



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GUSTAVO SILVA BEZERRA

PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL AÇÃO CONTRA O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

PALMAS - TO

2017

GUSTAVO SILVA BEZERRA

**PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL AÇÃO CONTRA O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Tocantins, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientação: Dr. Guilherme Nobre L. do Nascimento

PALMAS - TO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

- B574p Bezerra, Gustavo Silva.
PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL AÇÃO CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA. / Gustavo Silva Bezerra. – Palmas, TO, 2017.
45 f.
Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas - Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências da Saúde, 2017.
Orientador: Guilherme Nobre Lima Do Nascimento
1. AIDS. 2. HIV. 3. Anti-HIV. 4. Plantas medicinais. I. Título

CDD 610

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

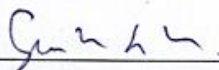
GUSTAVO SILVA BEZERRA

**PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL AÇÃO CONTRA O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Tocantins para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 20/12/2018

BANCA EXAMINADORA



Dr. Guilherme Nobre Lima do Nascimento - Orientador e Membro Interno
Instituição: Universidade Federal do Tocantins



Dra. Gabriela Ortega Coelho Thomazi - Membro Externo
Instituição: Universidade Federal do Tocantins



Dra Ana Kleiber Pessoa Borges - Membro Externo
Instituição: Universidade Federal do Tocantins

Aos meus pais Francisco e Joalice pelo
amor incondicional dedicado a
mim, ingrediente essencial na
formação do meu caráter.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me guiado até aqui e me fortalecido nos momentos difíceis. A minha família, principalmente aos meus pais que sempre estiveram apostos para me receberem com todo carinho de sempre. A minha noiva Kamylla Braga que sempre me incentivou e ainda torce pelo meu sucesso.

Em especial agradeço à Michele Cezimbra Perim Gatinho pela persistência em me ajudar mesmo quando pensei em desistir. Ao meu orientador Guilherme Nobre L. do Nascimento, que me aceitou como seu orientado e dedicou horas e horas para ajudar seus alunos com disposição inabalável. Aos amigos do grupo de trabalho da Universidade Federal do Tocantins por tornarem os meus dias mais alegres e descontraídos. A todos que contribuíram direta e indiretamente para conclusão deste trabalho.

Você é livre no momento em que
não busca fora de si mesmo
alguém para resolver os seus
problemas.
(IMMANUEL KANT)

RESUMO

A alta prevalência da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) arremete para a importância de novos e eficazes programas de intervenções na prevenção da infecção. Os efeitos adversos, não adesão ao tratamento e, principalmente, a resistência do HIV aos Antiretrovirais existentes são alertas para a busca de novos compostos efetivos contra esse vírus. Plantas medicinais tem se mostrado como um recurso promissor na identificação de novos compostos bioativos. Este estudo trata-se de uma revisão sistemática com finalidade de realizar um levantamento de artigos disponíveis nas principais bases de dados eletrônicas, LILACS, Medline (via PubMed), Web of Science, sobre plantas medicinais com potencial ação contra o HIV. A busca dos artigos para o estudo ocorreu no mês de outubro de 2017 e foram selecionados 42 artigos para a revisão. Dos 42 artigos selecionados foi evidenciado 50 plantas medicinais que apresentaram atividade anti-HIV, variando o mecanismo de ação desempenhado, seja por via inibitória da protease, integrase ou da transcriptase reversa. Houve relatos de novos compostos capazes de melhorar a atividade anti-HIV de antirretrovirais já comercializados e 19 manuscritos apresentaram plantas com atividade antiviral promissora desconhecida. Dessa forma, esta revisão reforça a necessidade da realização de estudos a fim de comprovar os meios pelos quais as plantas medicinais aqui estudadas podem vir a ser fonte de novos fármacos no combate ao vírus da imunodeficiência humana.

Palavras chave: AIDS, HIV, fitoterapia, plantas medicinais, anti-HIV.

ABSTRACT

The high prevalence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection raises the importance of new and effective intervention programs in infection prevention. Adverse effects, nonadherence to treatment and, especially, HIV resistance to existing Antiretrovirals are alerts for the search for new compounds effective against this virus. Medicinal plants have proved to be a promising resource in identifying new bioactive compounds. This study is a systematic review with the purpose of performing a survey of articles available in the main electronic databases, LILACS, Medline (via PubMed), Web of Science, on medicinal plants with potential action against HIV. The search for articles for the study occurred in October 2017 and 42 articles were selected for review. Of the 42 articles selected, 51 medicinal plants that showed anti-HIV activity were evidenced, varying the mechanism of action performed, either by protease inhibitor, integrase or reverse transcriptase. There were reports of new compounds capable of improving the anti-HIV activity of antiretrovirals already marketed and 19 manuscripts presented plants with promising antiviral activity unknown. Thus, this review reinforces the need to carry out studies in order to prove the means by which the medicinal plants studied here may be the source of new drugs in the fight against human immunodeficiency virus.

Keywords: AIDS, HIV, phytoterapy, medicinal plants, anti-HIV.

LISTA DE SIGLAS / ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina;
6HB	Feixe de seis hélices
ABC	Abacavir;
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência adquirida
ARTs	Antirretrovirais
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina;
CCR5	C-C recetor quimiocina tipo 5
CD4	Grupamento de diferenciação 4
CXCR4	C-X-C chemokine receptor tipo 4
ddI	Didanosina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFZ	Efavirenz
ENV	Proteína do Envelope Viral
ETR	Etravirina
IF	Inibidor de Fusão
FPV	Fosamprenavir
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1
HIV-2	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2
IN	Integrase
INI	Inibidores da Integrase
LRA _s	Agentes de Reversão de Latência
LPV	Lopinavir
MRV	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Inibidor Não Nucleosídeo da Transcriptase Reversa
NRTI	Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa
NVP	Nevirapina
PI	Inibidores da Protease
PR	Protease
RAL	Raltegr-ribonucleico
RT	Transcrptase Reversa
RTV	Ritonavir
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SQV	Saquinavir
T20	Enfuvirtida
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir

UDI
UNAIDS
V3

Usuários de Drogas Injetáveis
Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
Loop Variável 3

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

✓ **Introdução**

Figura 1. Porcentagem de pessoas vivendo com HIV em 2016.	14
Figura 2. Ciclo de Replicação do HIV.	16
Figura 3. Locais de atuação dos principais ARTs no ciclo de replicação viral do HIV.	17
Quadro 1. Principais classes de medicamentos antirretrovirais.	17
Tabela 1. Resumo global da epidemia de AIDS, 2016.	13

✓ **Artigo**

Figura 1. Fluxo da busca sistemática nas bases de dados PubMed, LILACS e Web of Science. Brasil, 2017	33
Tabela 1. Análise dos artigos sobre o tipo de teste para determinar a atividade anti-HIV das plantas	33
Tabela 2. Dados dos estudos selecionados contendo a planta e parte da planta utilizada, tipos de extratos e os testes aplicados, atividade anti-HIV observada e Autor/Ano	34

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	22
2.1	OBJETIVO GERAL	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
	REFERÊNCIAS	23
	ARTIGO	29
	ANEXO I	44

1 INTRODUÇÃO

O HIV é a sigla em inglês do "Vírus da Imunodeficiência Humana", um retrovírus, classificado na subfamília dos *Lentiviridae*, e possui dois agentes etiológicos HIV-1 e HIV-2, os quais fazem parte dos retrovírus citopáticos e não oncogênicos (SHARP; HAHN, 2011).

A identificação, em 1981, da síndrome da imunodeficiência adquirida, habitualmente conhecida como AIDS, tornou-se um marco na história da humanidade (GOTTLIEB et al., 1981). A epidemia da infecção pelo HIV e da AIDS representa fenômeno global, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento humano individual e coletivo, destacando-se entre as enfermidades infecciosas emergentes pela grande magnitude e extensão dos danos causados às populações. Desde a sua origem, cada uma de suas características e repercussões tem sido exaustivamente discutida pela comunidade científica e pela sociedade em geral (BRITO et al, 2000).

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) reportou que aproximadamente 36,7 milhões de pessoas são portadoras do vírus HIV no mundo (Tabela 1). Paralelamente, neste mesmo ano, surgiram 2,1 milhões de novos casos e ocorreram 1,1 milhões de óbitos por complicações relacionadas ao vírus (UNAIDS, 2016).

Tabela 1. Resumo global da epidemia de AIDS, 2016.

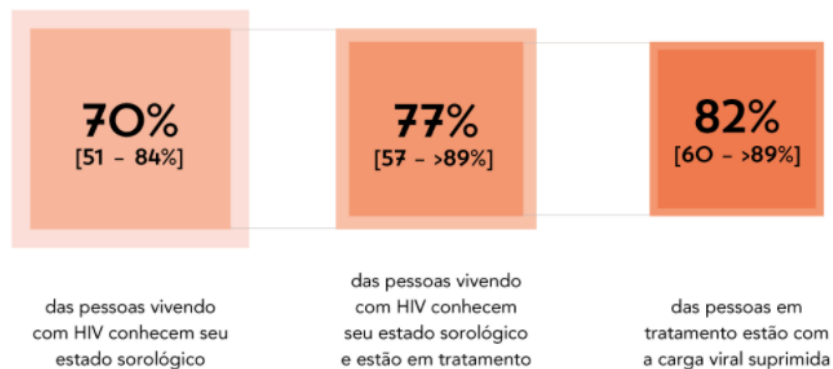
Número de pessoas vivendo com HIV	Total	36,7 milhões	(30,8 milhões – 42,9 milhões)
	Adultos	34,5 milhões	(28,8 milhões – 40,2 milhões)
	Mulheres (15+ anos)	17,8 milhões	(15,4 milhões – 20,3 milhões)
	Crianças (<15 anos)	2,1 milhões	(1,7 milhão – 2,6 milhões)
Número de novas infecções por HIV em 2016	Total	1,8 milhões	(1,6 milhão – 2,1 milhões)
	Adultos	1,7 milhão	(1,4 milhão – 1,9 milhão)
	Crianças (<15 anos)	160 000	(100 000 – 220 000)
Mortes relacionadas à AIDS em 2016	Total	1,0 milhão	(830 000 – 41,2 milhão)
	Adultos	890 000	(740 000 – 1,1 milhão)
	Crianças (<15 anos)	120 000	(79 000 – 160 000)

Fonte: (UNAIDS, 2016).

O Brasil é o país mais populoso da América Latina e também o que mais concentra casos de novas infecções por HIV na região. O país responde por 49% das novas infecções segundo estimativas mais recentes do UNAIDS (2016), enquanto o México responde por 13% das novas infecções. Em 2016, havia 830.000 [610.000 – 1.100.000] pessoas vivendo com HIV; estima-se que tenham ocorrido 48.000 [35.000 – 64.000] novas infecções pelo HIV; o número de mortes relacionadas à AIDS no Brasil foi estimado pelo UNAIDS em 14.000 [9.700 – 19.000] em 2016. E o dado mais recente sobre prevalência de HIV estimada para o Brasil em relatórios do UNAIDS é de 0,4% a 0,7% em pessoas de 15 a 49 anos em 2014.

No Brasil, de 2007 até junho de 2016, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 136.945 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 71.396 no Sudeste (52,1%), 28.879 no Sul (21,1%), 18.840 no Nordeste (13,8%), 9.152 no Centro-Oeste (6,7%) e 6.868 na Região Norte (6,3%) (MS, 2017). Segundo dados (figura 1) do Ministério da Saúde (2016), do total de pessoas vivendo com HIV, 70% já foram diagnosticados. Deste número, 77% estão em tratamento para o HIV. Das pessoas em tratamento, cerca de 82% apresentam carga viral indetectável (UNAIDS, 2016).

Figura 1. Porcentagem de pessoas vivendo com HIV em 2016.



Fonte: (UNAIDS, 2016).

No início da epidemia havia o conceito de grupo de risco para exposição ao HIV que incluía os usuários de drogas injetáveis (UDI), hemofílicos, profissionais do sexo e homossexuais (BONI et al., 2014). Devido à universalidade da presença do vírus na população e não mais em grupos específicos, este conceito caiu em desuso e foi necessário ampliar o foco de atenção para a sociedade como um todo, e não apenas para grupos isolados (SILVA et al., 2017).

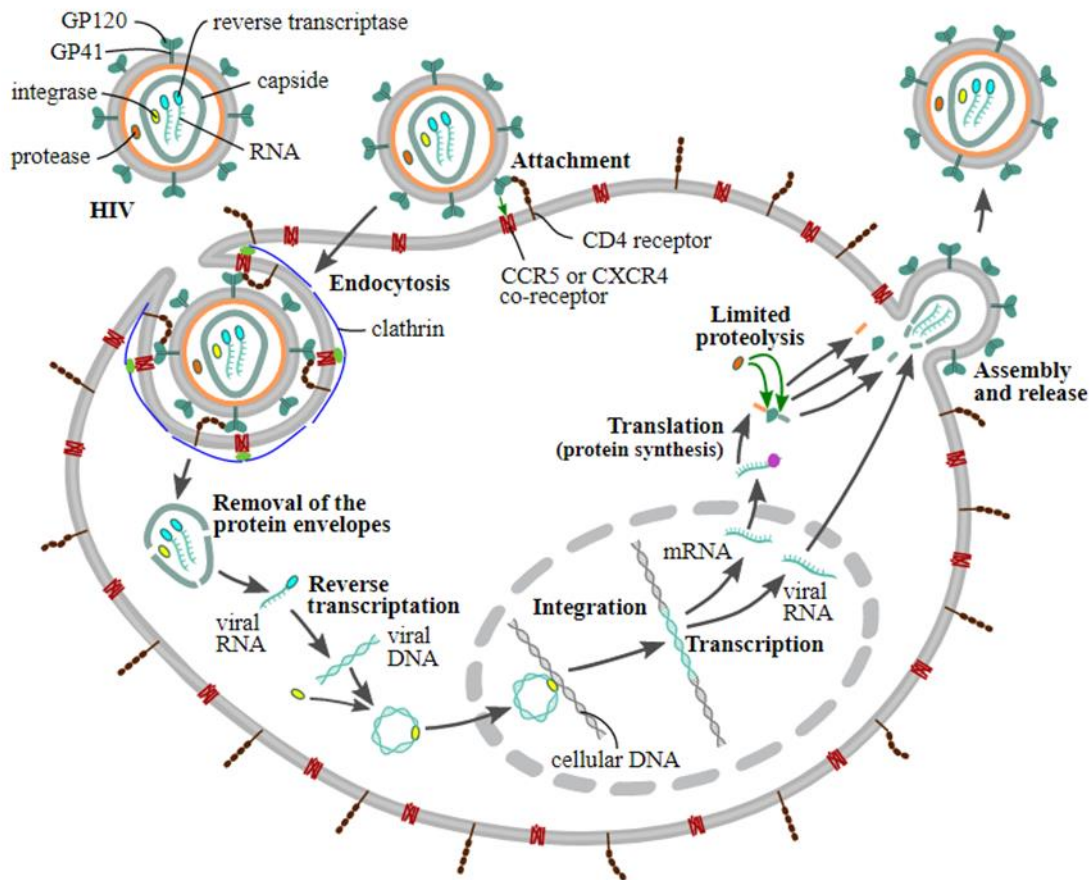
A alta prevalência de HIV sugere a urgência e a importância de novos programas eficazes e intervenções na prevenção da infecção (TETTEH et al., 2017). No entanto, as características epidemiológicas em municípios de pequeno e médio porte no Brasil são desconhecidas em sua maioria (SCHUELTER-TREVISOL et al., 2013). Além disso, os dados disponíveis sobre a infecção pelo HIV são oriundos dos sistemas de notificação compulsória de cada macrorregião e de projetos de pesquisa, ressaltando as particularidades regionais e locais (SCHUELTER-TREVISOL et al., 2013).

Para entregar a carga útil viral nas células hospedeiras, o HIV por meio da proteína do envelope viral (Env), composta de subunidades gp120 e gp41, primeiro se ligam à célula hospedeira, vinculando ao receptor CD4 (WILEN, TILTON; DOMS, 2012). Isso causa mudanças conformacionais no Env, permitindo a ligação do coreceptor (CCR5 ou CXCR4), que é mediada em parte pelo loop Variável 3 (V3) do Env via gp120 (DENG et al., 1996; FENG et al., 1996). Desta forma é iniciado o processo de fusão de membrana com o peptídeo de fusão de inserções de gp41 na membrana alvo (MIYAUCHI et al., 2009) seguido de formação de feixe de seis hélices (6HB) e fusão de membrana completa com posterior entrega dos conteúdos virais no citoplasma da célula hospedeira (MELIKYAN, 2008).

Para sua replicação utilizam a enzima transcriptase reversa (RT) responsável pela transcrição do ácido ribonucleico (RNA) viral para uma cópia do ácido desoxirribonucleico (DNA) (HU; HUGHES, 2012). A integrase (IN), a enzima viral que catalisa a integração do DNA do HIV essencialmente em qualquer local no genoma hospedeiro, mantém esse DNA viral de forma estável e replicado junto ao DNA celular através de ciclos de divisão celular (WILEN, TILTON; DOMS, 2012).

Depois da integração, ocorrem as primeiras transcrições do DNA pró-viral pela RNA polimerase II celular, produzindo RNAs virais (genômico e mensageiro) que após serem transportadas do núcleo para o citoplasma, dão origem às proteínas virais e consequente formação do vírion imaturo, que brotará na membrana plasmática. O brotamento leva a ativação da protease (PR) que cliva as poliproteínas Gag e Gag-Pol, liberando as proteínas estruturais e as enzimas. O processamento das proteínas virais pela PR leva à formação das partículas virais maduras e infecciosas (SIERRA, KUPFER; KAISER, 2005). Este processo é melhor compreendido através da figura 2.

Figura 2. Ciclo de Replicação do HIV.



Fonte: (JORDI, 2017).

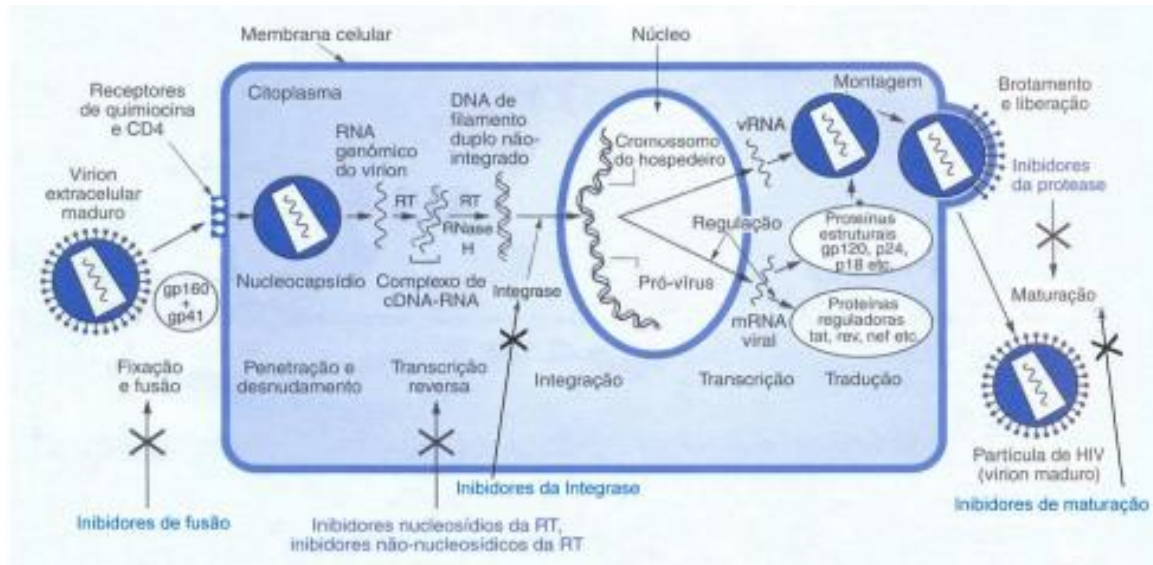
O indicador da infecção, além do número de cópias do vírus, é uma depleção seletiva de linfócitos CD4+, células importantíssimas para manutenção da função imunológica normal no organismo humano e, quando ocorre redução do seu número, o indivíduo fica mais susceptível a infecções oportunistas e a cânceres (MARQUES; MASUR, 2005).

O tratamento para a infecção pelo vírus HIV evolui continuamente desde a introdução dos inibidores de protease, que modificaram a história natural da AIDS, especialmente a partir do uso da polifarmácia de pelo menos dois inibidores da transcriptase reversa, passando a determinar uma significativa diminuição da morbidade e mortalidade em decorrência da AIDS (LOMAR; DIAMENT, 2005).

As principais classes de antirretrovirais (ARTs) licenciadas para o tratamento de indivíduos infectados pelo HIV são: inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo/nucleotídeo (NRTI), inibidores da transcriptase reversa-não análogos de nucleosídeos (NNRTI), inibidores de protease (PI), inibidores de fusão e CCR5 (FI e CCR5-I), inibidores de integrase (INI) e inibidores de entrada (MURRAY, KELLEHER; COOPER,

2011), conforme mostra a figura 4 com os respectivos locais de ação destes medicamentos no processo de infecção pelo HIV-1.

Figura 3. Locais de atuação dos principais ARTs no ciclo de replicação viral do HIV.



Fonte: (LAZO; PARKER, 2007).

As principais classes de medicamentos antirretrovirais e suas funções estão representadas no quadro 1:

Quadro 1. Principais classes de medicamentos antirretrovirais.

CLASSE	FUNÇÃO	MEDICAMENTOS
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Essa classe de medicamentos atua sobre a enzima transcriptase reversa, tornando defeituosa a cadeia de DNA que o vírus HIV cria dentro das células de defesa do organismo. Essa ação impede que o vírus se reproduza.	Abacavir (ABC); Didanosina (ddI); Lamivudina (3TC); Tenofovir (TDF); Zidovudina (AZT).
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Essa classe de medicamentos também atua sobre a enzima transcriptase reversa,	Efavirenz (EFZ); Nevirapina (NVP); Etravirina (ETR).

CLASSE	FUNÇÃO	MEDICAMENTOS
	bloqueando diretamente sua ação e a multiplicação do vírus.	
Inibidores de Protease	Medicamentos que atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.	Atazanavir (ATV); Darunavir (DRV); Fosamprenavir (FPV); Lopinavir (LPV); Nelfinavir (NFV); Ritonavir (RTV); Saquinavir (SQV); Tipranavir (TPV).
Inibidores de Fusão	Medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução.	Enfuvirtida (T20).
Inibidores de Integrase	Medicamentos que bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.	Dolutegravir (DTG), Raltegravir (RAL).
Inibidores de Entrada	Nova classe de medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução. No caso específico do Maraviroc, sua atuação se baseia no bloqueio dos receptores CCR5 (proteína localizada na superfície dos macrófagos - células do sistema imunológico)	Maraviroc (MRV).

CLASSE	FUNÇÃO	MEDICAMENTOS
	impedindo a entrada do HIV e a infecção destas células.	
Apresentações em combinação	Para combater o HIV é necessário utilizar pelo menos três antirretrovirais combinados, sendo dois medicamentos de classes diferentes, que poderão ser combinados em um só comprimido.	Lamivudina + Zidovudina (3TC+AZT) combinados; Lamivudina + Tenofovir + Efavirenz (3TC+TDF + EFZ) combinados.

Fonte: DIAHV/SVS/MS, 2017.

O desenvolvimento dos medicamentos ARTs segue a evolução do conhecimento sobre o ciclo de replicação do vírus logo, novas moléculas têm sido estudadas e novos medicamentos são ofertados aos pacientes com maior potência e eficácia (SPRINZ, 2016), com redução dos níveis de RNA-HIV para o mínimo possível, e pelo maior tempo possível (HINRICHSEN, 2005).

Em um estudo de Pankrac, Klein e Mann (2017), demonstrou que a maioria dos provírus do HIV se integram nos introns de genes hospedeiros transcritos ativamente e que o principal reservatório latente de HIV é encontrado dentro das células T CD4 de memória em repouso, e estes linfócitos tornam-se os principais alvos dos agentes de reversão de latência (LRAs).

Porém, a persistência do vírus frequentemente resulta em resistência a medicamentos e falha no tratamento, somados aos efeitos colaterais adversos, o que contribuiu para a redução da aderência aos regimes de tratamento complexos e caros (AIKEN; CHEN, 2005). A falha terapêutica, resistência às drogas e o alto custo dos medicamentos importados representam um desafio contínuo para a sustentabilidade do acesso universal, sublinhando a importância de reduzir as novas infecções com uma estratégia ampla de prevenção (HALLAL et al., 2010).

Apesar do uso contínuo da terapia antirretroviral para o tratamento do HIV, ainda existe uma grande parcela da população que faz uso de produtos naturais ou de fitoterápicos, sem o prévio conhecimento de riscos em virtude das interações a que estão expostos (COSTA, 2015), pois existe um grande potencial para interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre esse tipo de terapia e o medicamento antirretroviral (UCHÔA; MENDES, 2011). Para grande parte da população o uso de plantas medicinais é visto como uma integrativa histórica

à utilização de medicamentos sintéticos, visto que os últimos são considerados mais caros e agressivos ao organismo (SANTOS et al., 2011).

A intensa presença de biodiversidade no Brasil faz com que as pesquisas e o próprio desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos possam ocorrer com destaque no cenário científico mundial (YUNES et al., 2001; FRANÇA et al., 2008). No Brasil entre 30 e 50% dos pacientes faziam uso de menos de 80% da dose prescrita. Algumas causas foram identificadas nas pessoas como justificativa para a falta de adesão: depressão, estresse emocional, uso excessivo de bebida alcoólica, uso de drogas e mal-estar relacionado a efeitos adversos dos fármacos (LEITE et al., 2002).

Levantamentos realizados por Kapewangolo et al (2013), Chinsebu e Hedimbi (2010), em Uganda, Tanzânia e Namíbia sobre o uso de plantas medicinais para o tratamento da infecção pelo HIV revelaram que *Plectranthus barbatus* L. tem sido utilizada no tratamento da AIDS e das infecções oportunistas associadas. Nestes tratamentos, as partes aéreas da espécie são administradas por via oral, por praticantes da medicina tradicional na forma de decocção ou infusão para o tratamento de HIV, candidíase oral, herpes simples, herpes zoster e erupções cutâneas (KAPEWANGOLO et al., 2013; CHINSEMBU; HEDIMBI, 2010; KISANGAU et al., 2011; LAMORDE et al, 2010).

Kapewangolo et al. (2013) relatam que embora o mecanismo de ação do extrato frente ao HIV seja desconhecido, o mesmo promove o alívio dos sintomas (durante ou após o seu uso) nos pacientes. Como o HIV se replica em um ambiente altamente oxidante (DEL VALLE et al., 2013; KAPEWANGOLO et al., 2013), a atividade antioxidante natural dos extratos de *Plectranthus barbatus* L., *in vitro*, poderia contribuir para algumas informações relacionadas ao seu mecanismo. Além disso, as atividades antivirais (como na inibição de enzimas virais) ou anti-inflamatórias relacionadas ao extrato propõem explicações para o modo como a espécie atuaria retardando a progressão da doença.

Dentre os compostos antivirais pertencentes ao grupo das lecitinas produzidas, destacam-se os que apresentam importância na indústria farmacêutica como a Calanolida A, um composto que vem sendo utilizado com êxito contra a infecção do HIV, inibindo a enzima RT (ASSIF, 2015). Além da Calanolida A, outras proteínas, pertencentes ao mesmo grupo, como a Cianovirina N e a Griffithsina, também apresentam atividades contra o vírus HIV, bem como a outros vírus envelopados (HOORELBEKE, 2013).

A disseminação do uso de plantas medicinais, assim como a automedicação deve-se principalmente ao baixo custo e fácil acesso à grande parcela da população (OMS, 2008). Os produtos naturais são um recurso promissor mas subvalorizado para identificar novos

antivirais (ANDRAE-MAROBELA et al., 2013). Os compostos derivados destas fontes podem abranger a diversidade estrutural que se encontra fora do alcance dos agentes químicos encontrados em muitas bibliotecas de triagem de compostos sintéticos e desta forma, têm o potencial de agir através de mecanismos distintos dos de terapias convencionais (NAITHANI et al., 2008)

Assim a procura de inovações terapêuticas via utilização de plantas com potencial atividade antirretroviral se torna um objetivo viável. Esta revisão reúne os principais estudos sobre plantas medicinais com promissor potencial terapêutico de uma classe de inibidores do HIV-1.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar um levantamento bibliográfico sobre as plantas medicinais com ação contra o vírus HIV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as tendências dos estudos de plantas com atividade promissora contra o vírus HIV em testes *in vitro*, *in vivo* e em testes clínicos.

- Fornecer um arcabouço para direcionar novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

AIKEN, C.; CHEN, C. Betulinic acid derivatives as HIV-1 antivirals. **Trends in Molecular Medicine**. v. 11, n. 1, p. 31–36, 2005.

ANDRAE-MAROBELA, K; GHISLAIN, F; OKATCH, H; MAJINDA, R. Polyphenols: A Diverse Class of Multi-Target Anti-HIV-1 Agents. **Current Drug Metabolism**. v. 14, n. 4, p. 392–413, 2013.

ASSIF, M. Overview of Diverse Pharmacological Activities of Substituted Coumarins: Compounds with Therapeutic Potentials. **American Journal of Current Organic Chemistry**. v 1 p.01 -16, 2015.

BONI, R.; VELOSO, V.G.; GRINSZTEJN, B. Epidemiology of HIV in Latin America and the Caribbean. **Current Opinion HIV AIDS**. v. 9, n. 2, p: 192–98, 2014.

BRITO, A.M.; CASTILHO, E.A.; SZWARCOWALD, C.L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.34, n. 2, p: 207-217, 2000.

CHINSEMBU, K.C.; HEDIMBI, M. An ethnobotanical survey of plants used to manage HIV/AIDS opportunistic infections in Katima Mulilo, Caprivi. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**. v.6, p:25, 2001.

COSTA, S.J. Utilização de Plantas Medicinais por portadores do vírus HIV. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Graduação em Farmácia), Universidade Estadual da Paraíba, 30p, 2015.

DEL VALLE, LG; HERNÁNDEZ, RG; ÁVILA, JP. Oxidative stress associated to disease progression and toxicity during antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection. **Journal of Virology and Microbiology**. 2013.

DENG, H; LIU, R; ELLMEIER, W; CHOE, S; UNUTMAZ, D; BURKHART, M; DI MARZIO, P; MARMON, S; SUTTON, RE; HILL, CM; DAVIS, CB; PEIPER, SC;

SCHALL, TJ; LITTMAN, DR; LANDAU, NR. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. **Nature**. v.20, n.381(6584), p. 661-6, 1996.

DIAHV/SVS/MS, 2017. Tratamento para o HIV. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>. Acesso em: nov, 2017.

FENG, Y; BRODER, CC; KENNEDY, PE; BERGER, EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. **Science**. v.10, n.272(5263), p. 872-7. 1996.

FRANCA, ISX; SOUZA, JA; BAPTISTA, RS; BRITTO, VRS. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v.61, n.2, p. 201-8, 2008.

GOTTLIEB, MS; SCHROFF, R; SCHANKER, HM; WEISMAN, JD, FAN, PT; WOLF, RA; SAXON, A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **New England Journal of Medicine**. v. 305, p.1425-1431, 1981.

HALLAL, R; RAVASI, G; KUCHENBECKER, R; GRECO, D; SIMÃO, M. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. **Revista Tempus Actas em Saúde Coletiva**. p.53-65, 2010.

HINRICHSEN, SL. **DIP – Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.844-875, 2005.

HOORELBEKE, B. HIV-1 envelope trimer has similar binding characteristics for carbohydrate-binding agents as monomeric gp120. **FEBS Letters**. v. 587 p. 860–866, 2013.

HU, W.-S.; HUGHES, SH. HIV-1 Reverse Transcription. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 2, n. 10, 2012.

JORDI, M. **The HIV replication cycle**. 2017. Disponível em:

<https://en.wikipedia.org/wiki/HIV#/media/File:HIV-replication-cycle-en.svg>. Acesso em: nov, 2017.

KAPEWANGOLO, P; HUSSEIN, AA; MEYER, D. Inhibition of HIV-1 enzymes, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Plectranthus barbatus*. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 149, n. 1, p. 184–190, 2013.

KISANGAU, DP; HERRMANN, TM; LYARU, H; HOSEA, K; JOSEPH, C; MBWAMBO, Z; MASIMBA, P. Traditional knowledge, use practices and conservation of medicinal plants for HIV/AIDS care in rural Tanzania. **Ethnobotany Research and Applications**. v. 9, p. 043-057, 2011.

LAMORDE, M; TABUTI, J. R. S.; OBUA, C; KUKUNDA-BYOBONA, C; LANYERO, H; BYAKIKA-KIBWIKA, P; BBOSA, GS; LUBEGA, A; OGWAL-OKENG, J; RYAN, M; WAAKO, PJ; MERRY, C. Medicinal plants used by traditional medicine practitioners for the treatment of HIV/AIDS and related conditions in Uganda. **Journal Ethnopharmacology**. 6;130(1):43-53, 2010.

LAZO, J; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman-As bases farmacológicas da Terapêutica**. 11ªed. Rio de Janeiro. MacGraw-Hill Brasil, 2007.

LEITE, JCC; DRACHLER, ML; CENTENO, MO; PINHEIRO, CAT; SILVEIRA, VL; **Desenvolvimento de uma Escala de Auto-Eficácia para Adesão ao Tratamento Antirretroviral**. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 15, n. 1, p. 121-133, 2002. Disponível em: Acesso em: out, 2017.

LOMAR, AV; DIAMENT, D. **Tratamento antirretroviral**. In: FOCACCIA, R. Tratamento de infectologia. 3ªed. São Paulo: Atheneu, 2005.

MARQUES, A; MASUR, H. **História natural da infecção pelo HIV**. In: Veronese, R. Tratado de infectologia. 3ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

MELIKYAN, G. B. Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm. **Retrovirology**. v. 5, n. 1, p. 111, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids**. jul-set:1-60, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**; Dec:2(1):1-64, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2016**. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Volume 48 N° 1 – 2017, 2017. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/05/2016_034-Aids_publicacao.pdf. Acesso em: nov, 2017.

MIYAUCHI, K; KIM, Y; LATINOVIC, O; MOROZOV, V; MELIKYAN, GB. HIV Enters Cells via Endocytosis and Dynamin-Dependent Fusion with Endosomes. **Cell**. v. 137, n. 3, p. 433–444, 2009.

MURRAY, JM.; KELLEHER, AD; COOPER, DA. Timing of the components of the HIV life cycle in productively infected CD4+ T cells in a population of HIV-infected individuals. **Journal of virology**. v. 85, n. 20, p. 10798–805, 2011.

NAITHANI, R; HUMA, L; HOLLAND, L; SHUKLA, D; MCCORMICK, D; MEHTA, R; MORIARTY, R. Antiviral activity of phytochemicals: a comprehensive review. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 8, n. 11, p. 1106–33, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE-OMS. **Traditional medicine: definitions**. 2008. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/>. Acesso em: nov, 2017.

PANKRAC, J.; KLEIN, K.; MANN, J. F. S. Eradication of HIV-1 latent reservoirs through therapeutic vaccination. **AIDS Research and Therapy**. v. 14, n. 1, p. 45, 12 dez. 2017.

PORTAL DA SAÚDE. **O que é HIV?** 2017. Disponível em: Acesso em: out, 2017.

SABINO, EC; BARRETO, CC. **Etiologia e subtipos HIV**. VERONESE, Ricardo. Tratado de infectologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

SANTOS, RL; GUIMARAES, GP; NOBRE, MSC; PORTELA, AS. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista brasileira de plantas medicinais**. v.13, n.4, 2011.

SCHUELTER-TREVISOL, F; PUCCI, P; JUSTINO, AZ. Perfil epidemiológico dos pacientes com HIV atendidos no sul do Estado de Santa Catarina, Brasil, em 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saude**. v.22, n.1, p.87–94, 2013.

SHARP, PM; HAHN, BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 1, n. 1, p. a006841–a006841, 2011.

SIERRA, S; KUPFER, B; KAISER, R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**. v. 34, n. 4, p. 233–44, 2005.

SILVA, CM; JORGE, AS; DALBOSCO, K; PEDER, LD; HORVATH, JD; TEIXEIRA, JJV; BERTOLINI, DA. **Perfil epidemiológico dos pacientes com HIV em um centro de referência no Sul do Brasil: característica de dez anos**. 2017. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/download/9150/6801>. Acesso em: nov, 2017.

SPRINZ, E. Uso de inibidores da integrase como agentes de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV. **Brazilian Journal of Infectious Diseases Educação Médica Continuada**. 2:99-106 - v. 2 n.4, 2016.

TETTEH, RA; YANKEY, BA; NARTEY, ET. Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. **Drug Safety**. v.40, n.4, p. 273-283, 2017.

UCHÔA, VR; MENDES, WS. **Terapêutica Alternativa em Pacientes infectados pelo HIV submetidos à terapia antirretroviral**. Conselho Federal de Farmácia (CRF). INFARMA, Brasília, v.24-5/6, p. 19-25, 2011.

UNAIDS, 2016. **Boletim epidemiológico sobre a AIDS, 2016**. Disponível em:

<https://unaid.org.br/estatisticas/>. Acesso em: nov, 2017.

UNAIDS, 2017. **Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS**. Grupo de Cooperação Técnica Horizontal para América Latina e Caribe (GCTH) e Centro Internacional de Cooperação Técnica em HIV/AIDS (CICT), 2007. Disponível em: <https://unaid.org.br/>. Acesso em: out, 2017.

UNAIDS. **Aids by numbers 2016**. Disponível em http://www.unaid.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf. Acesso em: out, 2017.

WILEN, CB; TILTON, JC; DOMS, RW. HIV: Cell Binding and Entry. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 2, n. 8, p. a006866, 2012.

WORLD BANK. **Confronting AIDS: Public Priorities in a Global Epidemic**. Oxford University Press, Washington, 1997.

YUNES, RA; PEDROSA, RC; CECHINEL-FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**. v.24, n.1, p.147- 52, 2001.

ARTIGO

**Artigo submetido à revista
The Brazilian Journal of Infectious Diseases**

Qualis B1 na área Interdisciplinar

Plantas medicinais com potencial ação contra o vírus da imunodeficiência humana: uma revisão sistemática

Gustavo Silva Bezerra^{a*}, Lúcia Helena Almeida Gratão^a, Guilherme Nobre Lima do Nascimento^a

^a Universidade Federal do Tocantins, Laboratório de Ciências Básicas e da Saúde, Palmas, Tocantins, Brasil.

* Autor correspondente: Quadra 109 Norte, Avenida NS-15, ALCNO-14, Plano Diretor Norte. Laboratório de Ciências Básicas e da Saúde (LaCiBS). Complexo de Laboratórios de Nutrição. CEP. 77001-090, Palmas, Tocantins, TO, Brasil.

E-mail: gustavosb@uft.edu.br

(G. Bezerra.)

Resumo: *Contexto e objetivos:* Os medicamentos atuais utilizados por portadores do vírus HIV apresentam um alto índice de resistência, necessitando a descoberta e desenvolvimento de potenciais novos fármacos provenientes de produtos naturais que apresentam eficiência na atividade Anti-HIV. O objetivo desta revisão sistemática foi de realizar um levantamento de artigos disponíveis nas principais bases de dados eletrônicas sobre plantas medicinais com potencial ação contra o HIV. *Materiais e Métodos:* Os bancos de dados selecionados para esta revisão foram: LILACS, Medline (via PubMed) e Web of Science com seleção de artigos publicados de outubro de 2013 a outubro de 2017. *Resultados e Discussão:* A pesquisa recuperou 1455 manuscritos nas bases de dados com um total de 42 artigos selecionados para a síntese, que evidenciam possíveis plantas que podem ter atividade anti-HIV por mecanismos como inibição de enzimas virais, inibição de fusão e entrada do vírus na célula hospedeira, ou por motivos ainda não bem esclarecidos. *Conclusão:* Testes *in vitro* e *in vivo* bem como testes clínicos, são necessários para comprovar a eficácia e a segurança do uso destas plantas como promissoras agentes anti-HIV.

Palavras Chave: AIDS, HIV, fitoterapia, plantas medicinais, anti-HIV.

Introdução

O HIV é um vírus pertencente à família *Retroviridae* e gênero *Lentivirus*¹. A infecção pelo HIV se inicia com o retrovírus se ligando a receptores presentes na superfície dos linfócitos T e liberando o seu conteúdo genético dentro da célula hospedeira, e após essa etapa inicia-se a fase da replicação viral, caracterizada pela transcrição do RNA viral em DNA viral pela ação da Transcriptase Reversa (RT) e sua consequente integração ao DNA da célula hospedeira através da enzima Integrase (IN).²

Os fármacos utilizados na terapia antiretroviral (TARV) do HIV agem sobre diferentes etapas do ciclo de replicação viral como por exemplo: i) Zidovudina e Tenofovir, atuam como Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; ii) Efavirenz e Nevirapina, atuam como Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, iii) Lopinavir e Ritonavir, atuam como Inibidores da Protease, iv) Enfuvirtida, é um Inibidor de fusão e v) Dolutegravir e Raltegravir, são Inibidores da Integrase, e v) Maraviroc, chamado de Inibidor de Entrada.³

Apesar do aumento de sobrevida do paciente com a introdução da HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) e dos novos fármacos, a cura da AIDS não foi atingida. Os vírus que infectam os Linfócitos T de memória parecem não ser erradicados, além disso, já é

observada a existência de subtipos de vírus resistentes à medicação atual, fazendo necessária pesquisa por novos fármacos.⁴

Plantas medicinais apresentam um potencial de agir através de mecanismos distintos das terapias convencionais e têm diversidade estrutural além dos compostos sintéticos disponíveis.⁵ Desta forma o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre as plantas medicinais com ação contra o vírus HIV.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma Revisão Sistemática, realizada no período de 01 a 31 de outubro de 2017, nas bases LILACS, MEDLINE, PubMed e Web of Science. Como estratégia de busca foram utilizados os descritores: “medicinal plants”, “plant preparations”, “plant oils”, “plant extracts”, “herbal teas”, “anti-HIV agents”, “HIV” e “HIV-1”, assim como suas combinações e nos idiomas Português e Espanhol. O limite temporal para a busca dos artigos nas bases de dados foi de outubro de 2013 a outubro de 2017.

Como critérios de inclusão foram adotados: a) artigos completos publicados em periódicos; b) artigos com testes *in vitro*, *in vivo* ou testes clínicos com plantas medicinais utilizados contra o vírus HIV. Para a exclusão dos artigos: a) artigos de revisão; b) artigos que apresentaram metodologia incompleta; c) resumos de artigos publicados em eventos.

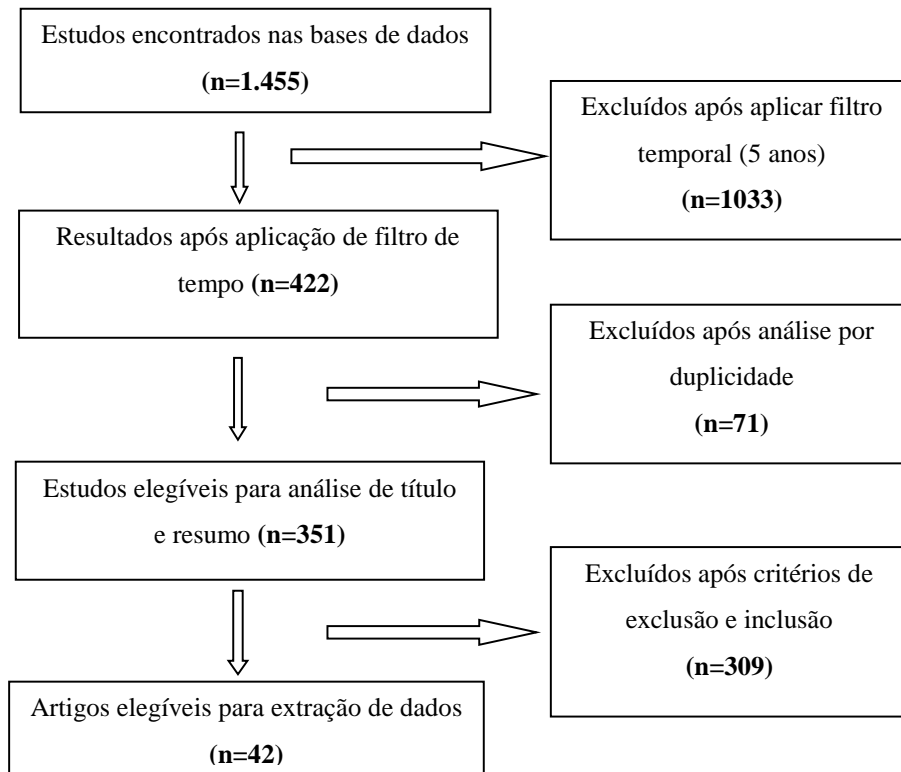
A pesquisa compreendeu três etapas: I) busca eletrônica na base de dados; II) seleção e identificação dos artigos elegíveis; III) extração dos dados dos estudos incluídos na revisão. Os artigos foram selecionados de forma independente por dois revisores. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou, caso não houvesse consenso, por decisão de um terceiro revisor.

Para a última etapa um instrumento de coleta foi elaborado contendo as seguintes informações: parte da planta, tipo de preparo, teste realizado, atividade, autor e ano.

Resultados e Discussão

Após a busca obteve-se um total de 1455 trabalhos. Aplicou-se os filtros e critérios de elegibilidade e ao final 42 artigos foram eleitos para leitura completa e análise crítica dos resultados (Figura 1).

Figura 1. Fluxo da busca sistemática nas bases de dados PubMed, LILACS e Web of Science Brasil, 2017.



Os documentos excluídos tratavam de revisão de literatura, proceeding papers (anais de congressos), meeting abstract (eventos), capítulos de livro. Os artigos eleitos foram analisados quanto ao tipo de teste empregado para avaliar a atividade antitivaral das plantas (Tabela 1).

Tabela 1. Análise dos artigos sobre o tipo de teste para determinar a atividade anti-HIV das plantas.

Tipo de teste	Quantidade
<i>In vitro</i>	42
<i>In vivo</i>	0
Teste clínico	0
Total	42

Após a síntese dos artigos foi elaborado um quadro com as principais informações presentes nos artigos que foram incluídos nesta revisão para síntese dos resultados. A tabela 2 foi dividido em: planta e parte da planta utilizada, o tipo de extrato e teste a qual foi submetida, qual atividade foi observada bem como autor e ano.

Tabela 2. Dados dos estudos selecionados contendo a planta e parte da planta utilizada, tipos de extrato e os testes aplicados, atividade anti-HIV observada e Autor/Ano.

Planta	Parte da Planta	Tipo de extrato	Teste	Atividade	Autor/Ano
<i>Hoodia gordonii</i>	Diversas partes	Extrato de etanol Extrato de acetado de etila	<i>In vitro</i>	(PR),(RT), (IN)	(Kapewangolo et al., 2016a) ⁶
<i>Plectranthus barbatu</i>	Folhas frescas	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(RT),(PR)	(Kapewangolo et al., 2013) ⁷
<i>Sceletium tortuosum</i>	Diversas partes	Extrato de etanol Extrato de acetato de etila	<i>In vitro</i>	(PR), (RT)	(Kapewangolo et al., 2016b) ⁸
<i>Boerhavia erecta</i>	Caule	Extrato de hexano e diclorometano	<i>In vitro</i>	(IN)	(Nugraha et al., 2015) ⁹
<i>Caesalpinia sappan</i>	Cerne e raízes	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(IN)	(Tewtrakul et al., 2015) ¹⁰
<i>Mimusops elengi</i>	Folhas	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(IN)	(Suedee et al., 2014) ¹¹
<i>Pometia pinnata</i>	Folhas	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(IN)	(Suedee et al., 2013) ¹²
<i>Brasenia schreberi</i> , <i>Petasites japonicus</i> ,	Diversas partes	Extrato de etanol Extrato aquoso	<i>In vitro</i>	(RT)	(Hisayoshi et al., 2015) ¹³
<i>Croton echinocarpus</i>	Folhas	Extrato de metanol e água	<i>In vitro</i>	(RT)	(Ravanelli et al., 2016) ¹⁴
<i>Elephantorrhiza elephantina</i> , <i>Coccinia rehmannii</i> ,	Casca e bulbo	Extrato de DMSO*	<i>In vitro</i>	(RT)	(Sigidi, et al, 2017) ¹⁵
<i>Psychotria ipecacuanha</i> ,	Raízes	-	<i>In vitro</i>	(RT)	(Chaves Valadão et al., 2015) ¹⁶
<i>Rheum rhabarbarum</i>	Raízes	Extrato aquoso	<i>In vitro</i>	(RT)	(Esposito et al., 2016) ¹⁷
<i>Schisandra chinensis</i>	Frutas	Dióxido de silício, éter de petróleo e acetado de etila	<i>In vitro</i>	(RT)	(Xu et al., 2015) ¹⁸
<i>Sparganium stoloniferum</i>	Caule Tubérculo	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(RT)	(Deng et al., 2015) ¹⁹
<i>Marcetia taxifolia</i>	Partes aéreas	-	<i>In vitro</i>	(RT)	(Ortega et al., 2017) ²⁰
<i>Calocephalus brownii</i>	Partes aéreas	Extrato de diclorometano	<i>In vitro</i>	(AP)	(Mohammed et al., 2014) ²¹
<i>Euphorbia kansui</i>	Raízes	Extrato de DMSO*	<i>In vitro</i>	(AP)	(Cary et al., 2016) ²²
<i>Justicia gendarussa</i>	Folhas e raízes	Extrato de metanol	<i>In vitro</i>	(AP)	(ZHANG Et Al., 2017a) ²³
<i>Kaempferia pulchra</i>	Rizomas	Extrato de clorofórmio	<i>In vitro</i>	(AP)	(Win et al., 2016) ²⁴
<i>Pelargonium sidoides</i>	Raízes	Extrato aquoso	<i>In vitro</i>	(AP)	(Helfer et al., 2014) ²⁵
<i>Theobroma cacao</i>	Sementes	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(AP)	(Hori et al., 2015) ²⁶
<i>Thymus</i>	Flor, folhas,	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(AP)	(Farsani et al.,

Planta	Parte da Planta	Tipo de extrato	Teste	Atividade	Autor/Ano
	caule e raízes				2016) ²⁷
<i>Morus alba</i> , <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Artemisia capillaris</i> , <i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Carthamus tinctorius</i>	Planta inteira	Extrato de etanol	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	(PR), (AP)	(Cheng et al., 2015) ²⁸
<i>Azadirachta indica</i>	Folhas	Extrato aquoso	<i>In vitro</i>	(A1)	(David et al., 2017) ²⁹
<i>Berberis holstii</i>	Folhas e raízes	Extrato de diclorometano e metanol.	<i>In vitro</i>	(A1)	(Ngwira et al., 2015) ³⁰
<i>Cassine transvaalensis</i> , <i>Croton gratissimus</i>	-	Extrato de hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Mthethwa et al., 2014) ³¹
<i>Catha edulis</i>	Folhas	Extrato aquoso Extrato de acetona	<i>In vitro</i>	(A1)	(Kumari et al., 2015) ³²
<i>Cistus incanus</i>	Planta inteira	Extrato aquoso	<i>In vitro</i>	(A1)	(Rebensburg et al., 2016) ³³
<i>Croton megalobotrys</i> , <i>Vitex doniana</i>	Raízes e casca	Extrato de metanol Extrato de diclorometano	<i>In vitro</i>	(A1)	(Tietjen et al., 2016) ³⁴
<i>Daphne gnidium</i>	Ramos, folhas, flores e raízes	Extrato de acetato de etila Extrato de diclorometano Extrato de acetona	<i>In vitro</i>	(A1)	(Sanna et al., 2015) ³⁵
<i>Excoecaria acerifolia</i>	Caule	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Huang et al., 2014) ³⁶
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Raízes	Extrato aquoso Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Ohno et al., 2014) ³⁷
<i>Helichrysum populifolium</i>	Partes aéreas	Extrato de metanol e água	<i>In vitro</i>	(A1)	(Heyman et al., 2015) ³⁸
<i>Justicia gendarussa</i>	Folhas e raízes	Extrato de metanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Zhang et al., 2017b) ³⁹
<i>Litsea balansae</i> , <i>Litsea lancifolia</i> , <i>Litsea monopetala</i> .	Folhas e galhos	Extrato de hexano	<i>In vitro</i>	(A1)	(Guan et al., 2016) ⁴⁰
<i>Marsdenia tenacissima</i>	Raízes	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Pang et al., 2017) ⁴¹
<i>Maytenus spinosa</i>	Folhas	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Gutierrez-Nicolas et al., 2014) ⁴²
<i>Smilax china</i>	Bulbo	Extrato de etanol, clorofórmio, acetato de etila e butanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Wang et al., 2014) ⁴³
<i>Stillingia lineata</i>	Folhas	Extrato de acetato de	<i>In vitro</i>	(A1)	(Olivon et al.,

Planta	Parte da Planta	Tipo de extrato	Teste	Atividade	Autor/Ano
		etila			2015) ⁴⁴
<i>Swertia bimaculata</i>	Planta inteira	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Dong et al., 2017) ⁴⁵
<i>Toddalia asiatica</i>	-	-	<i>In vitro</i>	(A1)	(Priya et al., 2015) ⁴⁶
<i>Ypsilandra tibetica</i>	Plata inteira	Extrato de etanol	<i>In vitro</i>	(A1)	(Xie et al., 2013) ⁴⁷

(PT)=Protease; (IN)=Integrase; (RT)=Trascriptase Reversa; (A1)=Anti-HIV-1; (AP)=Atividade Promissora.
*DMSO: Dimetilsulfóxido.

A replicação do HIV é conduzida por diferentes mecanismos moleculares, sendo três enzimas virais importantes neste processo: transcriptase reversa (RT), protease (PR) e integrase (IN). A enzima PR é responsável pelo processamento das poliproteínas gag e gag-pol, levando à formação das proteínas estruturais e funcionais responsáveis pela formação da estrutura de uma nova partícula do vírus.⁴⁸ A PR do HIV pertence à família das aspartil proteases, ou seja, possuem dois grupos β -carboxi aspartil no sítio ativo, que são responsáveis por catalisar a hidrólise das ligações peptídicas. Substâncias químicas que mimetizam este intermediário tetraédrico impedem a hidrólise do substrato e, conseqüentemente, o ciclo do vírus HIV é interrompido.⁴⁹ Estudos *in vitro* mostram que são estruturas alvo de medicamentos antiretrovirais e subprodutos oriundos de extratos de ervas como da *Sceletium tortuosum* que parece ter atividade anti-HIV-1 RT/IN, *Plectranthus barbatu* como anti-HIV-1 RT/ PR e *Hoodia gordonii* pela possível atividade anti-HIV-1 RT/ PR.⁽⁶⁻⁸⁾

A enzima IN do HIV é essencial para a replicação viral, sendo responsável por inserir o DNA pró-viral no cromossomo do hospedeiro e por catalisar a incorporação deste DNA ao genoma da célula infectada. Esta enzima é um importante alvo para a pesquisa e desenvolvimento de novos antirretrovirais, possuindo a vantagem de não apresentar qualquer homólogo celular, possibilitando o desenvolvimento de fármacos com menor índice de efeitos colaterais.⁵⁰ A IN catalisa a inserção covalente do DNA viral produzido por transcrição reversa do RNA nos cromossomos das células infectadas, e por essa função fundamental na replicação do vírus HIV-1, torna-se um alvo para desenvolver novos compostos ativos como foi verificado por Hazuda, Iwamoto e Wenning (2009).⁵¹ *Pometia pinnata* e *Mimusops elengi* L. forneceram compostos altamente reativos que indicam atividade anti-HIV-1 IN.^(11,12) *Boerhavia erecta* L. apresentou atividade anti-HIV-1 IN baixa, talvez pelas modulações realizadas nos compostos com finalidade anti-maláricas.⁹

Para chegar a resultados como os citados acima, às vezes, testes de modulação molecular são necessários, de modo que o Doking Molecular foi fundamental para se chegar

aos derivados da *Caesalpinia sappan* L: Sappanchalcone e Protosappanin A, inibidores do HIV-1 IN.¹⁰

Uma vez ocorrida à fusão, a parte interior do vírus, composta pelo RNA e algumas enzimas importantes é absorvida pela célula humana. Em seguida, a enzima viral RT recodifica o material genético do HIV, convertendo-o de RNA para DNA. Os inibidores nucleosídeos necessitam ser transformados em seus metabólitos para inibir a RT do HIV e, conseqüentemente, impedir a formação do DNA viral. Esta transformação ocorre por ação de enzimas que trifosforilam estes análogos.⁴⁸ As atividades da RT estão localizadas em dois domínios proteicos separados: nos domínios da polimerase e ARNase H. Estes domínios foram alvos de experimentos para avaliar a efetividade dos extratos de *Brasenia schreberi* e *Petasites japonicus*, que mostraram uma provável atividade Anti-HIV-1 RT.¹³

Muitas moléculas não apresentam atividade devido à dificuldade de serem monofosforiladas. Com o intuito de contornar este problema, vários análogos nucleotídeos podem ser obtidos e, posteriormente, sintetizados a fim de impedir a transcrição do RNA em DNA e, portanto, impedir a replicação viral.⁴⁸ A Sparstolonin B (SsnB) é um novo composto natural derivado da *Spaganium stoloniferum*, que também atua em região específica da estrutura viral suprimindo a transcrição através da região TAR e se associada com outros antivirais, é possível que SsnB possa se tornar uma nova classe de anti-HIV.¹⁹

Quando as concentrações de anti-retrovirais caem abaixo da necessária para inibir a replicação viral, há potencial para mutações virais que levam à seleção de cepas resistentes, resultando em uma perda de eficácia desse anti-retroviral como foi verificado por Dunetz, Magano e Weisenburger (2016).⁵² As espécies de planta *Psychotria ipecacuanha* e *Schisandra chinensis* apontaram fortes indícios de podem que ser o caminho para desenvolver novos fármacos anti-HIV-1 RT, pois também conseguiram anular strips de HIV-1 NRTIs resistentes.^(16,18)

Alguns melhoramentos em nível molecular podem surtir influência positiva sob a efetividade de certo composto. Com a glicolização da mircetina advinda da *Marcetia taxifolia*, através do estudo de Doking foi possível sugerir a ação Anti-HIV1 RT desta molécula pelo fato da glicolização da mircetina ter facilitado a internalização do flavonoide na célula melhorando seu potencial de ação.²⁰

Outras atividades anti-HIV-1 foram relatos através de um bioensaio do extrato de metanol feito com as hastes e cascas da *Justicia gendarussa* (*Acanthaceae*) e foi possível isolar dois novos glicosídeos de arilnaftalidina lignana (Justiprucumins A e B) que demonstraram potente atividade inibitória contra o NRTI-isolante resistente (HIV-11617-1) do

análogo (Zidovudina), bem como o NNRTI-isolante resistente (HIV-1N119) do análogo (Nevaripina) para HIV-1.²³ Desta forma confirmando os achados que evidenciou a atividade da *Justicia gendarussa* como planta promissora Anti-HIV-1.³⁹

A Viral Protein R (Vpr) desempenha funções importantes como a transativação de vários promotores virais, tornando-se alvo promissor para desenvolver novas drogas de combate ao HIV.⁵³ A *Kaempferia pulchra* demonstra ter uma potente atividade anti-HIV especificamente neste complexo de proteínas do HIV-1.²⁴

Duas Lactonas de Sesquiterpeno (STLs) foram isolada a partir de *Calocephalus brownii* e foi possível atribuir a atividade anti HIV-1 destes compostos à capacidade de inibirem o fator de transcrição NF-kB (Fator Nuclear Kappa B) provavelmente por alquilação de cisteína 38 no domínio de ligação ao DNA da subunidade p65.²¹ Há descrição que a Procyanidin trimer C1, derivado da *Theobroma cacao*, também atua sobre NF-kB, porém desta vez ativando a estrutura em comum para que possa reativar HIV-1 latente, ou seja, são plantas de espécie diferentes mas que podem inibir o HIV-1 por mecanismos opostos atuando no mesmo nível celular.²⁶

Euphorbia kansui ativa as células T CD4+ globais melhorando a resposta imune e conseguindo reativar o HIV latente, e quando usado em combinação com um agente de reversão de latência (uma Histona) a dose efetiva de *Euphorbia kansui* é reduzida, o que sugere a sua aplicação como uma estratégia de combinação para reativar o HIV latente, limitando a toxicidade.²² Neste contexto, abre-se um leque de possibilidades de associações entre possíveis fitofármacos e antirretrovirais, pois há evidências de que o composto de ervas *SH Fórmula* conseguiu aumentar a atividade anti-HIV do Atazanovir (ATV) *in vitro*, e que o composto fitoterápico não interferiu no metabolismo do ATV em ratos.²⁸

Uma das formas de se inibir a entrada do vírus HIV-1 na célula é descrito em um experimento utilizando o extrato etanólico do *Thymulus L.*, e apontou a diminuição da densidade do receptor CD4 que é necessária para a infecção do HIV-1.²⁶ Neste sentido o EPs®7630, um fitoterápico do extrato de *Pelargonium sidoides* foi analisado e mostrou que, dentre outras funções, pode bloquear a ligação de partículas de HIV-1 às células alvo, protegendo-as da entrada de vírus devido ação concertada de uma combinação única de ingredientes antivirais polifenólicos.²⁵

A atividade anti-HIV desconhecida das plantas medicinais foi relatada em 19 dos artigos selecionados. Foram realizados testes para extração, caracterização, citotoxicidade, atividade antiviral e, em algumas situações, modelagem molecular (Doking Molecular). Apesar de apresentarem atividade Anti-HIV-1 positivas, não foi especificado por qual

mecanismo ou quais compostos em específico são responsáveis por essa atividade. Resultados eficazes anti-HIV-1 são, supostamente atribuídas, baseadas em estudos anteriores que tem relação com os desfechos encontrados.

Conclusão

A presente revisão sistemática evidenciou 42 estudos que relatam a atividade promissora anti-HIV de 51 espécies de plantas diferentes submetidas à teste *in vitro*, seja por via de inibição da protease, da integrase e da transcriptase reversa ou ainda por mecanismo de ação ainda não bem definidos. Desta forma esta revisão pode ser de grande valia para encorajar estudos *in vivo*, bem como testes clínicos a fim de comprovar os meios pelos quais estas plantas medicinais podem vir a serem fonte de novos precursores de medicamentos no combate ao vírus da imunodeficiência humana.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Agradecimentos

O grupo agradece a Universidade Federal do Tocantins e ao CNPq pelas bolsas concedidas.

Referências

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. [cited 2017 Dec 15]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
2. Fusuma EE [UNIFESP]. Avaliação clonal das vias mutacionais do HIV-1 para resistência aos antirretrovirais. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 2009 [cited 2017 Dec 15]; Available from: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/39358>
3. Tratamento para o HIV | Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids das Hepatites Virais [Internet]. [cited 2017 Dec 15]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>
4. Rezende FM, Rosado F, Moreira FA, Carvalho WRS. Vias de síntese de metabólitos secundários em plantas. In: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, editor. VI Botânica no Inverno 2016. São Paulo; 2016. p. 223p.
5. Naithani, R; Huma, L; Holland, L; Shukla, D; McCormick, D; Mehta, R; Moriarty, R. Antiviral activity of phytochemicals: a comprehensive review. Mini reviews in medicinal chemistry, v. 8, n. 11, p. 1106–33, 2008.
6. Kapewangolo P, Knott M, Shithigona REK, Uusiku SL, Kandawa-Schulz M. In vitro anti-HIV and antioxidant activity of *Hoodia gordonii* (*Apocynaceae*), a commercial plant product. BMC Complement Altern Med. 2016 Oct;16.

7. Kapewangolo P, Hussein AA, Meyer D. Inhibition of HIV-1 enzymes, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Plectranthus barbatus*. J Ethnopharmacol. 2013;149(1):184–90.
8. Kapewangolo P, Tawha T, Nawinda T, Knott M, Hans R. *Sceletium tortuosum* demonstrates in vitro anti-HIV and free radical scavenging activity. SOUTH AFRICAN J Bot. 2016 Sep;106:140–3.
9. Nugraha AS, Hilou A, Vandegraaff N, Rhodes DI, Haritakun R, Keller PA. Bioactive glycosides from the African medicinal plant *Boerhavia erecta* L. Nat Prod Res [Internet]. 2015 Oct 18;29(20):1954–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2015.1013470>
10. Tewtrakul S, Chaniad P, Pianwanit S, Karalai C, Ponglimanont C, Yodsoue O. Anti-HIV-1 Integrase Activity and Molecular Docking Study of Compounds from *Caesalpinia sappan* L. Phyther Res. 2015 May;29(5):724–9.
11. Suedee A, Tewtrakul S, Panichayupakaranant P. Anti-HIV-1 integrase activity of *Mimusops elengi* leaf extracts. Pharm Biol. 2014 Jan;52(1):58–61.
12. Suedee A, Tewtrakul S, Panichayupakaranant P. Anti-HIV-1 integrase compound from *Pometia pinnata* leaves. Pharm Biol. 2013 Oct;51(10):1256–61.
13. Hisayoshi T, Shinomura M, Yokokawa K, Kuze I, Konishi A, Kawaji K, et al. Inhibition of the DNA polymerase and RNase H activities of HIV-1 reverse transcriptase and HIV-1 replication by *Brasenia schreberi* (Junsai) and *Petasites japonicus* (Fuki) components. J Nat Med. 2015 Jul;69(3):432–40.
14. Ravanelli N, Santos KP, Motta LB, Lago JHG, Furlan CM. Alkaloids from *Croton echinocarpus* Baill.: Anti-HIV potential. SOUTH AFRICAN J Bot. 2016 Jan;102:153–6.
15. Sigidi MT, Traore AN, Boukandou MM, Tshisikhawe MP, Ntuli SS, Potgieter N. Anti-HIV, pro-inflammatory and cytotoxicity properties of selected Vendaplants. INDIAN J Tradit Knowl. 2017 Oct;16(4):545–52.
16. Chaves Valadão A, Abreu C, Dias J, Arantes P, Verli H, Tanuri A, et al. Natural Plant Alkaloid (Emetine) Inhibits HIV-1 Replication by Interfering with Reverse Transcriptase Activity. Molecules [Internet]. 2015 Jun 22;20(6):11474–89. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/20/6/11474/>
17. Esposito F, Carli I, Del Vecchio C, Xu L, Corona A, Grandi N, et al. Sennoside A, derived from the traditional chinese medicine plant *Rheum* L., is a new dual HIV-1 inhibitor effective on HIV-1 replication. Phytomedicine [Internet]. 2016 Nov;23(12):1383–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711316301441>
18. Xu L, Grandi N, Del Vecchio C, Mandas D, Corona A, Piano D, et al. From the traditional Chinese medicine plant *Schisandra chinensis* new scaffolds effective on HIV-1 reverse transcriptase resistant to non-nucleoside inhibitors. J Microbiol. 2015;53(4):288–93.
19. Deng X, Zhang Y, Jiang F, Chen R, Peng P, Wen B, et al. The Chinese herb-derived Sparstolonin B suppresses HIV-1 transcription. Virol J [Internet]. 2015 Jul;12(1):108. Available from: <http://www.virologyj.com/content/12/1/108>
20. Ortega JT, Suarez AI, Serrano ML, Baptista J, Pujol FH, Rangel HR. The role of the glycosyl moiety of myricetin derivatives in anti-HIV-1 activity *in vitro*. AIDS Res Ther. 2017 Oct;14.
21. Mohammed MMD, Christensen LP, Colla PL. Isolation and anti-HIV-1 activity of a new

- sesquiterpene lactone from *Calocephalus brownii* F. Muell. Nat Prod Res. 2014 Feb;28(4):221–9.
22. Cary DC, Fujinaga K, Peterlin BM. Euphorbia Kansui Reactivates Latent HIV. PLoS One. 2016 Dec;11(12).
 23. Zhang H-J, Rumschlag-Booms E, Guan Y-F, Liu K-L, Wang D-Y, Li W-F, et al. Anti-HIV diphyllin glycosides from *Justicia gendarussa*. Phytochemistry. 2017 Apr;136:94–100.
 24. Win NN, Ito T, Matsui T, Aimaiti S, Kodama T, Ngwe H, et al. Isopimarane diterpenoids from *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar and their Vpr inhibitory activity. Bioorg Med Chem Lett. 2016 Apr;26(7):1789–93.
 25. Helfer M, Koppensteiner H, Schneider M, Rebensburg S, Forcisi S, Mueller C, et al. The Root Extract of the Medicinal Plant *Pelargonium sidoides* Is a Potent HIV-1 Attachment Inhibitor. PLoS One. 2014 Jan;9(1).
 26. Hori T, Barnor J, Nguyen Huu T, Morinaga O, Hamano A, Ndzinu J, et al. Procyanidin trimer C1 derived from *Theobroma cacao* reactivates latent human immunodeficiency virus type 1 provirus. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2015 Apr;459(2):288–93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X15003423>
 27. Farsani MS, Behbahani M, Isfahani HZ. The Effect of Root, Shoot and Seed Extracts of The Iranian *Thymus* L.(Family: *Lamiaceae*) Species on HIV-1 Replication and CD4 Expression. CELL J. 2016 Nov;18(2).
 28. Cheng B-H, Zhou X, Wang Y, Chan JY-W, Lin H-Q, Or PMY, et al. Herb-drug interaction between an anti-HIV Chinese herbal SH formula and datazanavir *in vitro* and *in vivo*. J Ethnopharmacol. 2015 Mar;162:369–76.
 29. David P-E, Luis Benjamin S-G, Alma Delia E-AE, Martha Patricia N-H, Mariadel Carmen V-M. HIV-1 infection inhibition by neem (*Azadirachta indica* A. Juss.) leaf extracts and Azadirachtin. INDIAN J Tradit Knowl. 2017 Jul;16(3):437–41.
 30. Ngwira KJ, Maharaj VJ, Mgani QA. In vitro antiplasmodial and HIV-1 neutralization activities of root and leaf extracts from *Berberis holstii*. J Herb Med. 2015 Mar;5(1):30–5.
 31. Mthethwa NS, Oyedeji BAO, Obi LC, Aiyegoro OA. Anti-staphylococcal, anti-HIV and cytotoxicity studies of four South African medicinal plants and isolation of bioactive compounds from *Cassine transvaalensis* (Burt. Davy) codd. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2014 Dec;14(1):512. Available from: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-14-512>
 32. Kumari A, Baskaran P, Van Staden J. Enhanced HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitory and Antibacterial Properties in Callus of *Catha edulis* Forsk. Phyther Res. 2015 Jun;29(6):840–3.
 33. Rebensburg S, Helfer M, Schneider M, Koppensteiner H, Eberle J, Schindler M, et al. Potent in vitro antiviral activity of *Cistus incanus* extract against HIV and Filoviruses targets viral envelope proteins. Sci Rep. 2016 Feb;6.
 34. Tietjen I, Gatonye T, Ngwenya BN, Namushe A, Simonambanga S, Muzila M, et al. *Croton megalobotrys* Mull Arg. and *Vitex doniana* (Sweet): Traditional medicinal plants in a three-step treatment regimen that inhibit in vitro replication of HIV-1. J Ethnopharmacol. 2016 Sep;191:331–40.
 35. Sanna G, Farci P, Busonera B, Murgia G, La Colla P, Giliberti G. Antiviral properties from plants of the Mediterranean flora. Nat Prod Res. 2015 Nov;29(22):2065–70.

36. Huang S-Z, Zhang X, Ma Q-Y, Peng H, Zheng Y-T, Hu J-M, et al. Anti-HIV-1 tigliane diterpenoids from *Excoecaria acertifolia* Didr. *Fitoterapia* [Internet]. 2014 Jun;95:34–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X1400063X>
37. Ohno H, Miyoshi S, Araho D, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, et al. Efficient Utilization of Licorice Root by Alkaline Extraction. *In Vivo* (Brooklyn). 2014 Sep;28(5):785–94.
38. Heyman HM, Senejoux F, Seibert I, Klimkait T, Maharaj VJ, Meyer JJM. Identification of anti-HIV active dicaffeoylquinic- and tricaffeoylquinic acids in *Helichrysum populifolium* by NMR-based metabolomic guided fractionation. *Fitoterapia*. 2015 Jun;103:155–64.
39. Zhang H-J, Rumschlag-Booms E, Guan Y-F, Wang D-Y, Liu K-L, Li W-F, et al. Potent Inhibitor of Drug-Resistant HIV-1 Strains Identified from the Medicinal Plant *Justicia gendarussa*. *J Nat Prod* [Internet]. 2017 Jun 23;80(6):1798–807. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613071>
40. Guan Y, Wang D, Tan GT, Hung N Van, Cuong NM, Pezzuto JM, et al. *Litsea* Species as Potential Antiviral Plant Sources. *Am J Chin Med*. 2016 Apr;44(2):275–90.
41. Pang X, Kang L-P, Fang X-M, Yu H-S, Han L-F, Zhao Y, et al. C21 steroid derivatives from the Dai herbal medicine Dai-Bai-Jie, the dried roots of *Marsdenia tenacissima*, and their screening for anti-HIV activity. *J Nat Med*. 2017 Sep;
42. Gutierrez-Nicolas F, Oberti JC, Ravelo AG, Estevez-Braun A. beta-Agarofurans and Sesquiterpene Pyridine Alkaloids from *Maytenus spinosa*. *J Nat Prod*. 2014 Aug;77(8):1853–63.
43. Wang W-X, Qian J-Y, Wang X-J, Jiang A-P, Jia A-Q. Anti-HIV-1 activities of extracts and phenolics from *Smilax china* L. *Pak J Pharm Sci*. 2014 Jan;27(1):147–51.
44. Olivon F, Palenzuela H, Girard-Valenciennes E, Neyts J, Pannecouque C, Roussi F, et al. Antiviral Activity of Flexibilane and Tiglyane Diterpenoids from *Stillingia lineata*. *J Nat Prod*. 2015 May;78(5):1119–28.
45. Dong M, Quan L-Q, Dai W-F, Yan S-L, Chen C-H, Chen X-Q, et al. Anti-inflammatory and Anti-HIV Compounds from *Swertia bimaculata*. *Planta Med*. 2017 Jun;
46. Priya R, Sumitha R, Doss CgP, Rajasekaran C, Babu S, Seenivasan R, et al. Molecular docking and molecular dynamics to identify a novel human immunodeficiency virus inhibitor from alkaloids of *Toddalia asiatica*. *Pharmacogn Mag* [Internet]. 2015 Oct;11(44):414. Available from: <http://www.phcog.com/text.asp?2015/11/44/414/168947>
47. Xie B-B, Chen C-X, Guo Y-H, Li Y-Y, Liu Y-J, Ni W, et al. New 23-spirocholestane derivatives from *Ypsilandra thibetica*. *Planta Med*. 2013 Aug;79(12):1063–7.
48. Cunico W, Gomes CRB, Vellasco Junior WT. HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Quim Nova* [Internet]. 2008;31(8):2111–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000800035&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
49. Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2007 Dec;6(12):959–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932493>
50. Melo EB de, Bruni AT, Ferreira MMC. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. *Quim Nova* [Internet]. 2006 Jun;29(3):555–62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000300026&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

51. Hazuda D, Iwamoto M, Wenning L. Emerging Pharmacology: Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Integration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2009;49(1):377–94. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145553>
52. Dunetz JR, Magano J, Weisenburger GA. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org Process Res Dev*. 2016 Feb;20(2):140–77.
53. Stewart SA, Poon B, Song JY, Chen IS. Human immunodeficiency virus type 1 vpr induces apoptosis through caspase activation. *J Virol* [Internet]. American Society for Microbiology; 2000 Apr 1 [cited 2017 Nov 7];74(7):3105–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708425>

ANEXO I

(Comprovante de Submissão)

22/03/2018 E-mail de Universidade Federal do Tocantins - Successfully received: submission Medicinal plants with potential action against the ...



Gustavo Silva Bezerra <gustavosb@mail.uft.edu.br>

Successfully received: submission Medicinal plants with potential action against the human immunodeficiency virus: a systematic review for Brazilian Journal of Infectious Diseases

Brazilian Journal of Infectious Diseases <Evisesupport@elsevier.com>
Responder a: bjid@elsevier.com
Para: gustavosb@uft.edu.br

22 de março de 2018 12:24

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: BJID_2018_174

Title: Medicinal plants with potential action against the human immunodeficiency virus: a systematic review
Journal: Brazilian Journal of Infectious Diseases

Dear Mr. Bezerra,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Brazilian Journal of Infectious Diseases .
Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=BJID and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Brazilian Journal of Infectious Diseases

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2018 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.