousa</i>                 | Caule e folhas        | -   | Metanol                | 50                         | 6,3                  | 71   |
| <b>Euphorbiaceae</b>                |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Alchornea cordifolia</i>         | Fruto                 | -   | Água                   | 90                         | 0,04                 | 39   |
| <i>Bridelia micrantha</i> Baill     | Raiz                  | -   | Água                   | 50                         | 18,5                 | 48   |
| <i>Bridelia micrantha</i> Baill     | Raiz                  | -   | Metanol                | 50                         | 10,5                 | 48   |
| <i>Chamaesyce hyssopifolia</i>      | Toda a planta         | -   | Água e metanol         | 50                         | 8                    | 50   |
| <i>Jatropha curcas</i> L.           | Folhas                | -   | Metanol                | 50                         | 50                   | 50   |
| <i>Mallotus japonicus</i>           | Caule                 | -   | Água                   | 50                         | 11,9                 | 71   |
| <i>Phyllanthus amarus</i>           | Folhas                | -   | Água/etanol            | 50                         | 8,17 ± 1,73          | 42   |
| <i>Phyllanthus amarus</i>           | Folhas                | Corilagina, <b>9</b> (Galotanino)           | Água/etanol            | 50                         | 6,24 ± 2,11          | 42   |
| <i>Phyllanthus amarus</i>           | Folhas                | Geraniina, <b>8</b> (Elagitanino)           | Água/etanol            | 50                         | 2,53 ± 1,40          | 42   |
| <i>Ricinus communis</i> L.          | Folhas                | -   | Água                   | 50                         | 42,5                 | 48   |
| <b>Fabaceae</b>                     |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Glycine max</i>                  | Sementes              | Proteína                                    | Água                   | 50                         | 0,71                 | 73   |
| <i>Mucuna coriacea</i> Baker        | Raiz                  | -   | Metanol                | 50                         | 10,5                 | 48   |
| <i>Peltophorum africanum</i>        | Raiz                  | -   | Água                   | 50                         | 38,3                 | 48   |
| <i>Peltophorum africanum</i>        | Raiz                  | -   | Metanol                | 50                         | 8                    | 48   |
| <i>Peltophorum africanum</i>        | Casca do caule        | -   | Metanol                | 50                         | 3,5                  | 48   |
| <i>Peltophorum africanum</i>        | Raiz e casca do caule | Galotanino                                  | Metanol                | 50                         | 6*                   | 48   |
| <b>Flacourtiaceae</b>               |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Lindackeria laurina</i>          | Folhas                | -   | Metanol                | 50                         | 19                   | 50   |
| <b>Hypoxidaceae</b>                 |                       |   |                        |                            |                      |      |
| <i>Hypoxis sobolifera</i>           | Semente               | -   | Água                   | ±84                        | 200                  | 66   |
| <i>Hypoxis sobolifera</i>           | Semente               | -   | Etanol 95%             | ±55                        | 200                  | 66   |



Tabela 2. Continuação

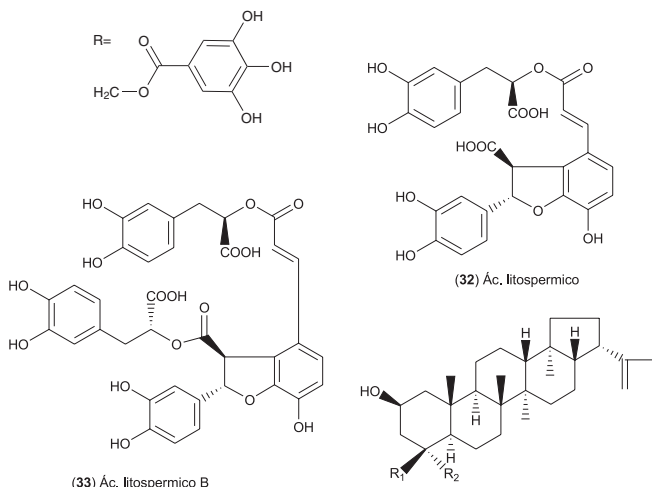
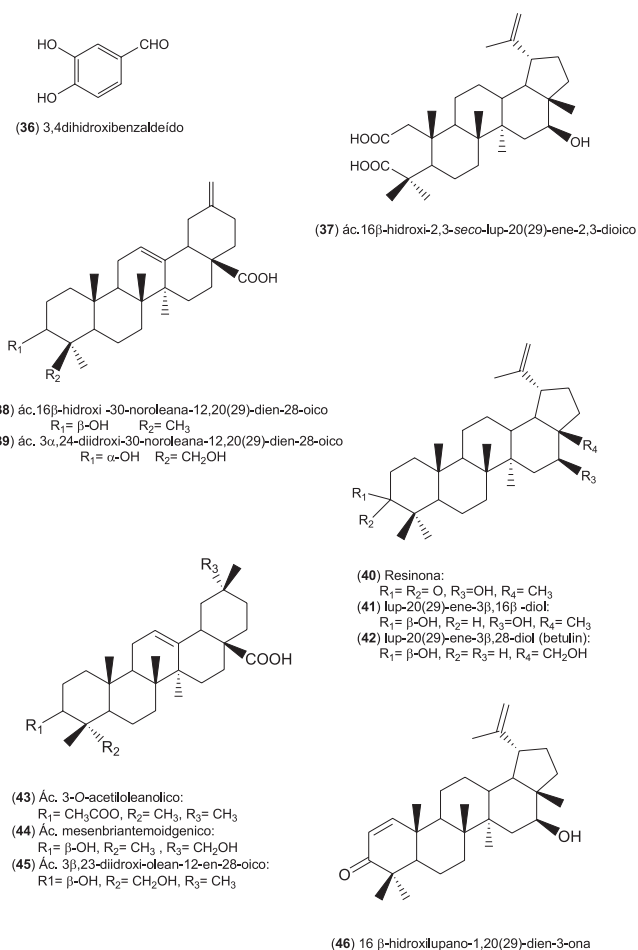
| Planta testada<br>Família / Espécie | Parte utilizada | Substância isolada                | Solvente para extração | % de inibição <sup>a</sup> | Concentração (µg/mL) | Ref. |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------|------|
| <b>Labiatae</b>                     |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Hyptis lantanifolia</i>          | Partes aéreas   | -                                 | Água                   | 50                         | 7                    | 50   |
| <i>Vitex glabrata</i>               | Ramos           | -                                 | Água                   | 98,64                      | 200                  | 65   |
| <i>Vitex negundo</i>                | Partes aéreas   | -                                 | Água                   | 96,70                      | 200                  | 65   |
| <i>Vitex rotundifolia</i>           | Partes aéreas   | -                                 | Água                   | 55,44                      | 200                  | 65   |
| <i>Vitex trifolia</i>               | Partes aéreas   | -                                 | Água                   | 98,06                      | 200                  | 65   |
| <b>Lamiaceae</b>                    |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Leonotis leonurus</i> (L.) R.Br. | Folhas          | -                                 | Água                   | ±60                        | 200                  | 66   |
| <i>Ocimum gratissimum</i>           | Folhas          | -                                 | Água                   | 90                         | 0,114                | 39   |
| <i>Scutellariae radix</i>           | -               | Baicalina, <b>14</b> (Flavonoide) | -                      | 50                         | 2                    | 74   |
| <b>Malpighiaceae</b>                |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Tetrapteris macrocarpa</i>       | Partes aéreas   | -                                 | Metanol                | 50                         | 8                    | 50   |
| <b>Malvaceae</b>                    |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Pavonia schiedeana</i>           | Partes aéreas   | -                                 | Metanol                | 50                         | 16                   | 50   |
| <b>Moraceae</b>                     |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Ficus polita</i>                 | Folhas          | -                                 | Água                   | 90                         | 0,1                  | 39   |
| <b>Plumbaginaceae</b>               |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Limonium tetragonum</i>          | Raiz            | -                                 | Metanol                | 50                         | 7,5                  | 71   |
| <b>Rosaceae</b>                     |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Agrimonia pilosa</i>             | Toda a planta   | -                                 | Metanol                | 50                         | 8,9                  | 71   |
| <b>Rhamnaceae</b>                   |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Ziziphus mucronata</i> Willd     | Folhas          | -                                 | Água                   | 50                         | 77,5                 | 48   |
| <i>Ziziphus mucronata</i> Willd     | Folhas          | -                                 | Metanol                | 50                         | 81,5                 | 48   |
| <b>Rutaceae</b>                     |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Clausena excavata</i>            | Partes aéreas   | -                                 | Água                   | 89,15                      | 200                  | 65   |
| <i>Murraya koenigii</i>             | Partes aéreas   | -                                 | Água                   | 82,47                      | 200                  | 65   |
| <b>Verbenaceae</b>                  |                 |                                   |                        |                            |                      |      |
| <i>Aegiphila anômala</i>            | Folhas          | -                                 | Água                   | 50                         | 24                   | 50   |
| <i>Stachytarpheta jamaicensis</i>   | Toda a planta   | -                                 | Água                   | 69,28                      | 200                  | 65   |

\*Concentração em µM



(30) Quercetina 3-O-(2"-galoil)-α-L-arabinopiranosideo: R=H

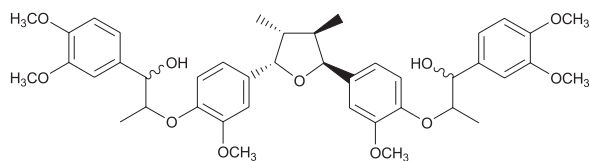
(31) Quercetina 3-O-(2"-6"-O-digaloi)-β-D-galactopiranosideo:

(34) Ác. drioptérico A: R<sub>1</sub>=COOH, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>(35) Ác. drioptérico B: R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=COOH

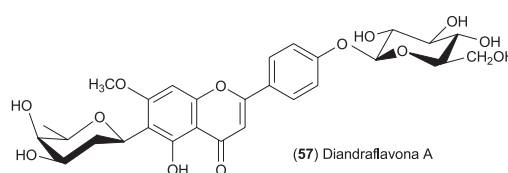
**Tabela 3.** Plantas e seus constituintes que apresentam atividade inibitória da IN do HIV *in vitro*

| Planta testada<br>Família / Espécie | Parte utilizada       | Substância isolada  | Solvente         | % de inibição | Concentração (µg/ml) | Ref. |
|-------------------------------------|-----------------------|---|------------------|---------------|----------------------|------|
| <b>Aceraceae</b>                    |                       |   |                  |               |                      |      |
| <i>Acer okamotoanum</i> Nakai       | Folhas                | Quercetina-3-O-(2''-galoil)-α-L-arabinopiranosídeo, <b>30</b><br>(Flavonoide glicosilado)         | Acetato de etila | 50            | 18,1 ± 1,3           | 75   |
| <i>Acer okamotoanum</i> Nakai       | Folhas                | Quercetina-3-O-(2''-6''-O-digaloil)-β-D-galactopiranosídeo, <b>31</b><br>(Flavonoide glicosilado) | Acetato de etila | 50            | 24,2 ± 6,6           | 75   |
| <b>Dioscoreaceae</b>                |                       |   |                  |               |                      |      |
| <i>Dioscorea birmanica</i>          | Rizoma                | -   | Água             | 50            | 4,5±0,8              | 76   |
| <i>Dioscorea birmanica</i>          | Rizoma                | -   | Etanol           | 50            | 4,7±0,4              | 76   |
| <b>Euphorbiaceae</b>                |                       |   |                  |               |                      |      |
| <i>Phyllanthus amarus</i>           | Folhas                | -   | Água/etanol      | 50            | 0,48 ± 0,11          | 42   |
| <i>Phyllanthus amarus</i>           | Folhas                | Corilagina, <b>9</b> (Galotanino)   | Água/etanol      | 50            | 0,21 ± 0,05          | 42   |
| <i>Phyllanthus amarus</i>           | Folhas                | Geraniina, <b>8</b> (Elagitanino)   | Água/etanol      | 50            | 0,16 ± 0,07          | 42   |
| <b>Fabaceae</b>                     |                       |   |                  |               |                      |      |
| <i>Peltophorum africanum</i>        | Raiz e casca do caule | Galotanino  | Metanol          | 100           | 100 *                | 48   |
| <i>Peltophorum africanum</i>        | Raiz e casca do caule | Catequina, <b>17</b> (Flavonoide)   | Metanol          | 65            | 100 *                | 48   |
| <b>Lamiaceae</b>                    |                       |   |                  |               |                      |      |
| <i>Salvia multiorrhiza</i>          | Rizoma                | Ác. litospermico, <b>32</b> (derivado do ac. cafeico)   | -                | 50            | 0,83*                | 49   |
| <i>Salvia multiorrhiza</i>          | Rizoma                | Ác. litospermico B, <b>33</b> (derivado do ac. cafeico)   | -                | 50            | 0,48*                | 49   |
| <b>Smilacaceae</b>                  |                       |   |                  |               |                      |      |
| <i>Smilax corbularia</i>            | Rizoma                | -   | Água             | 50            | 5,4±0,5              | 76   |
| <i>Smilax corbularia</i>            | Rizoma                | -   | Etanol           | 50            | 1,9±0,2              | 76   |
| <i>Smilax glabra</i>                | Rizoma                | -   | Água             | 50            | 8,5±0,8              | 76   |
| <i>Smilax glabra</i>                | Rizoma                | -   | Etanol           | 50            | 6,7±0,4              | 76   |

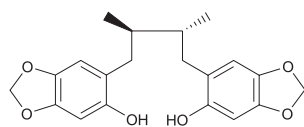
\*Concentração em µM



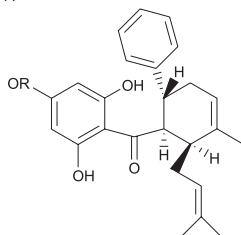
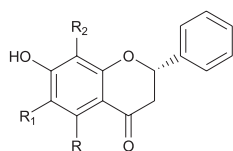
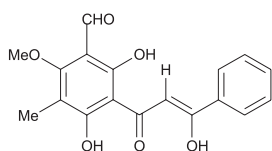
(47) Manassantina A



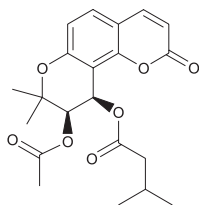
(57) Diandravflavona A



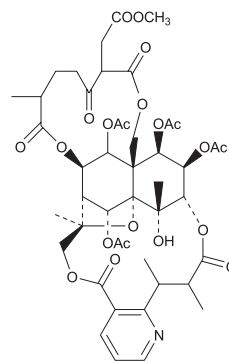
(48) Saururina B

(49) Panduratina A: R=Me  
(50) Hidroxipanduratina A: R=H(51) Lavinal: R=OH, R<sub>1</sub>=CHO, R<sub>2</sub>=Me  
(52) Desmetoxialeucinol: R=OH, R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=Me  
(53) Desmosflavanona II: R=OMe, R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=CHO

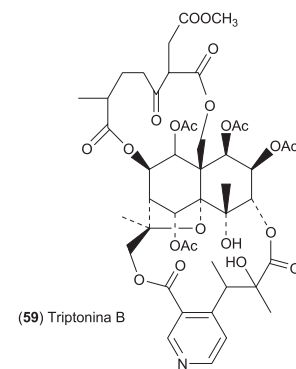
(54) 2-Metoxi-3-metil-4,6-diidroxi-5-(3-hidroxi) cinamoilbenzaldeído



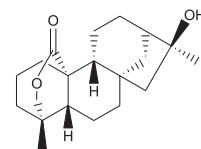
(55) Suksdorfina



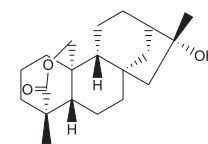
(58) Triptonina A



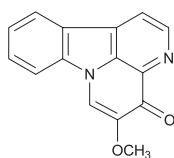
(59) Triptonina B



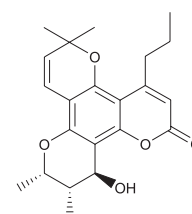
(60) Neotripterfordina



(61) Tripterfordina



(56) Drimaritina



(62) Calanolídeo F

**Tabela 4.** Plantas e seus constituintes que apresentam atividade inibitória da PR do HIV, *in vitro*

| Planta testada<br>Família / Espécie | Parte utilizada | Substância isolada   | Solvente         | % de inibição | Concentração<br>(µg/mL) | Ref. |
|-------------------------------------|-----------------|--|------------------|---------------|-------------------------|------|
| <b>Annonaceae</b>                   |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Xylopia frutescens</i>           | Casca           | -  | Metanol          | 50            | 46                      | 50   |
| <b>Araliaceae</b>                   |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Radix notoginseng</i>            | Raiz            | -  | Metanol          | 78,3 ± 7      | 200                     | 14   |
| <b>Aspiadaceae</b>                  |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Dryopteris crassirhizoma</i>     | Rizoma          | Ácido ursólico, <b>24</b> (Triterpeno)   | Acetato de etila | 50            | 8,9*                    | 77   |
| <i>Dryopteris crassirhizoma</i>     | Rizoma          | Ác. driopterico A, <b>34</b> (Triterpeno)  | Acetato de etila | 50            | 26,5*                   | 77   |
| <i>Dryopteris crassirhizoma</i>     | Rizoma          | Ác. driopterico B, <b>35</b> (Triterpeno)  | Acetato de etila | 50            | 44,5*                   | 77   |
| <i>Dryopteris crassirhizoma</i>     | Rizoma          | 3,4 di-hidroxi-benzaldeído, <b>36</b>  | Clorofórmio      | 50            | 27,5*                   | 77   |
| <b>Asteraceae</b>                   |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Senecio scandens</i>             | Toda a planta   | -  | Água             | 83,2 ± 3,5    | 200                     | 14   |
| <i>Senecio scandens</i>             | Toda a planta   | -  | Metanol          | 81,6 ± 3,4    | 200                     | 14   |
| <i>Chrysanthemum morifolium</i>     | Capítulo        | -  | Água             | 84,6 ± 2,4    | 200                     | 14   |
| <i>Chrysanthemum morifolium</i>     | Capítulo        | -  | Metanol          | 60,6 ± 4,1    | 200                     | 14   |
| <b>Blechnaceae</b>                  |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Woodwardia unigenmata</i>        | Rizoma          | -  | Metanol          | 91,9 ± 6,5    | 200                     | 14   |
| <b>Boraginaceae</b>                 |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Cordia spinescens</i>            | Folhas          | -  | Água             | 50            | 100                     | 50   |
| <i>Lithospermum erythrorhizon</i>   | Semente         | -  | Metanol          | 57,6 ± 1,9    | 200                     | 14   |
| <b>Dioscoreaceae</b>                |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Dioscorea birmanica</i>          | Rizoma          | -  | Água             | 50            | 95,0±2,5                | 76   |
| <i>Dioscorea membranacea</i>        | Rizoma          | -  | Metanol          | 50            | 48,0±1,6                | 76   |
| <b>Erythroxylaceae</b>              |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Erythroxylum citrifolium</i>     | Tronco          | -  | Água             | 50            | 43                      | 50   |
| <b>Euphorbiaceae</b>                |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Phyllanthus amarus</i>           | Folhas          | -  | Água/ etanol     | 50            | 21,80 ± 3,66            | 42   |
| <i>Phyllanthus amarus</i>           | Folhas          | Geraniina, <b>8</b> (Elagitanino)  | Água/ etanol     | 50            | 6,28 ± 2,51             | 42   |
| <b>Fabaceae</b>                     |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Spatholobus suberectus</i>       | Rizoma          | -  | Metanol          | 97,2 ± 3,2    | 200                     | 14   |
| <b>Flacourtiaceae</b>               |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Lindackeria laurina</i>          | Folhas          | -  | Água             | 50            | 54                      | 50   |
| <b>Lamiaceae</b>                    |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Prunella vulgaris</i>            | Toda a planta   | -  | Água             | 93,5 ± 3,2    | 200                     | 14   |
| <i>Scutellaria baicalensis</i>      | Raiz            | -  | Água             | 91,1 ± 0,5    | 200                     | 14   |
| <i>Scutellaria baicalensis</i>      | Raiz            | -  | Metanol          | 60,6 ± 1,2    | 200                     | 14   |
| <b>Lardizabalaceae</b>              |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | ác. 16β-hidroxi-2,3- <i>seco</i> -lup-20(29)-ene-2,3-dioico, <b>37</b> (Triterpenoide) | Água/ etanol     | 50            | 8,70                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | ác. 16β-hidroxi -30-noroleana-12,20(29)-dien-28-oico, <b>38</b> (Triterpenoide)        | Água/ etanol     | 50            | 35,0                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | ác. 3α,24-diidroxi-30-noroleana-12,20(29)-dien-28-oico, <b>39</b> (Triterpenoide)      | Água/ etanol     | 50            | 40,8                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | Resinona, <b>40</b> (Triterpenoide)  | Água/ etanol     | 50            | 29,4                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | lup-20(29)-ene-3β,16β -diol, <b>41</b> (Triterpenoide)                                 | Água/ etanol     | 50            | 33,0                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | lup-20(29)-ene-3β,28-diol, <b>42</b> (betulin) (Triterpenoide)                         | Água/ etanol     | 50            | 53,0                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | ác. 3- <i>O</i> -acetiloleanolico, <b>43</b> (Triterpenoide)                           | Água/ etanol     | 50            | 30,0                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | ác. mesenbriantemoidgenico, <b>44</b> (Triterpenoide)                                  | Água/ etanol     | 50            | 28,0                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | ác. 3β,23-diidroxi-olean-12-en-28-oico, <b>45</b> (Triterpenoide)                      | Água/ etanol     | 50            | 36,0                    | 78   |
| <i>Stauntonia obovatifoliola</i>    | Caule           | 16 β-hidroxi-lupano-1,20(29)-dien-3-one, <b>46</b> (Triterpenoide)                     | Água/ etanol     | 50            | 25,0                    | 78   |
| <b>Lauraceae</b>                    |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Lindera strychnifolia</i>        | Raiz            | -  | Metanol          | 84,1 ± 0,4    | 200                     | 14   |
| <b>Oleaceae</b>                     |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Ligustrum lucidum</i>            | Fruto           | -  | Metanol          | 84,4 ± 7,4    | 200                     | 14   |
| <b>Paoniaceae</b>                   |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Paemonica suffruticosa</i>       | Raiz            | -  | Metanol          | 91,2 ± 1      | 200                     | 14   |
| <b>Ranunculaceae</b>                |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Coptis chinensis</i>             | Rizoma          | -  | Metanol          | 74,6 ± 9,9    | 200                     | 14   |
| <b>Rubiaceae</b>                    |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Oldenlandia diffusa</i>          | Toda a planta   | -  | Água             | 80,8 ± 1,8    | 200                     | 14   |
| <b>Sapindaceae</b>                  |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Serjania mexicana</i>            | Toda a planta   | -  | Água             | 50            | 87                      | 50   |
| <b>Saururaceae</b>                  |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Saururus chinensis</i> Bail      | Rizoma          | Manassantina A, <b>47</b> (Lignoide)   | Metanol          | 50            | 38,9*                   | 79   |
| <i>Saururus chinensis</i> Bail      | Rizoma          | Saururina B, <b>48</b> (Lignoide)  | Metanol          | 50            | 5,60*                   | 79   |
| <b>Sterculiaceae</b>                |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Waltheria indica</i> L           | Ramos           | -  | Água             | 50            | 48                      | 50   |
| <b>Verbenaceae</b>                  |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Aegiphila anômala</i>            | Folhas          | -  | Água             | 50            | 87                      | 50   |
| <b>Zingiberaceae</b>                |                 |  |                  |               |                         |      |
| <i>Boesenbergia pandurata</i>       | Rizomas         | Panduratina A, <b>49</b> (Chalcona)  | -                | 50            | 18,7 ± 0,8              | 80   |
| <i>Boesenbergia pandurata</i>       | Rizomas         | Hidroxi-panduratina A, <b>50</b> (Chalcona)  | -                | 50            | 5,6 ± 0,7               | 80   |

\*Concentração em µM



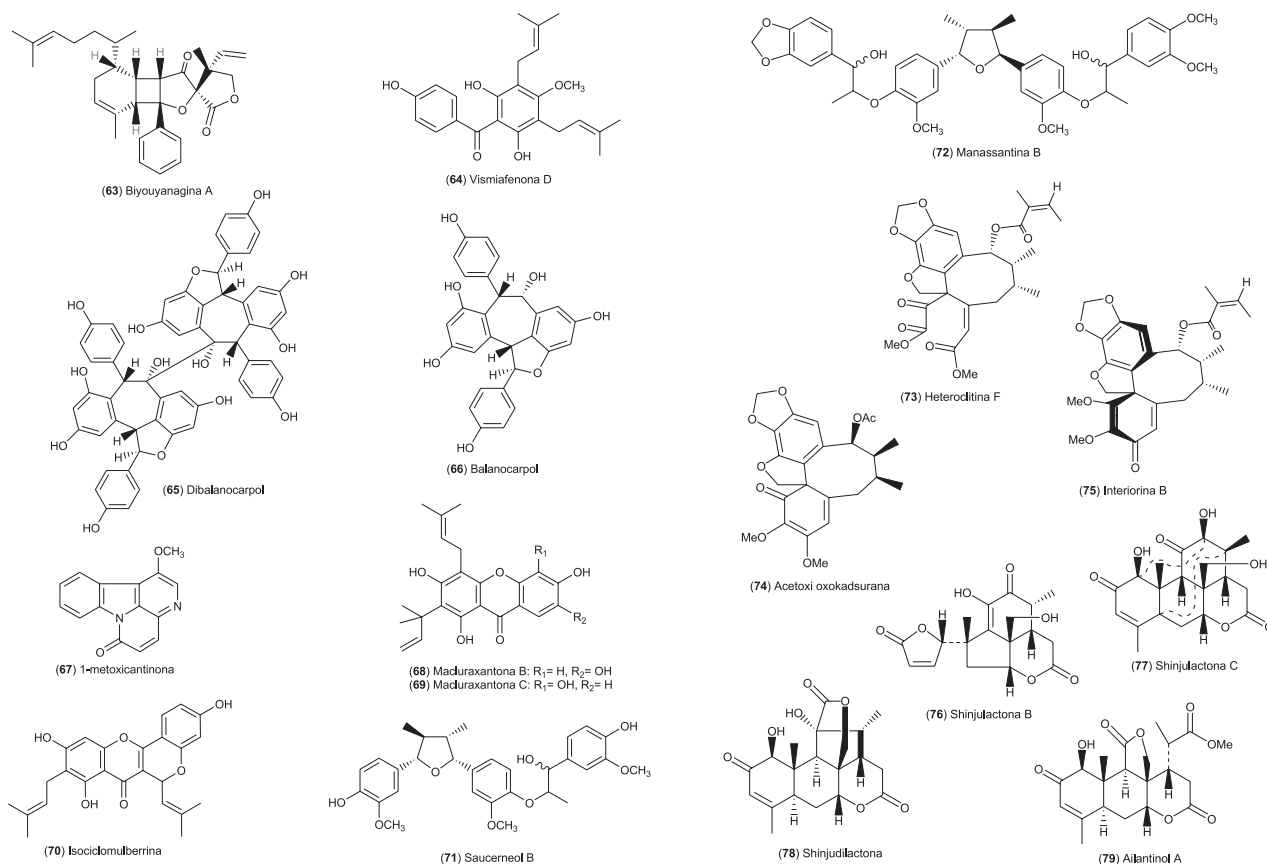
**Tabela 5.** Plantas e seus constituintes que apresentam atividade inibitória da replicação do HIV em cultivo celular

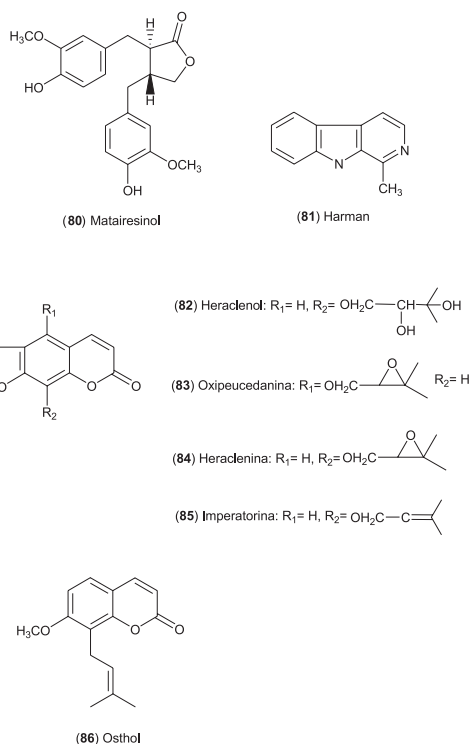
| Planta testada<br>Família / Espécie | Parte utilizada | Substância isolada   | Solvente              | % de inibição <sup>a</sup> | Concentração (µg/mL) | Ref. |
|-------------------------------------|-----------------|--|-----------------------|----------------------------|----------------------|------|
| <b>Amaryllidaceae</b>               |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Galanthus nivalis</i>            | Bulbo           | Lectina GNA (Proteína)   | -                     | 50                         | 0,33 ± 0,15          | 81   |
| <i>Hippeastrum hybrid</i>           | Bulbo           | Lectina HHA (Proteína)   | -                     | 50                         | 0,30 ± 0,1           | 81   |
| <b>Anacardiaceae</b>                |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Rhus chinensis</i>               | Caule           | -  | Éter de petróleo      | 50                         | 0,7                  | 64   |
| <i>Rhus chinensis</i>               | Caule           | -  | Acetato de etila      | 50                         | 26,9                 | 64   |
| <i>Rhus chinensis</i>               | Caule           | -  | Butanol               | 50                         | 17,4                 | 64   |
| <b>Annonaceae</b>                   |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Desmos spp.</i>                  | -               | Lavinal, <b>51</b> (Flavanona)   | -                     | 50                         | 2,30                 | 82   |
| <i>Desmos spp.</i>                  | -               | Desmetoxiateucinol, <b>52</b> (Flavanona)  | -                     | 50                         | 4,97                 | 82   |
| <i>Desmos spp.</i>                  | -               | Desmosflavanona II, <b>53</b> (Flavanona)  | -                     | 50                         | 11,0                 | 82   |
| <i>Desmos spp.</i>                  | -               | 2-Metoxi-3-metil-4,6-diidroxi-5-(30-hidroxi) cinamoilbenzaldeído, <b>54</b> (Chalcona) | -                     | 50                         | 0,022                | 82   |
| <b>Apiaceae</b>                     |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Lomatium suksdorfii</i>          | Fruto           | Suksdorfina, <b>55</b> (Piranocumarina)  | -                     | 50                         | 2,6 ± 2,1*           | 83   |
| <b>Asteraceae</b>                   |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Aspilia pluriseta</i>            | Folhas          | -  | Etanol                | 50                         | 16,13                | 84   |
| <i>Tithonia diversifolia</i>        | Folhas          | -  | Água                  | 50                         | 0,04                 | 84   |
| <b>Boraginaceae</b>                 |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Cordia spinescens</i>            | Folhas          | -  | Água                  | 50                         | 15,5                 | 50   |
| <b>Cactaceae</b>                    |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Pereskia bleo</i>                | Toda a planta   | -  | Água                  | 50                         | 100                  | 50   |
| <b>Caryophyllaceae</b>              |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Drymaria diandra</i>             | Toda a planta   | Drimaritina, <b>56</b> (Alcaloide)   | Água                  | 50                         | 0,699                | 85   |
| <i>Drymaria diandra</i>             | Toda a planta   | Diandraflavona A, <b>57</b> (Flavona)  | Água                  | 50                         | 10                   | 85   |
| <b>Celastraceae</b>                 |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Elaeodendron transvaalense</i>   | Raiz            | -  | Etanol                | 50                         | 0,01 **              | 71   |
| <i>Tripterygium hypoglaucum</i>     | Casca da Raiz   | Triptonina A, <b>58</b> (Sesquiterpeno)  | Metanol               | 50                         | 2,54                 | 86   |
| <i>Tripterygium hypoglaucum</i>     | Casca da Raiz   | Triptonina B, <b>59</b> (Sesquiterpeno)  | Metanol               | 50                         | 0,10                 | 86   |
| <i>Tripterygium wilfordii</i>       | -               | Neotripterifordina, <b>60</b> (Diterpeno)  | Etanol                | 50                         | 0,025*               | 87   |
| <i>Tripterygium wilfordii</i>       | -               | Tripterifordina, <b>61</b> (Diterpeno)   | Etanol                | 50                         | 3*                   | 87   |
| <b>Clusiaceae</b>                   |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Calophyllum teysmannii</i>       | Casca do caule  | Calanolídeo F, <b>62</b> (Dipiranocumarina)  | -                     | 50                         | 2,84 ± 1,35*         | 88   |
| <i>Calophyllum inophyllum</i>       | Folhas e galhos | Inófilo B, <b>12</b> (Dipiranocumarina)  | -                     | 50                         | 1,4*                 | 44   |
| <i>Calophyllum inophyllum</i>       | Folhas e galhos | Inófilo P, <b>13</b> (Dipiranocumarina)  | -                     | 50                         | 1,6*                 | 44   |
| <i>Hypericum chinense L.</i>        | Folhas          | Biyouyanagina A, <b>63</b> (Sesquiterpenoide)  | Metanol               | 50                         | 0,798                | 89   |
| <i>Vismia cayennensis</i>           | Folhas          | Vismiafenona D, <b>64</b> (Benzofenona prenilada)                                      | MeOtBu                | 50                         | 11                   | 90   |
| <b>Combretaceae</b>                 |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Terminalia sericea</i>           | Raiz            | -  | Etanol                | 50                         | 0,6**                | 71   |
| <b>Compositae</b>                   |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Baccharis trinervis</i>          | Partes aéreas   | -  | Água                  | 50                         | 38                   | 50   |
| <i>Bidens pilosa L.</i>             | Partes aéreas   | -  | Água                  | 50                         | 54                   | 50   |
| <i>Calea jamaicensis</i>            | Raízes          | -  | Água                  | 50                         | 62                   | 50   |
| <b>Cucurbitaceae</b>                |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Hemsleya jinfushanensis</i>      | Tubérculos      | Hemslecina A, <b>22</b> (Triterpenoide)  | Etanol                | 50                         | 3,09                 | 61   |
| <i>Hemsleya jinfushanensis</i>      | Tubérculos      | Hemslecina B, <b>23</b> (Triterpenoide)  | Etanol                | 50                         | 2,53                 | 61   |
| <i>Momordica charantia L.</i>       | Raiz            | Kuguacina C, <b>25</b> (Cucurbitacina)   | Metanol               | 50                         | 8,45                 | 91   |
| <i>Momordica charantia L.</i>       | Raiz            | Kuguacina E, <b>26</b> (Cucurbitacina)   | Metanol               | 50                         | 25,62                | 91   |
| <b>Dipterocarpaceae</b>             |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Hopea malibato</i> Foxw          | Folhas          | Dibalanocarpol, <b>65</b> (Derivado do estilbeno)                                      | Acetato de etila      | 50                         | 46                   | 92   |
| <i>Hopea malibato</i> Foxw          | Folhas          | Balanocarpol, <b>66</b> (Derivado do estilbeno)  | Acetato de etila      | 50                         | 20                   | 92   |
| <b>Euforbiaceae</b>                 |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Alchornea cordifolia</i>         | Sementes        | -  | Água                  | 50                         | 0,02                 | 39   |
| <i>Alchornea cordifolia</i>         | Fruto           | -  | Água                  | 50                         | 0,01                 | 39   |
| <i>Elaeophorbia drupifera</i>       | Folhas          | -  | Água                  | 50                         | 0,014                | 39   |
| <i>Jatropha curcas L.</i>           | Galhos          | -  | Água                  | 50                         | 24                   | 50   |
| <i>Jatropha curcas L.</i>           | Folhas          | -  | Metanol               | 50                         | 9                    | 50   |
| <b>Gesneriaceae</b>                 |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Drymonia serrulata</i>           | Folhas          | -  | Água                  | 50                         | 130                  | 50   |
| <b>Lamiaceae</b>                    |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Ocimum gratissimum</i>           | Folhas          | -  | Água                  | 50                         | 0,01                 | 39   |
| <i>Hyssop officinalis</i>           | Folhas          | Polissacarídeo MAR-10  | Água                  | 50                         | 5                    | 93   |
| <b>Leitneriaceae</b>                |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Leitneria floridana</i>          | Partes aéreas   | 1-metoxicantinona <b>67</b> (Alcaloide)  | Clorofórmio           | 50                         | 0,256                | 94   |
| <b>Myrtaceae</b>                    |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Syzigium claviflorum</i>         | Folhas          | Ác. betulínico, <b>2</b> (Triterpeno)  | Metanol               | 50                         | 1,4*                 | 16   |
| <i>Syzigium claviflorum</i>         | Folhas          | Ác. platânico, <b>1</b> (Triterpeno)   | Metanol               | 50                         | 13*                  | 16   |
| <b>Moraceae</b>                     |                 |  |                       |                            |                      |      |
| <i>Ficus polita</i>                 | Folhas          | -  | Água                  | 50                         | 0,03                 | 39   |
| <i>Maclura tinctoria</i> (L.) Steud | Casca           | Macluraxantona B, <b>68</b> (Xantona prenilada)  | Diclorometano-metanol | 50                         | 1-2                  | 95   |
| <i>Maclura tinctoria</i> (L.) Steud | Casca           | Macluraxantona C, <b>69</b> (Xantona prenilada)  | Diclorometano-metanol | 50                         | 1,3-2,2              | 95   |
| <i>Maclura tinctoria</i> (L.) Steud | Casca           | Isociclomulberrina, <b>70</b> (Flavona isoprenilada)                                   | Diclorometano-metanol | 50                         | 5,5                  | 95   |

Tabela 5. Continuação

| Planta testada<br>Família / Espécie | Parte utilizada | Substância isolada                        | Solvente    | % de inibição <sup>a</sup> | Concentração (µg/mL) | Ref. |
|-------------------------------------|-----------------|---|-------------|----------------------------|----------------------|------|
| <b>Polygonaceae</b>                 |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Rumex bequaertii</i>             | Folhas          | -   | Etanol      | 50                         | 17,695               | 84   |
| <b>Rubiaceae</b>                    |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Palicourea condensata</i>        | Casca do caule  | Palicoureina, <b>28</b> (Peptídeo)        | -           | 50                         | 1,5*                 | 96   |
| <b>Rutaceae</b>                     |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Clausena anisata</i>             | Folhas          | -   | Água        | 50                         | 0,7                  | 39   |
| <i>Zanthoxylum davyi</i>            | Raiz            | -   | Etanol      | 50                         | 1**                  | 71   |
| <b>Saururaceae</b>                  |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Saururus chinensis</i> Bail      | Rizoma          | Saucerneol B, <b>71</b> (Lignoide)        | Metanol     | 100                        | 0,2*                 | 79   |
| <i>Saururus chinensis</i> Bail      | Rizoma          | Manassantina A, <b>47</b> (Lignoide)      | Metanol     | 100                        | 1,0*                 | 79   |
| <i>Saururus chinensis</i> Bail      | Rizoma          | Manassantina B, <b>72</b> (Lignoide)      | Metanol     | 100                        | 1,0*                 | 79   |
| <b>Schisandraceae</b>               |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Kadsura heteroclita</i>          | Caule           | Interiorina, <b>21</b> (Lignana)          | -           | 50                         | 1,6                  | 51   |
| <i>Kadsura heteroclita</i>          | Caule           | Kadsurina, <b>20</b> (Lignana)            | -           | 50                         | 17,4                 | 51   |
| <i>Kadsura heteroclita</i>          | Caule           | Heteroclitina F, <b>73</b> (Lignana)      | -           | 50                         | 19,9                 | 51   |
| <i>Kadsura heteroclita</i>          | Caule           | Acetoxi oxokadsurana, <b>74</b> (Lignana) | -           | 50                         | 7,5                  | 51   |
| <i>Kadsura heteroclita</i>          | Caule           | Interiorina B, <b>75</b> (Lignana)        | -           | 50                         | 1,4                  | 51   |
| <i>Kadsura heteroclita</i>          | Caule           | Quercetina, <b>18</b> (Flavonol)          | -           | 50                         | 5,3                  | 51   |
| <i>Kadsura heteroclita</i>          | Caule           | Taxifolina, <b>19</b> (Flavonolignana)    | -           | 50                         | 13,8                 | 51   |
| <b>Simaroubaceae</b>                |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Ailanthus altissima</i>          | -               | Shinjulactona B, <b>76</b> (Quassinóide)  | -           | 50                         | 28                   | 52   |
| <i>Ailanthus altissima</i>          | -               | Shinjulactona C, <b>77</b> (Quassinóide)  | -           | 50                         | 10,6                 | 52   |
| <i>Ailanthus altissima</i>          | -               | Shinjudilactona, <b>78</b> (Quassinóide)  | -           | 50                         | 43                   | 52   |
| <i>Ailanthus altissima</i>          | -               | Ailantol A, <b>79</b> (Quassinóide)       | -           | 50                         | 30                   | 52   |
| <b>Symplocaceae</b>                 |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Symplocos setchuensis</i> Brand  | Caule           | Matairesinol, <b>80</b> (Lignana)         | Clorofórmio | 50                         | 2,0*                 | 97   |
| <i>Symplocos setchuensis</i> Brand  | Caule           | Harman, <b>81</b> (Lignana)               | -           | 50                         | 10,7*                | 97   |
| <b>Umbelliferae</b>                 |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Ferula sumbul</i>                | Raiz            | Heraclenol, <b>82</b> (Cumarina)          | Metanol     | 50                         | 0,115                | 98   |
| <i>Ferula sumbul</i>                | Raiz            | Oxipeucedanina, <b>83</b> (Cumarina)      | Metanol     | 50                         | 1,05                 | 98   |
| <i>Ferula sumbul</i>                | Raiz            | Heraclenina, <b>84</b> (Cumarina)         | Metanol     | 50                         | 2,37                 | 98   |
| <i>Ferula sumbul</i>                | Raiz            | Imperatorina, <b>85</b> (Cumarina)        | Metanol     | 50                         | <0.10                | 98   |
| <i>Ferula sumbul</i>                | Raiz            | Osthol, <b>86</b> (Cumarina)              | Metanol     | 50                         | 0.155                | 98   |
| <b>Verbenaceae</b>                  |                 |   |             |                            |                      |      |
| <i>Cornutia grandifolia</i>         | Tronco          | -   | Água        | 50                         | 55                   | 50   |

\*Concentração em µM; \*\* Concentração em ng/mL





mas previne a reativação do HIV-1 em células T. Em adição, a denbinobina (**16**) inibe a atividade do HIV-1-LTR durante a transcrição e alongação.<sup>57</sup>

Nas diferentes plantas pesquisadas é muito grande a variedade de compostos isolados com ação anti-HIV, tendo sido encontradas substâncias de várias classes,<sup>57</sup> como taninos (geraniina, **8** e corilagina, **9**); flavonoides (baicalina, **14** catequina, **17**; quercetina, **18**), lignanas (taxifolina, **19**; kadsurina, **20**; interiorina, **21**), terpenoides (hemslecina A, **22** e B, **23**; ác. ursólico, **24**; kuguacinas C, **25** e E, **26**; ác. betulínico (**2**) e derivados), cumarinas (calanolídeos A, **4**, e B, **10**; inófilos B **12**, e P, **13**; e soulatrolídeo, **11**), proteínas e peptídeos (lectina, contra-jervina, **27** e palicoureina, **28**) (Tabelas 1-5). Dentre as catequinas pode-se destacar o galato de epigalocatequina (EGCG) (**29**), isolado do chá verde, que impede a ligação da glicoproteína 120 do HIV-1 na molécula CD4, inibindo assim a infectividade viral. O galato de epigalocatequina EGCG (**29**) está sendo investigado como uma alternativa natural para a terapia anti-HIV.<sup>58,59</sup>

## CONCLUSÃO

Recentes avanços na definição dos mecanismos de ação de inúmeros produtos naturais derivados de plantas têm ressaltado o potencial destes no desenvolvimento de terapias antivirais.<sup>8</sup> Vários produtos naturais estão sendo testados visando uma alternativa na terapia contra o HIV, alguns dos quais já apresentaram comprovada eficácia clínica, atuando inclusive contra cepas resistentes aos antirretrovirais tradicionais. Contudo, faz-se necessário ampliar o leque de alternativas terapêuticas, buscando sempre novos princípios ativos eficientes na terapia antirretroviral, dada a grande mutagenicidade destes vírus. Além disso, como vimos, as plantas são uma grande fonte de substâncias para desenvolvimento de novos medicamentos, devendo sempre ser investigadas.

## AGRADECIMENTOS

Aos órgãos financiadores CNPq, CAPES, FAPEAL e RENORBIO, pelo suporte financeiro às pesquisas.

## REFERÊNCIAS

- Vaishnav, Y. N.; Wong-Staal, F.; *Annu. Rev. Biochem.* **1991**, *60*, 577.
- Campbell, R. S. F. C.; Robinson, W. F.; *J. Comp. Path.* **1998**, *119*, 333.
- <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/>, acessada em Fevereiro 2009.
- Brasil, Ministério da Saúde, *Boletim Epidemiológico - AIDS e DST*, 2008, disponível em <http://www.aids.gov.br>, acessada em Agosto 2009.
- Adamson, C. S.; Freed, E. O.; *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 424.
- Lüllmann, H.; Ziegler, A.; Mohr, K.; Bieger, D.; *Color Atlas of Pharmacology*, 2<sup>nd</sup> ed., Thieme: New York, 2000.
- Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; Gilman, A. G.; *Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica*, 10<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill: Rio de Janeiro, 2005.
- Aiken, C.; Chen, C. H.; *Trends Mol. Med.* **2005**, *11*, 31.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids; *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008*, 7<sup>a</sup> ed.; 2008/Consenso: Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV - 2008 - Suplemento N° 01/Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV, 2009.
- Turriziani, O.; Antonelli, G.; Dianzani, F.; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *16*, 353; Ren, J.; Nichols, C.; Bird, L.; Chamberlain, P.; Weaver, K.; Short, S.; Stuart, D. I.; Stammers, D. K.; *J. Mol. Biol.* **2001**, *312*, 795; Margot, N. A.; Waters, J. M.; Miller, M. D.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 4087.
- De Aragão, P. A.; Lemos, R. B. P.; Aquino, M. Z.; Marques, H. H. S.; *Braz. J. Infect. Dis.* **2002**, *6*, 142; Jaime, P. C.; Florindo, A. A.; Latorre, M. R. D. O.; Brasil, B. G.; Dos Santos, E. C. M.; Segurado, A. A. C.; *Rev. Bras. Epidemiol.* **2004**, *7*, 65; De Oliveira, A. M.; Costa, L. F.; Da Fonseca, C. A.; *Rev. Elet. Farm.* **2006**, *3*, 31.
- Cos, P.; Maes, L.; Berghe, D. V.; Hermans, N.; Pieters, L.; Vlietinck, A. J.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 284.
- Calderone, V.; Nicoletti, E.; Bandecchi, P.; Pistello, M.; Mazzetti, P.; Martinotti, E.; Morelli, I.; *Phytotherapy Res.* **1998**, *12*, 595; Chang, R. S.; Yeung, H. W.; *Antiviral Res.* **1988**, *9*, 163; Bedoya, L. M.; Álvarez, A.; Bermejo, M.; González, N.; Beltrán, M.; Sanchez-Palomino, S.; Cruz, S. M.; Gaitán, I.; Del Olmo, E.; Escarcena, R.; Garcia, P. A.; Cáceres, A.; San Feliciano, A.; Alami, J.; *Phytomedicine* **2008**, *15*, 520; Cos, P.; Maes, L.; Vlietinck, A.; Pieters, L.; *Planta Med.* **2008**, *74*, 1323; Kostova, I.; *Curr. HIV Res.* **2006**, *4*, 347.
- Lam, T. L.; Lam, M. L.; Au, T. K.; Ip, D. T. M.; Ng, T. B.; Fong, W. P.; Wan, D. C. C.; *Life Sci.* **2000**, *67*, 2889.
- Manganelli, R. E.; Zaccaro, L.; Tomei, P. E.; *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *98*, 323.
- Fujioka, T.; Kashiwada, Y.; Kilkuskie, R. E.; Cosentino, L. M.; Ballas, L. M.; Jiang, J. B.; Janzen, W. P.; Chen, I. S.; Lee, K. H.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 243.
- Cunico, W.; Gomes, C. R. B.; Vellasco Junior, W. T.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 2111.
- Yang, S. S.; Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Bader, J. P.; *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 265.
- De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 366.
- Saklani, A.; Kutty, S. K.; *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 161.
- Gulick, R. M.; Mcauliffe, V.; Holden-Wiltse, J.; Crumacker, C.; Liebes, L.; Stein, D. S.; Meehan, P.; Hussey, S.; Forcht, J.; Valentine, F. T.; *Ann. Internal Med.* **1999**, *130*, 510.
- De Albuquerque, U. P.; Hanazaki, N.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2006**, *16*, 678.
- De Lima, M. R. F.; Luna, J. D.; Dos Santos, A. F.; De Andrade, M. C. C.; Sant'Ana, A. E. G.; Genet, J. P.; Marquez, B.; Neuville, L.; Moreau, N.; *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *105*, 137; De Omena, M. C.; Navarro, D. M. A. F.; De Paula, J. E.; Luna, J. S.; De Lima, M. R. F.; Sant'Ana, A.

- E. G.; *Bioresour. Technol.* **2007**, *98*, 2549; Marquez, B.; Neuville, L.; Moreau, N. J.; Genet, J. P.; Dos Santos, A. F.; De Andrade, M. C. C.; Sant'Ana, A. E. G.; *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1804.
24. Brooks, G. F.; Butel, J. S.; Morse, S. A.; *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiologia Médica*, 21<sup>th</sup> ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2000.
25. Frankel, A. D.; Young, J. A. T.; *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 1.
26. Clements, J. E.; Payne, S. L.; *Virus Res.* **1994**, *32*, 97.
27. Ali, A.; Realegeno, S.; Yang, O. O.; Lewis, M. J.; *J. Virol. Methods* **2009**, *161*, 297.
28. Chaudhry, A.; Verghese, D. A.; Das, S. R.; Jameel, S.; George, A.; Bal, V.; Mayor, S.; Rath, S.; *J. Immunol.* **2009**, *183*, 2415.
29. Hussain, A.; Wesley, C.; Khalid, M.; Chaudhry, A.; Jameel, S.; *J. Virol.* **2008**, *82*, 893.
30. Peçanha, E. P.; Antunes, O. A. C.; Tanuri, A.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 1108.
31. Sierra, S.; Kupfer, B.; Kaiser, R.; *J. Clin. Virol.* **2005**, *34*, 233.
32. Yang, X.; Kurteva, S.; Ren, X.; Lee, S.; Sodroski, J.; *J. Virol.* **2005**, *79*, 12132.
33. Suzuki, Y.; Craigie, R.; *Nat. Rev. Microbiol.* **2007**, *5*, 187; Christ, F.; Thys, W.; De Rijck, J.; Gijssbers, R.; Albanese, A.; Arosio, D.; Emiliani, S.; Rain, J.; Benarous, R.; Cereseto, A.; Debyser, Z.; *Curr. Biol.* **2008**, *18*, 1192.
34. Ciuffi, A.; Bushman, F. D.; *Trends Genet.* **2006**, *22*, 388.
35. Vlietinck, A. J.; Berghe, D. A. V.; *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *32*, 141; Tshikalange, T. E.; Meyer, J. J. M.; Lall, N.; Muñoz, E.; Sancho, R.; van de Venter, M.; Oosthuizen, V.; *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *119*, 478.
36. Dias, K. S.; Marques, M. S.; Menezes, I. A. C.; Santos, T. C.; Silva, A. B. L.; Estevam, C. S.; Sant'Ana, A. E. G.; Pizza, C.; Antonioli, A. R.; Marçal, R. M.; *Fitoterapia* **2007**, *78*, 460.
37. Duarte D. F. P.; Sant'Ana, A. E. G.; Calixto, J. B.; *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *15*, 75; Cos, P.; Vlietinck, A. J.; Berghe, D. V.; Maes, L.; *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *106*, 290; Yunes, R. A.; Pizzolatti, M. G.; Sant'Ana, A. E. G.; Hawkes, G. E.; Calixto, J. B.; *Phytochem. Anal.* **1993**, *4*, 76.
38. Mukhtar, M.; Arshad, M.; Ahmad, M.; Pomerantz, R. J.; Wigdahl, B.; Parveen, Z.; *Virus Res.* **2008**, *131*, 111.
39. Ayisi, N. K.; Nyadedzor, C.; *Antiviral Res.* **2003**, *58*, 25.
40. Tilton, J. C.; Doms, R. W.; *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 91.
41. Bedoya, L. M.; Marquez, N.; Martinez, N.; Gutierrez-Eisman, S.; Aluarez, A.; Calzado, M. A.; Rojas, J. M.; Appendino, G.; Munoz, E.; Alcami, J.; *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *77*, 965.
42. Notka, F.; Meier, G.; Wagner, R.; *Antiviral Res.* **2004**, *64*, 93.
43. Wang, L. Z.; Kenyon, G. L.; Johnson, K. A.; *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 38424.
44. Patil, A. K.; Freyer, A. J.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Bean, M. F.; Taylor, P. B.; Caranfa, M. J.; Breen, A. L.; Bartus, H. R.; Johnson, R. K.; Hertzberg, R. P.; Westley, J. W.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4131.
45. De Melo, E. B.; Bruni, A. T.; Ferreira, M. M. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 555.
46. Reinke, R. A.; Lee, D. J.; McDougall, B. R.; King, P. J.; Victoria, J.; Mao, Y.; Lei, X.; Reinecke, M. G.; Robinson Jr, W. E.; *Virology* **2004**, *326*, 203.
47. Gray, D. E.; Roberts, C. A.; Rottinghaus, G. E.; Garrett, H. E.; Pallardy, S. G.; *Crop Sci.* **2001**, *41*, 1159.
48. Bessong, P. O.; Obi, C. L.; Andréola, M.; Rojas, L. B.; Pouysegue, L.; Igumbor, E.; Meyer, J. J. M.; Quideau, S.; Litvak, S.; *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *99*, 83.
49. Wang, X.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H.; *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 133.
50. Matsuse, I. T.; Lim, Y. A.; Hattori, M.; Correa, M.; Gupta, M. P.; *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *64*, 15.
51. Pu, J.; Yang, L.; Xiao, W.; Li, R.; Lei, C.; Gao, X.; Huang, S.; Li, S.; Zheng, Y.; Huang, H.; Sun, H.; *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1266.
52. Okano, M.; Fukamiya, N.; Tagahara, K.; Cosentino, M.; Lee, T. T.; Morris-Natschke, S.; Lee, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 701.
53. Bedoya, L. M.; Sanchez-Palomino, S.; Abad, M.J.; Bermejo, P.; Alcami, J.; *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *77*, 113.
54. Smith, P. F.; Ogundele, A.; Forrest, A.; Wilton, J.; Salzwedel, K.; Doto, J.; Allaway, G. P.; Martin, D. E.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 3574.
55. Li, F.; Goila-Gaur, R.; Salzwedel, K.; Kilgore, N. R.; Reddick, M.; Matallana, C.; Castillo, A.; Zoumplis, D.; Martin, D. E.; Orenstein, J. M.; Allaway, G. P.; Freed, E. O.; Wild, C. T.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 13555.
56. Itokawa, H.; Morris-Natschke, S. L.; Akiyama, T.; Lee, K. H.; *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 263.
57. Sánchez-Duffhues, G.; Calzado, M. A.; Vinuesa, A. G.; Caballero, F. J.; Ech-Chahad, A.; Appendino, G.; Krohn, K.; Fiebich, B. L.; Muñoz, E.; *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1240.
58. Williamson, M. P.; McCormick, T. G.; Nance, C. L.; Shearer, W. T.; *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**, *118*, 1369.
59. Nance, C. L.; Siwak, E. B.; Shearer, W. T.; *J. Allergy Clin. Immunol.* **2009**, *123*, 459.
60. Bedoya, L. M.; Abad, M. J.; Sánchez-Palomino, S.; Alcami, J.; Bermejo, P.; *Phytomedicine* **2010**, *17*, 69.
61. Tian, R. R.; Chen, J. C.; Zhang, G. H.; Qiu, M. H.; Wang, Y. H.; Du, L.; Shen, X.; Liu, N. F.; Zheng, Y. T.; *Chin. J. Nat. Med.* **2008**, *6*, 214.
62. Bokesch, H. R.; Charan, R. D.; Meragelman, K. M.; Beutler, J. A.; Gardella, R.; O'Keefe, B. R.; McKee, T. C.; McMahon, J. B.; *FEBS Lett.* **2004**, *567*, 287.
63. Chang, Y. S.; Woo, E. R.; *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 426.
64. Wang, R.; Gu, Q.; Yang, L.; Chen, J.; Li, S.; Zheng, Y.; *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *105*, 269.
65. Woradulayapinij, W.; Soonthornchareonnon, N.; Wiwat, C.; *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *101*, 84.
66. Klos, M.; van de Venter, M.; Milne, P. J.; Traore, H. N.; Meyer, D.; Oosthuizen, V.; *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *124*, 182.
67. Harnett, S. M.; Oosthuizen, V.; van de Venter, M.; *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *96*, 113.
68. Lam, S.-K.; Ng, T.-B.; *Phytomedicine* **2009**, *16*, 444.
69. Huerta-Reyes, M.; Basualdo, M. C.; Abe, F.; Jimenez-Estrada, M.; Soler, C.; Reyes-Chilpa, R.; *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 1471.
70. Ali, H.; König, G. M.; Khalid, S. A.; Wright, A. D.; Kaminsky, R.; *J. Ethnopharmacol.* **2002**, *83*, 219.
71. Tshikalange, T. E.; Meyer, J. J.; Hattori, T.; Suzuki, Y. S.; *Afric. J. Botany* **2008**, *74*, 391.
72. Min, B. S.; Kim, Y. H.; Tomiyama, M.; Nakamura, N.; Miyashiro, H.; Otake, T.; Hattori, M.; *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 481.
73. Fang, E. F.; Wong, J. H.; Ng, T. B.; *J. Biosci. Bioeng.* **2010**, *109*, 211.
74. Kitamura, K.; Honda, M.; Yoshizaki, H.; Yamamoto, S.; Nakane, H.; Fukushima, M.; Ono, K.; Tokunaga, T.; *Antiviral Res.* **1998**, *37*, 131.
75. Kim, H. J.; Woo, E. R.; Shin, C. G.; *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 145.
76. Tewtrakul, S.; Itharat, A.; Rattanasuwan, P.; *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *105*, 312.
77. Lee, J. S.; Miyashiro, H.; Nakamura, N.; Hattori, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 711.
78. Wei, Y.; Ma, C.; Chen, D.; Hattori, M.; *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1875.
79. Lee, J. S.; Huh, M. S.; Kim, Y. C.; Hattori, M.; Otake, T.; *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 425.
80. Cheenpracha, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Subhadhirasakul, S.; Tewtrakul, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1710.
81. Balzarini, J.; Hatse, S.; Vermeire, K.; Princen, K.; Aquaro, S.; Perno, C-F.; De Clercq, E.; Egberink, H.; van den Mooter, G.; Peumans, W.; van Damme, E.; Schols, D.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 3858.
82. Wu, J.; Wang, X.; Yi, Y.; Lee, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1813.

83. Lee, T. T.; Kashiwada, Y.; Huang, L.; Sneider, J.; Cosentino, M.; Lee, K. H.; *Bioprog. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1051.
84. Cos, P.; Hermans, N.; De Bruyne, T.; Apers, S.; Sindambiwe, J. B.; Witvrouw, M.; De Clercq, E.; Berghe, D. V.; Pieters, L.; Vlietinck, A. J.; *Phytomedicine* **2002**, *9*, 62.
85. Hsieh, P. W.; Chang, F. R.; Lee, K. H.; Hwang, T. L.; Chang, S. M.; Wu, Y. C.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1175.
86. Duan, H.; Takaishi, Y.; Imakura, Y.; Jia, Y.; Li, D.; Cosentino, M.; Lee, K. H.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 357.
87. Yu, D.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H.; *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 108.
88. McKee, T. C.; Fuller, R. W.; Covington, C. D.; Cardellina II, J. H.; Gulakowski, R. J.; Krepps, B. L.; McMahon, J. B.; Boyd, M. R.; *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 754.
89. Tanaka, N.; Okasaka, M.; Ishimaru, Y.; Takaishi, Y.; Sato, M.; Okamoto, M.; Oshikawa, T.; Ahmed, S. U.; Cosentino, L. M.; Lee, K. H.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2997.
90. Fuller, R. W.; Westergaard, C. K.; Collins, J. W.; Cardellina II, J. H.; Boyd, M. R.; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 67.
91. Chen, J.; Tian, R.; Qiu, M.; Lu, L.; Zheng, Y.; Zhang, Z.; *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1043.
92. Dai, J. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 351.
93. Gollapudi, S.; Sharma, H. A.; Aggarwal, S.; Byers, L. D.; Ensley, H. E.; Gupta, S.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *210*, 145.
94. Xu, Z.; Chang, F. R.; Wang, H. K.; Kashiwada, Y.; McPhail, A. T.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Cosentino, M.; Lee, K. H.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1712.
95. Groweiss, A.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1537.
96. Bokesch, H. R.; Pannell, L. K.; Cochran, P. K.; Sowder, R. C.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. A.; *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 249.
97. Ishida, J.; Wang, H. K.; Oyama, M.; Cosentino, M. L.; Hu, C. Q.; Lee, K. H.; *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 958.
98. Zhou, P.; Takaishi, Y.; Duan, H.; *Phytochemistry* **2000**, *53*, 689.