

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Maria Eduarda Mendes da Silva

PRINCIPIOS ATIVOS DE ESPONJAS DO MAR NO TRATAMENTO DA INFECCÃO POR
HIV

Rio de Janeiro

2024

Maria Eduarda Mendes da Silva

PRINCIPIOS ATIVOS DE ESPONJAS DO MAR NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR HIV

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientador(a): Daniel Santos Souza

Rio de Janeiro

2024

PRINCIPIOS ATIVOS DE ESPONJAS DO MAR NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR
HIV

Monografia apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia .

Aprovado em 21/11/2024

BANCA EXAMINADORA

Daniel Sousa
Orientador
EPSJV/FIOCRUZ

Simone Ribeiro
EPSJV/FIOCRUZ

Flávio Paixão
EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2024

Dedico esse trabalho a Minha avó

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero expressar minha mais profunda gratidão à minha mãe, pelo apoio incondicional e pelo incentivo constante que me permitiram continuar e concluir este projeto. Agradeço por acreditar em mim, por segurar minha mão nos momentos mais difíceis e por nunca me deixar desistir.

Agradeço também à minha família, que sempre esteve ao meu lado, oferecendo força, confiança e acreditando no meu potencial.

Manifesto minha gratidão à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional e pelas oportunidades que contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao meu orientador, agradeço pela paciência, pelo compartilhamento de ideias e pelo suporte ao longo de todo o projeto. Sua orientação foi essencial para o sucesso desta jornada.

Às amigas que a Escola Politécnica me proporcionou, deixo meu sincero agradecimento. Vocês foram companheiras leais, sempre prontas a me ajudar e a estender a mão quando precisei.

Por fim, agradeço à Dona dos meus caminhos, pela força espiritual, pelo apoio constante e por cada empurrão que me manteve no caminho certo, mesmo quando as dificuldades surgiam.

A todos vocês, minha eterna gratidão.

RESUMO

Há evidências científicas significativas que indicam que a esponja do mar, um organismo marinho fascinante, possui potenciais princípios ativos que podem ser utilizados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A importância da esponja do mar no desenvolvimento de possíveis medicamentos contra o HIV está relacionada à disponibilidade desses organismos no ambiente marinho, sua facilidade de reprodução e a urgência em encontrar tratamentos mais eficazes para a saúde pública. O estudo dos princípios ativos das esponjas do mar representa uma abordagem inovadora e promissora que pode contribuir significativamente para o combate ao HIV e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essa doença. O objetivo principal deste projeto de pesquisa foi compreender quais são os princípios ativos presentes nas esponjas do mar que podem ser utilizados no tratamento do HIV. Para alcançar esse objetivo, a metodologia proposta baseou-se em uma abordagem qualitativa, utilizando estratégias de pesquisa, como a revisão da literatura por meio da busca em bases de dados científicas especializadas.

Palavras-chave: Fármacos, terapias antivirais e esponja do mar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
1.1. OBJETIVOS	10
1.1.1. OBJETIVO GERAL	10
1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
2. METODOLOGIA	11
3. CAPÍTULO 1: HIV	12
3.1. Estrutura e características gerais	
3.2. Ciclo de Replicação do Vírus	
4. CAPÍTULO 2: AIDS	16
4.1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	
4.2. Características da AIDS	
4.3. Epidemiologia	
4.4. Tratamentos	
5. CAPÍTULO 3: PORÍFERAS	22
5.1. Esponja do Mar	
5.2. Estrutura básica de Poríferas	
5.3. Alimentação e Respiração	
5.4. Reprodução	
5.5. Medicamentos extraídos de Poríferas	
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
7. REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

O HIV, vírus da imunodeficiência humana, é considerado uma das maiores preocupações para a saúde pública globalmente, segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS, 2021), até 2021, 38,4 milhões de pessoas no mundo vivem com HIV.

O HIV é um retrovírus que impacta o sistema imunológico humano, causando uma desregulação que prejudica a habilidade de defesa do corpo. Ele ataca especificamente os linfócitos T CD4+, resultando na supressão do sistema imunológico e deixando o indivíduo mais suscetível a infecções oportunistas. O vírus utiliza uma enzima chamada transcriptase reversa para se replicar dentro das células e altera seu material genético, favorecendo assim sua multiplicação. Em casos mais graves, a infecção pelo HIV pode progredir para a AIDS, síndrome caracterizada pela deficiência imunológica adquirida, na qual o sistema imunológico não consegue combater adequadamente infecções ou complicações (LAZZAROTO; DERESZ; SPRINZ, 2010; SOMARRIBA et al., 2010; ALQUÉZAR; SALLES; CHAMONE, 2005).

Apesar dos avanços nos métodos de prevenção e tratamento, ainda não existe uma cura definitiva para essa doença. Diante dessa realidade, a busca por novos tratamentos e medicamentos se torna de extrema importância. Nesse contexto, a esponja do mar é uma fonte promissora de princípios ativos antivirais. Independentemente de não existir uma cura para o HIV, os tratamentos antivirais disponíveis atualmente podem aumentar a expectativa de vida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa em fontes naturais, como a esponja do mar, é uma área de grande interesse, pois ela contém uma variedade de compostos bioativos que demonstraram ter potencial antiviral contra o HIV. Esses estudos visam desenvolver novos medicamentos e terapias que possam combater efetivamente os princípios ativos do HIV e oferecer melhores opções de tratamento para as pessoas afetadas pela doença (produtos inibidores da transcriptase reversa do vírus HIV).

A extração dos produtos naturais tem desempenhado um papel crucial em inúmeras áreas da química, impulsionando avanços significativos, especialmente no desenvolvimento de novos medicamentos. Ao manipular moléculas presentes em seres vivos, os cientistas exploram uma fonte inesgotável de compostos com notável atividade antiviral, provenientes dos reinos terrestres e marinhos. Esta riqueza não apenas se baseia na vasta

quantidade de espécies encontradas, mas também na diversidade de metabolismos sintetizados (CHE,1991; HUDSON; TOWERS, 1999; HARVEY, 1999; ABAD et al., 2000).

O ambiente marinho é um vasto reservatório de vida, abrigando 34 dos 36 filos terrestres, contendo mais de 300.000 espécies, desde esponjas a algas, peixes e cianobactérias. As esponjas marinhas, pertencentes ao filo Porífera, destacam-se na indústria farmacêutica, representando um grupo essencial na transição entre organismos unicelulares e pluricelulares (MIERZWA et al., 1994; BERNAN; GREENSTEIN; MAIESD, 1997; ALONSO et al., 2003; BLUNT et al., 2004).

Esses poríferos, animais invertebrados aquáticos, fixam-se em substratos, e são caracterizados pela presença de poros em seus corpos. Exibindo uma ampla diversidade em formas, tamanhos e cores, os poríferos adotam padrões corporais como vaso, tubo ou barril. Como filtradores, alimentam-se de partículas suspensas na água, protozoários e algas unicelulares. Sua reprodução pode ocorrer tanto de forma assexuada quanto sexuada (STORER et al., 1991).

As esponjas marinhas são reconhecidas como fontes importantes de moléculas com propriedades farmacológicas potenciais, sendo investigadas para tratamentos de doenças como câncer, AIDS e leucemia. (SARIN et al., 1987; HIRSCH et al., 1991).

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo geral

Estudar os principais princípios ativos antivirais extraídos de esponjas do mar usados no tratamento da infecção por HIV.

1.1.2. Objetivos específicos

- 1) Descrever o que é o HIV/AIDS e seus principais tratamentos.
- 2) Apresentar as principais características das esponjas marinhas.
- 3) Estudar a diversidade de fármacos extraídos de esponjas do mar principalmente para medicamentos antivirais para o tratamento da infecção por HIV.

2. METODOLOGIA

Este projeto foi baseado em um método qualitativo, utilizando revisões bibliográficas de artigos, teses, revistas científicas e monografias encontradas em sites e bancos de dados acadêmicos confiáveis, como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. O objetivo principal foi o potencial das esponjas marinhas como fonte de compostos com atividade antiviral para o tratamento do HIV/AIDS. Para alcançar esse objetivo, foram utilizados descritores relacionados à indústria farmacêutica, esponjas marinhas, tratamento, HIV e AIDS para buscar informações relevantes. A análise dos dados consistiram em identificar estudos que abordem os compostos encontrados nas esponjas marinhas, suas propriedades antivirais e os estudos que comprovem sua eficácia no tratamento do HIV/AIDS.

O projeto da monografia foi dividido em quatro capítulos. O primeiro capítulo apresentou as principais características das esponjas marinhas. O segundo capítulo foi estudado a diversidade de fármacos extraídos dessas esponjas, com foco em medicamentos antivirais. O terceiro capítulo descreverá o HIV/AIDS e seus principais tratamentos. E finalmente, o quarto capítulo foi identificado os princípios farmacológicos das esponjas marinhas no tratamento da infecção pelo HIV.

Ao término do projeto, foi elaborada uma conclusão que responderá à pergunta de pesquisa e apresentará as principais contribuições do trabalho para o campo da pesquisa sobre o tratamento do HIV/AIDS utilizando compostos de esponjas marinhas na indústria farmacêutica.

3. HIV

3.1. Estrutura e características gerais

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que impacta o sistema imunológico humano, causando uma disfunção que prejudica a capacidade do organismo de se defender. Classificado como um retrovírus da família Retroviridae e do gênero *Lentivirinae*, o HIV possui um genoma de RNA. Existem dois tipos que afetam os seres humanos: o tipo 1 (HIV-1), que é o mais comum e agressivo, e o tipo 2 (HIV-2), descoberto três anos após o HIV-1. O HIV-2 é predominantemente encontrado na África Ocidental e em algumas regiões da Europa, apresentando menor virulência¹ e taxas de transmissão quando comparado ao HIV-1 (Boyer, 2012).

O vírus possui uma estrutura esférica, com diâmetro entre 100 e 200 nm. Em seu interior, há um capsídeo cilíndrico e uma matriz que contém duas cópias de RNA de fita simples com polaridade positiva, além das enzimas Transcriptase Reversa (TR), Integrase (IN) e Protease (PR), essenciais para sua replicação. O genoma do HIV é formado por três tipos de genes estruturais: gag, env e pol, que são cruciais para a formação da estrutura viral (Sundquist, 2012; Ferreira, 2010)

O envelope viral é composto por uma bicamada lipídica, formada por lipídios como esfingomiélna, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina e colesterol, que são derivados da membrana da célula hospedeira durante a infecção pelo HIV (**figura 1**). Além disso, a membrana contém glicoproteínas gp120 e gp41, que desempenham papéis fundamentais nos processos de adesão e fusão com a célula alvo (Til et al., 2008; Sundquist, 2012).

¹ Virulência é a capacidade de um patógeno, como vírus ou bactérias, de causar doença em um hospedeiro. Refere-se à intensidade do efeito patogênico, que pode incluir a gravidade dos sintomas e a capacidade de se multiplicar e se espalhar dentro do organismo. Patógenos mais virulentos tendem a causar doenças mais graves e têm mais chances de superar as defesas do sistema imunológico do hospedeiro. A virulência pode ser influenciada por fatores genéticos, ambientais e pela resposta imunológica do hospedeiro.

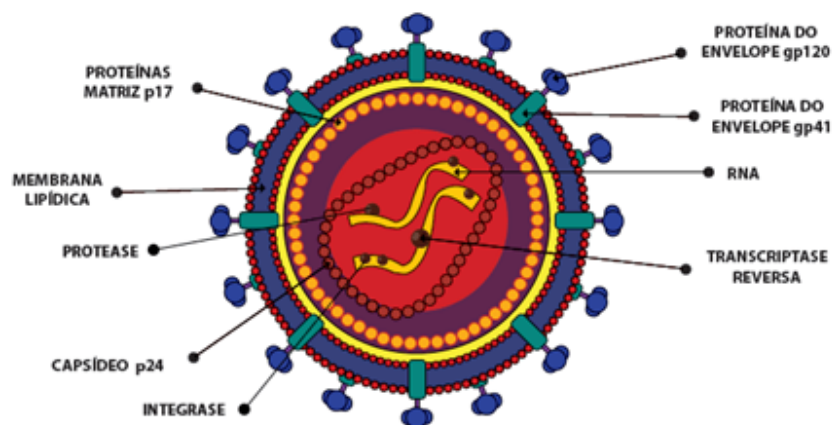


Figura 1 - Estrutura do vírus da AIDS. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Universidade Federal de Santa Catarina (disponível em:xxxxxxxxxxxxxx)

3.2. Ciclo de Replicação do Vírus

O ciclo de replicação do HIV inicia-se com um vírion maduro presente na corrente sanguínea, que possui subdivisões protéicas gp120 e gp41. Essas proteínas se ligam aos linfócitos T CD4. A interação da gp120 com o linfócito CD4 provoca mudanças conformacionais na proteína, permitindo que ela se conecte aos correceptores CCR5 e CXCR4, que estão localizados em linfócitos T, macrófagos e células dendríticas (Lazzarotto, 2010).

Essas interações causam alterações na gp41, que expõe um peptídeo de fusão, facilitando a entrada do vírus na célula hospedeira e promovendo a fusão do envelope viral com a membrana celular. Uma vez dentro do citoplasma, o vírus passa pelo desnudamento, liberando o capsídeo viral. Neste ambiente, o genoma viral é liberado, acompanhado pelas enzimas Transcriptase Reversa (TR), Integrase (IN) e Protease (PR), que se ativam e iniciam o processo de replicação (Cunico, 2008; Younai, 2013).

A replicação se inicia com a ação da enzima TR, que realiza a transcrição² reversa do RNA viral em DNA viral, resultando em uma molécula híbrida de RNA/DNA. A Ribonuclease H (RNaseH) degrada a fita de RNA dessa molécula híbrida. Com a formação da dupla fita de DNA, o DNA pró-viral se associa a proteínas virais e é transportado para o

² A transcrição reversa é um processo que permite a formação de DNA a partir de RNA, e é realizado por alguns tipos de vírus, como o HIV e o vírus da hepatite B

núcleo, onde a enzima IN insere o DNA viral no DNA da célula hospedeira (Cunico, 2008; Younai, 2013).

Na fase tardia do ciclo, o pró-vírus é ativado no núcleo e o DNA viral é transcrito em RNA mensageiro (mRNA). Durante essa transcrição, são gerados dois tipos de RNA: um RNA genômico, que contribuirá para a formação do vírus maduro, e um RNA transcrito, que será processado para gerar poliproteínas virais por meio de splicing. O RNA transcrito é, então, transportado para o citoplasma, onde ocorre a tradução (Freed, 1995; Cunico, 2008; Younai, 2013).

O processo de tradução começa com a codificação das proteínas virais. No citoplasma, a enzima protease cliva as proteínas virais em subunidades, essenciais para a formação de novas partículas virais (Cunico, 2008; Younai, 2013).

Em seguida, ocorre a montagem de um complexo de nucleoproteínas, resultante do excesso de RNA transcrito, levando à formação de um nucleocapsídeo envolto por uma membrana plasmática derivada da célula hospedeira. Posteriormente, ocorre o brotamento e a liberação do vírus por gemulação. A nova partícula de HIV deixa a célula hospedeira, o que resulta na morte da célula, que é reconhecida como invasora pelos linfócitos T CD8+ (**figura 2**). O vírion recém-formado entra na circulação sanguínea, podendo infectar novas células ou permanecer no meio extracelular. (Cunico 2008, Lazzarotto 2010)

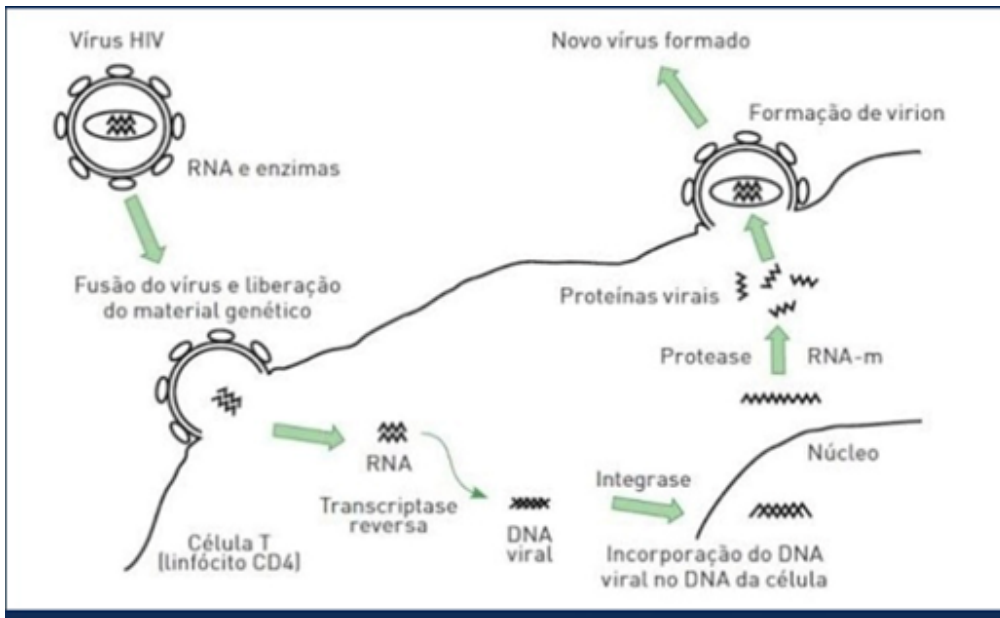


Figura 2 – Ciclo de replicação do HIV (CUNICO, Wilson; GOMES, Claudia R. B.; VELLASCO JUNIOR, Walcimar T. HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos. Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Rio de Janeiro, v. X, n. X, p. X-X, 2008. Disponível em: . Acesso em: 2 dez. 2024)

4. AIDS

4.1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que afeta o sistema imunológico. Os primeiros relatos da AIDS surgiram no início da década de 1980. A origem do vírus ainda é objeto de debate. Existem dois tipos de HIV que afetam os humanos: o tipo 1 (HIV-1) e o tipo 2 (HIV-2). Análises de filogenia molecular indicam que o HIV-1 tem como ancestral o vírus da imunodeficiência simia (SIV, do inglês Simian Immunodeficiency Virus), que infecta chimpanzés da subespécie *Pan troglodytes troglodytes*. Por outro lado, o HIV-2 é derivado de uma cepa do SIV que infecta macacos da espécie Sooty mangabey (SIVsm) (Papadopoulos, 2003; Heeney, 2006; Lee, 2009; Sharp, 2001)

As evidências sobre a origem do HIV sugerem que a transmissão do SIV para humanos ocorreu devido à caça e ao abate de chimpanzés e macacos, resultando na exposição ao sangue desses animais, o que permitiu o transbordamento ecológico que gerou o HIV.(Gao et al., 1999).

O HIV-1 foi isolado e identificado em 1983 pelas equipes lideradas pelo professor Jean Luc Montagnier, do Instituto Pasteur de Paris, e pelo professor Robert Charles Gallo, do Instituto Nacional de Saúde dos EUA. O HIV-2 foi descoberto em 1986 por equipes do Instituto Pasteur e da Universidade de Harvard, que identificaram um vírus semelhante ao HIV-1 na África Central (Montagnier, 2002)

Os primeiros casos da epidemia de AIDS foram relatados no início da década de 1980 nos Estados Unidos, afetando predominantemente um grupo específico de homens homossexuais e usuários de drogas. Naquela época, a doença era considerada rara, com pacientes apresentando comprometimento do sistema imunológico e sintomas como pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*, sarcoma de Kaposi, candidíase e citomegalovirose, governo e as autoridades de saúde, na ocasião, mostraram-se omissos e desinteressados, considerando a AIDS uma enfermidade típica da pobreza, restrita a grupos específicos (Bastos, 1993; Muegge, 2003; Mandell, 2010)

Com o aumento dos casos e das mortes, a população passou a vivenciar um clima de medo, pânico e preconceito em relação à AIDS. Organizações não governamentais pressionaram o governo dos EUA a promover campanhas de conscientização sobre a prevenção da doença, levando à busca por identificar o agente infeccioso e compreender seu mecanismo de ação no organismo humano (Bastos, 1993; Francis, 2012).

Em 1982, foi registrado o primeiro caso de AIDS no Brasil, no estado de São Paulo. Organizações não governamentais, como o Grupo de Apoio e Prevenção à AIDS (Gapa), a Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA), o Grupo Pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de AIDS (Pela Vidda) e o Apoio Religioso Contra AIDS/Instituto de Estudos da Religião (ARCA/ISER), mobilizaram-se para oferecer assistência aos pacientes infectados e divulgar informações sobre prevenção (Bastos, 1993; Pereira, 2011; Ministério da Saúde, 2013)

4.2. Características da AIDS

Quando a infecção pelo vírus HIV ocorre, o sistema imunológico começa a ser comprometido. A primeira fase, conhecida como infecção aguda, corresponde ao período entre a exposição ao vírus e o aparecimento dos primeiros sinais da doença, que varia de 3 a 6 semanas. Em média, o organismo leva cerca de 30 dias após a infecção para produzir anticorpos anti-HIV. Os primeiros sintomas são semelhantes aos de uma gripe, como febre e mal-estar, o que faz com que muitos casos passem despercebidos.

A fase seguinte é caracterizada pela intensa interação entre as células de defesa e as frequentes mutações do vírus. No entanto, essa interação não enfraquece o organismo a ponto de permitir o desenvolvimento de novas doenças, pois os vírus amadurecem e morrem em um equilíbrio. Essa fase, que pode durar muitos anos, é chamada de fase assintomática. Com o tempo, as células de defesa começam a operar com menos eficiência e eventualmente são destruídas, tornando o organismo mais fraco e vulnerável a infecções comuns. (Lazarotto 2010, UNAIDS 2013).

A fase sintomática inicial é marcada pela significativa redução dos linfócitos T CD4, que são glóbulos brancos essenciais do sistema imunológico. Nessa fase, a contagem pode cair para abaixo de 200 unidades por mm³ de sangue, enquanto em adultos saudáveis

esse número varia entre 800 e 1.200 unidades. Os sintomas mais comuns incluem febre, diarreia, sudorese noturna e perda de peso (Santos GC, Nicole AG, Morais AS, Santos AS. (2019).

A diminuição da imunidade permite o surgimento de doenças oportunistas, que tiram proveito da fragilidade do organismo. Assim, chega-se ao estágio mais avançado da doença, a AIDS. Aqueles que atingem essa fase muitas vezes não estão cientes de sua condição ou não seguem o tratamento adequado (SILVA, D. G. et al. Perfil epidemiológico de pacientes internados por HIV/AIDS no Brasil 2021).

As formas de transmissão do HIV ocorrem pelo contato com fluidos corporais infectados com o vírus, através de métodos como a relação sexual, a transmissão vertical (da mãe para o filho através da placenta, durante o parto e pela amamentação) transfusões de sangue, o compartilhamento de agulhas ou seringas contaminadas, e a falta de esterilização de instrumentos cortantes ou perfurantes que estejam contaminados (Borrego 2013).

4.3. Epidemiologia

A epidemia de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) representa um dos maiores desafios para a saúde pública global, devido à sua complexidade, diversidade, magnitude e o impacto significativo que causa na população. Apesar dos esforços conjuntos do Programa das Nações Unidas sobre HIV e AIDS (UNAIDS), que visam mobilizar um compromisso global para erradicar a epidemia de AIDS até 2030, o número de pessoas infectadas pelo vírus continua a aumentar, com novas taxas de detecção sendo registradas (UNAIDS, 2016b; LIMA et al., 2014; VILLELA; BARBOSA, 2015; UNAIDS, 2017;; UNAIDS, 2016b; BRITO; CASTILHOS; SZWARCOWALD, 2000).

Em 2016, o relatório global sobre a epidemia de AIDS revelou 1,8 milhão de novas infecções por HIV em todo o mundo, totalizando 36,7 milhões de pessoas vivendo com o vírus. Na América Latina, foram identificadas 97 mil novas infecções, resultando em um total de 1,8 milhão de infectados na região. Além disso, as mortes associadas à AIDS

somaram 1 milhão no mundo, com 36 mil ocorrências na América Latina (UNAIDS, 2017b).

No Brasil, em 2016, foram reportadas 830 mil pessoas vivendo com HIV, com uma margem de erro que pode elevar esse número para 1,1 milhão. Em relação às novas infecções, os dados mostram um aumento gradual, com 46 mil casos registrados em 2005, 47 mil em 2010 e 48 mil em 2017, resultando em uma incidência atual de 0,24 casos por 1.000 habitantes. As mortes relacionadas à AIDS no país totalizaram 14 mil em 2016 (UNAIDS, 2017b).

De acordo com o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS, entre 1980 e junho de 2017, foram notificados 882.810 casos de AIDS no Brasil. Apesar da estabilização nas taxas de detecção nos últimos 10 anos, o país continua a registrar uma média anual de 41,1 mil casos, classificando-se como a nação com o maior número de pessoas vivendo com HIV ou AIDS na América Latina (PEREIRA et al., 2016; BRASIL, 2017).

4.4. Tratamentos

O início da terapia antirretroviral pode ser um dos momentos mais desafiadores para aqueles que vivem com HIV, pois requer a incorporação de uma nova rotina em seu dia a dia. O uso dos medicamentos pode lembrar constantemente a pessoa de sua situação (TEIXEIRA; PAIVA; SHIMMA, 2000).

Nessas circunstâncias, a terapia antirretroviral desempenha um papel importante ao retardar a progressão da doença, promovendo a supressão viral e auxiliando na recuperação do sistema imunológico. É fundamental que essa informação seja comunicada ao paciente, para que ele reconheça a relevância da adesão correta ao regime terapêutico. Além disso, os benefícios do uso adequado dos antirretrovirais podem ser "invisíveis" para o paciente assintomático, uma vez que o sucesso do tratamento se reflete nas alterações dos indicadores virológico e imunológicos, como a carga viral e a contagem de CD4, e não necessariamente na melhoria do estado geral de saúde. Portanto, é essencial mostrar e explicar os resultados dos exames durante as consultas, permitindo que o paciente compreenda seu progresso, reconheça as vantagens do tratamento e mantenha a motivação para aderir. Contudo, é importante evitar que os exames se tornem o único foco do

acompanhamento, garantindo que sua importância não seja exagerada. (MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids, 2008).

Desde 1996, o Brasil oferece gratuitamente, por meio do Sistema Único de Saúde, o chamado "coquetel antiaids" para todos os que necessitam desse tratamento. De acordo com o Ministério da Saúde, aproximadamente 200 mil pessoas recebem regularmente os medicamentos necessários para o manejo da doença. Atualmente, há 19 medicamentos disponíveis, organizados em cinco categorias: a) Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; b) Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; c) Inibidores de Protease; d) Inibidores de Fusão; e) Inibidores da Integrase (CUNICO; GOMES; VELLASCO JUNIOR, 2008).

Para o tratamento eficaz do HIV, é necessário utilizar pelo menos três antirretrovirais em combinação, sendo que dois desses medicamentos devem pertencer a classes diferentes, podendo ser reunidos em um único comprimido. O tratamento é complexo e requer acompanhamento médico para monitorar como o organismo se adapta, os efeitos colaterais e as possíveis dificuldades que o paciente possa enfrentar para seguir as orientações médicas, ou seja, para aderir ao tratamento. Por essa razão, é essencial manter uma comunicação aberta com os profissionais de saúde, entender todo o protocolo de tratamento e esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir (MAIA; REIS JUNIOR, 2019).

Os fármacos antirretrovirais incluem os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, que atuam como falsos nucleosídeos. Isso ocorre porque a enzima responsável não consegue distinguir entre um nucleosídeo verdadeiro, que está presente naturalmente nas células, e um nucleosídeo falso, resultando na ineficácia da síntese da molécula de DNA. Entre os medicamentos utilizados para esse fim, destacam-se a zidovudina, a didanosina, a lamivudina e a estavudina, entre outros (SARKAR et al., 2018).

Além disso, no que diz respeito ao coquetel de tratamento para o HIV e a AIDS, estão os fármacos inibidores da protease viral e da Transcriptase reversa, que atuam sobre uma enzima responsável pela clivagem das proteínas produzidas pelo DNA viral, em condições específicas, para a formação de novos vírus. A inibição dessa enzima não impede a síntese das proteínas virais, mas compromete sua funcionalidade na formação de novas partículas virais, interrompendo assim o ciclo de replicação. Entre os medicamentos mais

utilizados para esse propósito, destacam-se o saquinavir, o ritonavir, o indinavir e o nelfinavir (LV; CHU; WANG, 2015).

A diversidade de espécies marinhas oferece uma variedade de componentes ativos com propriedade terapêuticas favorável, despertando um grande interesse científico. A busca por tratamentos eficazes e seguros para doenças crônicas impulsiona pesquisas que procuram substâncias potentes, para melhor adaptação dos pacientes. Dentre esses organismos, as esponjas marinhas se destacam como uma das principais fontes de moléculas bioativas de interesse farmacológico. Como invertebrados simples, mas com uma capacidade adaptativa impressionante, as esponjas produzem uma série de compostos químicos que são antivirais.

Nos últimos anos, os avanços na prevenção e tratamento do HIV têm proporcionado ferramentas inovadoras que desafiam não apenas a disseminação do vírus, mas também os preconceitos profundamente enraizados associados às populações mais vulneráveis. Métodos como a PrEP (Profilaxia Pré-Exposição) e a PEP (Profilaxia Pós-Exposição) emergiram como respostas farmacológicas promissoras. A PrEP, conhecida popularmente como Truvada, oferece uma barreira ao vírus quando tomada diariamente, enquanto a PEP é uma solução emergencial para situações de exposição ao HIV. Ambas são oferecidas gratuitamente no Brasil, direcionadas principalmente a grupos prioritários, como homens que fazem sexo com homens, pessoas trans e trabalhadoras(es) do sexo, um reflexo de políticas públicas que buscam mitigar as desigualdades de acesso à saúde.

Entretanto, esses avanços são frequentemente acompanhados por reações sociais conservadoras. Desde a sua introdução, a PrEP enfrentou estigmas relacionados à sexualidade e à moralidade. Nos Estados Unidos, usuários do medicamento foram depreciativamente rotulados, e no Brasil, discursos na mídia perpetuaram preconceitos ao associar a PrEP à irresponsabilidade sexual, particularmente entre homens gays. Essas narrativas ignoram o impacto positivo do medicamento e reforçam um histórico de discriminação que estigmatiza comunidades vulneráveis (Carvalho, 2019).

5. PORÍFERAS

5.1. Esponja do Mar

As esponjas constituem organismos de estrutura corporal elementar que habitam ambientes aquáticos, sendo bastante frequentes em todos os oceanos, além de também estarem presentes em águas doces, especialmente em lagoas. Esses seres são sésseis (ou seja, fixos e sem locomoção) e não possuem tubo digestivo nem boca. Caracterizam-se por um esqueleto composto por milhares de pequenas espículas minerais, que podem ser de calcário ou sílica. Com frequência, o esqueleto de esponjas falecidas forma uma estrutura semelhante a uma esponja de banho, o que explica o nome desse grupo. (Barnes, 2007)

Por não possuírem tubo digestivo, alimentam-se de organismos microscópicos e pequenas partículas orgânicas que são capturadas e digeridas internamente por células especializadas, conhecidas como coanócitos. Através de seu corpo, que é todo perfurado e composto por canais e espaços internos, flui continuamente água, essencial para sua respiração, nutrição e limpeza. Assim, o nome do filo é Porifera, que significa "portador de poros". (Brusca, 2007).

As esponjas são vistas como o grupo-irmão de todos os outros animais, assim como outros filos marinhos menos comuns. Todos os demais animais possuem tecidos verdadeiros e boca (Eumetazoa), características evolutivas que possibilitaram a diversidade zoológica que conhecemos atualmente. Portanto, o ancestral do Reino Metazoa provavelmente apresentava uma estrutura corporal igual ou mais simples do que os organismos dos três filos discutidos nesta unidade (Porifera, Placozoa e Rhombozoa). (Hickman Jr, 2004)

5.2. Estrutura básica de Poríferas

As esponjas são compostas por células com um certo grau de autonomia, dispostas em um revestimento interno e outro externo ao redor de um esqueleto formado por espículas. As células externas são denominadas pinacócitos e formam um revestimento, mas não um tecido verdadeiro. As células do revestimento interno estão adaptadas para a

alimentação e são chamadas coanócitos. Esta parte interna não é um tubo digestivo, pois a água que circula ali não se distingue em nada do ambiente externo. É apenas uma câmara interna, o átrio, por onde a água flui pelos coanócitos, que são as células responsáveis pela nutrição.

A conexão entre o ambiente externo e o átrio ocorre através dos numerosos poros distribuídos pelo corpo do animal, os óstios, que são pequenos poros laterais por onde a água entra, e o ósculo, um poro maior por onde a água sai, localizado na parte superior do organismo. Os óstios, poros menores, geralmente são delimitados por células em forma de tubo, chamadas porócitos. (Ribeiro-Costa, 2006).

A água entra pelos óstios, passa pelos coanócitos no átrio interno, onde é filtrada, retendo nutrientes e oxigênio, e sai pelo ósculo. Os coanócitos, que se assemelham aos protistas coanoflagelados, têm um flagelo que se movimenta constantemente, criando um fluxo contínuo de água pelos poros e câmaras internas.

Entre as camadas simples externa de pinacócitos e interna de coanócitos, há uma matriz extracelular chamada mesoglêia. Essa matriz é basicamente uma solução gelatinosa composta por fluidos, fibras proteicas, espículas, produtos secundários do metabolismo, sais e diversas células independentes:

- esclerócitos: responsáveis pela produção das espículas;
- espongiócitos: geram espongina, uma proteína que forma fibras semelhantes ao colágeno, que sustentam o organismo, juntamente com as espículas;
- miócitos: células contráteis localizadas próximas aos ósculos e canais principais - possuem muitos microtúbulose microfilamentos para essa função;
- amebócitos: células móveis que atuam na digestão, transporte de nutrientes e oxigênio, defesa, entre outras funções - são totipotentes.(Brusca,2007)

Esses são apenas alguns exemplos comuns e significativos de células em esponjas, mas há muitos outros tipos em diferentes táxons. Na verdade, os amebócitos são totipotentes, ou seja, têm a capacidade de se transformar em qualquer tipo de célula, desde as de revestimento até as gaméticas. Portanto, as esponjas apresentam uma habilidade que nenhum outro animal possui: conseguem gerar novas células a partir dos amebócitos totipotentes e, assim, regenerar completamente seu corpo. Experimentos

demonstraram que, mesmo após triturar completamente uma esponja, suas células conseguem, gradualmente, se reorganizar e recriar um novo indivíduo! (Ruppert, 2005)

O filo Porifera possui uma estrutura essencial composta por elementos específicos, São eles: Mesohilo, pinacoderme, coanócito, amebócito, espongiocelo, ósculo e espícula (**figura 3**).

- Mesohilo: Estrutura semelhante ao tecido conjuntivo dos metazoários, onde se encontram células e elementos esqueléticos das esponjas.

- Pinacoderme: Camada externa composta por células chamadas pinacócitos, responsável pelo revestimento da esponja.

- Coanócito: Célula flagelada que gera o fluxo de água dentro da esponja.

- Amebócito: Célula com movimento ameboide, encarregada de fagocitar nutrientes. Inclui esclerócitos, que secretam espículas, e colêncitos, que produzem fibras de colágeno.

- Espongiocelo: Cavidade onde se concentra o fluxo de água e onde são liberados gametas e resíduos metabólicos.

- Ósculo: Abertura pela qual a água sai da esponja.

- Espícula: Estrutura rígida e esquelética de calcário ou sílica, secretada por esclerócitos, que também serve como defesa.

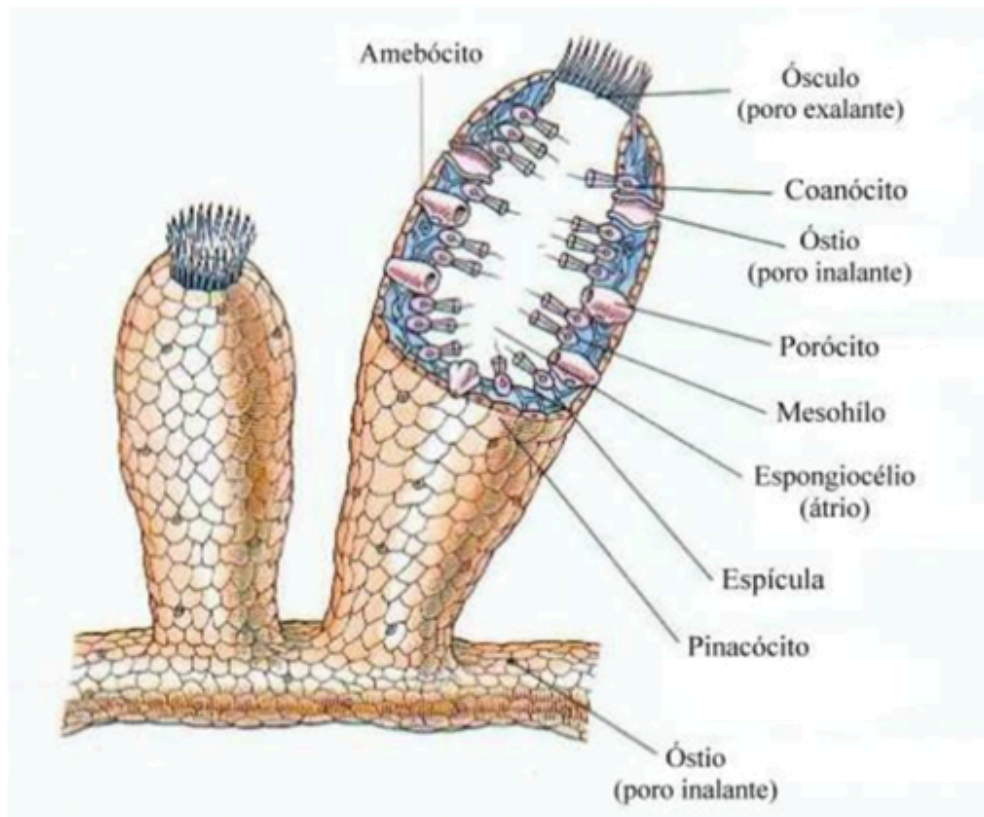


Figura 3 – Estrutura de uma esponja do mar (ESTEVES, Ana Isabel dos Santos. Esponjas Marinhas: Potenciais Aplicações Biotecnológicas. 2009. Tese (Doutorado em Bioquímica, Especialidade em Biotecnologia) – Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.)

5.3. Alimentação e Respiração

Conforme mencionado anteriormente, as células encarregadas da nutrição são os coanócitos, que se encontram distribuídos por todas as paredes internas do átrio. Esses coanócitos têm semelhança com os coanoflagelados, que são protistas já abordados na unidade 2. Eles possuem um colar de microvilos que filtram a água, retendo partículas pequenas e organismos microscópicos, que são significativamente menores que a própria célula, além de um longo flagelo localizado no centro do colar. Graças aos movimentos dos flagelos, os coanócitos criam um fluxo contínuo de água pelas câmaras internas do organismo. Quando uma partícula fica presa em seus microvilos,

os coanócitos conseguem fagocitar ou pinocitar o corpo estranho. Se a partícula for um alimento, ela será digerida internamente pela própria célula ou transferida para amebócitos adjacentes, que estão na mesogléia e desempenham um papel importante na digestão das esponjas. A partir desse ponto, o alimento digerido se torna acessível aos amebócitos, que continuam se movendo na mesogléia, transportando os nutrientes para diferentes partes das esponjas. (Barnes, 2007)

A mobilidade dos amebócitos possibilita que muitas das funções vitais da esponja ocorram normalmente, sem a necessidade de órgãos ou um sistema nervoso para coordená-las. Assim, os nutrientes presentes nos amebócitos são absorvidos por outras células conforme a demanda. Da mesma maneira, o oxigênio presente na água em circulação é absorvido diretamente pelas células, enquanto o gás carbônico se difunde para o ambiente externo. Esse processo também se aplica a compostos nitrogenados, como a amônia, que é eliminada por meio de difusão simples a partir dos coanócitos. Como essas funções dependem da difusão simples, a distância entre os amebócitos, coanócitos e o ambiente externo deve ser bastante reduzida, nunca ultrapassando 1 milímetro.(Barnes,2007)

No caso das esponjas de água doce, os coanócitos necessitam regular a osmorregulação, uma vez que a água do ambiente externo é hipotônica em relação à mesogléia e suas células. Portanto, os coanócitos e amebócitos possuem numerosos vacúolos preenchidos com água que precisam ser constantemente excretados. (Ruppert, 2005)

5.4. Reprodução

As esponjas possuem uma notável habilidade de regeneração devido à presença de amebócitos totipotentes. Assim, qualquer parte despreendida pode originar um novo organismo. Por essa razão, o modo de reprodução mais frequente em Porifera é a assexuada. As formas comuns incluem o brotamento de novos indivíduos na superfície da esponja mãe ou o simples fracionamento de partes. Muitas esponjas, especialmente as de água doce, formam uma estrutura de resistência chamada gêmula. Essa pequena estrutura é composta por alguns amebócitos e uma camada protetora de espículas, permitindo que

resista por longos períodos em condições adversas, como invernos rigorosos ou em ambientes secos. Quando as condições voltam a ser favoráveis, os amebócitos começam a emergir da gêmula, se dividem e se diferenciam em pinacócitos e coanócitos, resultando na formação de um novo organismo. (Ribeiro-costa, 2006)

Apesar de sua simplicidade estrutural, as esponjas também podem se reproduzir sexualmente. Os espermatozoides e óvulos são gerados a partir da diferenciação de coanócitos amebócitos que se concentram em cistos localizados na mesogléia. Dentro desses cistos, ocorre a meiose e os gametas são armazenados. Normalmente, os gametas são liberados no ambiente externo através do fluxo de água, saindo pelo ósculo e se dispersando na coluna d'água. No entanto, há casos em que a fecundação ocorre internamente, ou seja, os espermatozoides são capturados pelos coanócitos e transportados até o oócito, que está situado na mesogléia. Nesse caso, uma larva desenvolvida é expelida diretamente da esponja mãe. As larvas, que contêm várias dezenas ou até centenas de células, são livre-natantes, apresentando células externas flageladas para essa finalidade. Após algumas horas, elas se fixam a um substrato apropriado e dão origem a uma nova esponja. (Ruppert, 2005)

Existem esponjas hermafroditas, que possuem tanto órgãos masculinos quanto femininos, e esponjas dióicas, que apresentam indivíduos de sexos distintos. Nas esponjas hermafroditas, a produção de espermatozoides e óvulos ocorre em momentos diferentes, e em todos os casos, a fertilização é cruzada, ou seja, não há fecundação entre os gametas de um mesmo indivíduo. (Hickman Jr, 2004)

Os poríferos se dividem em três classes principais: Calcarea, Hexactinellida e Demospongiae. As esponjas calcárias, ou Calcispongiae, possuem espículas feitas de carbonato de cálcio com estrutura trirradiada (três eixos). As Hexactinellida, conhecidas como esponjas de vidro, vivem em águas profundas e têm esqueleto rígido composto de sílica. Já as Demospongiae são as mais comuns e incluem esponjas usadas para banho em algumas regiões. Aproximadamente 95% das espécies de esponjas atuais são demospongiáceas, com todas marinhas exceto pela família Spongillidae. (RUPPERT, E. E.; BARNES, R. D. Zoologia dos invertebrados. 6. ed. São Paulo: Roca, 1996. 1088 p).

A esponja do mar é uma grande fonte de ativos que são utilizados para medicamentos de diversas doenças, uma delas é A eribulina, comercializada como Halaven, é um fármaco desenvolvido a partir de um análogo sintético da halicondrina B, um composto originalmente isolado da esponja marinha *Halichondria okadai*. Sua principal indicação terapêutica é o tratamento de câncer de mama metastático e lipossarcoma avançado, especialmente em pacientes que já receberam outras linhas de terapia. O mecanismo de ação da eribulina consiste em inibir a dinâmica dos microtúbulos, estruturas essenciais para a divisão celular. Essa interferência bloqueia o processo de mitose, resultando na interrupção da proliferação de células tumorais. (SCIELO. Produtos naturais marinhos: uma fonte promissora de novos fármacos. Química Nova, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 1179-1184, 2007). Alguns desses ativos tem grande potencial para tratamentos antivirais.

5.5. MEDICAMENTOS EXTRAÍDOS DE PORÍFERAS

O artigo “Bioactive Compounds from Marine Sponges: Fundamentals and Applications” destaca o potencial das esponjas marinhas como fonte de compostos bioativos com propriedades antivirais. A esponja *Psammaphysilla* sp., por exemplo, demonstrou atividade promissora contra o vírus da hepatite C (HCV), enquanto *Stelletta* sp. mostrou eficácia na inibição de partículas virais do HIV.

As esponjas marinhas produzem metabólitos secundários, como terpenos, alcaloides e peptídeos, que apresentam capacidade de inibir a replicação do HCV ao interferirem em proteínas essenciais do vírus, como a protease NS3/4A e a polimerase NS5B, principais alvos dos tratamentos atuais. Esses compostos também oferecem alternativas para enfrentar a resistência aos antivirais convencionais e podem atuar como adjuvantes em terapias existentes.

Embora promissoras, as pesquisas ainda estão em estágio inicial, com muitos estudos restritos a ambientes laboratoriais e pré-clínicos. Além disso, desafios como a produção sustentável e o isolamento em larga escala limitam a aplicação prática. Avanços na biotecnologia, no entanto, podem tornar viável o uso desses compostos em tratamentos inovadores, ampliando as opções terapêuticas e fortalecendo o enfrentamento da hepatite C.

Além disso, a descoberta de análogos de nucleosídeos produzidos por esponjas marinhas marcou um avanço notável na ciência. Esses compostos, inicialmente isolados da esponja *Cryptotethia crypta*, forneceram a base para o desenvolvimento do primeiro e mais famoso medicamento antirretroviral, a zidovudina (AZT).

O artigo “Antiviral Lead Compounds from Marine Sponges” destaca o avarol, um composto bioativo isolado da esponja *Dysidea avara*, com potencial antiviral significativo. Pesquisas revelam que o avarol é capaz de inibir a replicação do HIV ao interferir na ação da transcriptase reversa, uma enzima fundamental para o ciclo de vida do vírus, tornando-o um promissor candidato para terapias inovadoras.

Além de sua ação direta contra o HIV, o avarol possui propriedades antioxidantes que ajudam a proteger células infectadas de danos oxidativos, fortalecendo o sistema celular. Também contribui para a modulação da resposta imune, um fator crucial na manutenção da integridade imunológica em pacientes soropositivos.

O texto ainda ressalta o potencial do avarol como um adjuvante em terapias existentes, aumentando a eficácia dos tratamentos antirretrovirais.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destaca-se a importância da busca por novos tratamentos para a AIDS, uma vez que ainda não há cura definitiva para a AIDS. As esponjas marinhas surgem como uma promissora fonte de compostos bioativos com potencial terapêutico, oferecendo uma nova perspectiva para a pesquisa e o desenvolvimento de alternativas no combate à epidemia.

No entanto, é fundamental ressaltar que os compostos mencionados neste estudo ainda não possuem aprovação para uso clínico. Estudos mais aprofundados, junto a investimentos contínuos, são indispensáveis para validar a eficácia, segurança e viabilidade desses compostos como opções de tratamento no futuro. Dessa forma, reforça-se a necessidade de ampliar os esforços científicos para transformar essas descobertas em soluções práticas para a saúde pública.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, A. M. P.; ROBERTO; HAJDU, E. Alcalóides alquilpiridínicos de esponjas marinhas. v. 20, n. 2, p. 170–185, 1 abr. 1997.
2. ALONSO, D.; KHALIL, Z.; SATKUNANTHAN, N.; LIVETT, B. G. Drugs from the sea: conotoxins as drug leads for neuropathic pain and other neurological conditions. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 3, p. 785-787, 2003.
3. ALQUÉZAR, A. S. et al.
4. BARNES, R. S. K.; CALOW, P.; OLIVE, P. J. W. Os invertebrados. 2a ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2007.
5. BASTOS, F. I.; B.-P., C.; TELLES, P. R.; LIMA, E. O Não-dito da AIDS. *Cadernos de Saúde Pública*, 1993.
6. BEWLEY, C. A.; RAY, S.; COHEN, F.; COLLINS, S. K.; OVERMAN, L. E. Inhibition of HIV-1 envelope-mediated fusion by synthetic batzelladine analogues. *Journal of Natural Products*, v. 67, p. 1319-1324, 2004.
7. BERNAN, V. S.; GREENSTEIN, M.; MAIESE, W. M. Marine microorganisms as a source of new natural products. *Advances in Applied Microbiology*, v. 43, p. 57-90, 1997.
8. BIOACTIVE compounds from marine sponges: fundamentals and applications. *Marine Drugs*, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 2619–2682, 2010.
9. BLUNT, J. W.; COPP, B. R.; MUNRO, M. H.; NORTHCOTE, P. T.; PRINSEP, M. R. Marine natural products. *Natural Product Reports*, v. 20, p. 1-48, 2003.

10. BOYER, P. L. C.; HUGHESA, S. H. HIV-1 and HIV-2 Reverse Transcriptases: Different Mechanisms of Resistance to Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Journal of Virology*, 86, 2012.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2017/Ano V - n° 01. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
12. BRUSCA, C.; BRUSCA, G. J. Invertebrados. 2a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2007.
13. CHE, C. Marine Products as a source of antiviral drug leads. *Drug Development Research*, v. 23, p. 201-218, 1991.
14. CARVALHO, Carlos Alberto; AZEVÊDO, José Henrique Pires. Do AZT à PrEP e à PEP: aids, HIV, movimento LGBTI e jornalismo. *Reciis – Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, v. 13, n. 2, p. 246-260, abr./jun. 2019. Disponível em: www.reciis.icict.fiocruz.br. DOI: 10.29397/reciis.v13i2.1698. Acesso em: 2 dez. 2024.
15. CUNICO, W. G.; B., C. R.; JUNIOR, W. T. HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Revista Química Nova*, v. 31, n. 8, p. 2111-2117, 2008.
16. CUNICO, Wilson; GOMES, Claudia R. B.; VELLASCO JUNIOR, Walcimar T. HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos. Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Rio de Janeiro, v. X, n. X, p. X-X, 2008. Disponível em: . Acesso em: 2 dez. 2024.
17. DE QUÍMICA D. et al.; UNIVERSIDADE DE LISBOA. Faculdade de Ciências: Esponjas Marinhas: Potenciais Aplicações Biotecnológicas.

18. FERREIRA, R. C. S.; R., A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: Mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. *Revista Química Nova*, v. 33, 2010.
19. GOCHFELD, D. J.; SAYED, K. A. E.; YOUSEF, M. Produtos naturais marinhos como agentes anti-HIV de chumbo. *Mini Rev Med Chem*, v. 3, p. 401–424, 2003.
20. HICKMAN JR., C. P.; ROBERTS, L. S.; LARSON, A. *Princípios Integrados de Zoologia*. 11a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004.
21. HIRSCH, S.; RUDI, A.; KASHMAN, Y.; LOYA, Y. New avarone and avarol derivatives from the marine sponge *Dysidea cinerea*. *Journal of Natural Products*, v. 54, p. 92-97, 1991.
22. LAZZAROTTO, A. R. D.; SPRINZ, E. HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 16, 2010.
23. MONTAGNIER, L. A History of HIV Discovery. *Science*, v. 298, n. 5599, 2002.
24. MUEGGE, I. Selection Criteria for Drug-Like Compounds. *Medicinal Research Reviews*, v. 23, n. 3, p. 302-321, 2003.
25. SARIN, P. S.; SUN, D.; THORNTON, A.; MULLER, W. E. Inhibition of replication of the etiologic agent of acquired immune deficiency syndrome (human T-lymphotropic retrovirus/lymphadenopathy-associated virus) by avarol and avarone. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 78, p. 663-666, 1987.
26. SCIELO. Produtos naturais marinhos: uma fonte promissora de novos fármacos. *Química Nova*, v. 30, n. 5, p. 1179-1184, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

27. SINOS, E. L. et al. Minimização da contaminação pelo vírus HIV promovendo a saúde sexual de forma responsável pela população jovem-adulta em Porto Velho-Rondônia. Mostra de Inovação e Tecnologia São Lucas, v. 4, n. 1, 24 out. 2023.
28. STORER, I. T. et al. Zoologia Geral. São Paulo: Editora Nacional, 1991.
29. UNAIDS. Global AIDS update. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2016.
30. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Triagem da potencial atividade antiviral de produtos marinhos: esponjas coletadas na costa brasileira e compostos de organismos marinhos. Florianópolis, 2005.
31. VILLELA, W. V.; BARBOSA, R. M. Prevenção da transmissão heterossexual do HIV entre mulheres. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 18, p. 131-142, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/>. Acesso em: 11 mar. 2018.