



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



Giulia de Assis Bócoli

**PRODUTOS NATURAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE SINTOMAS DE COVID-19:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Ouro Preto

2024

Giulia de Assis Bócoli

**PRODUTOS NATURAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE SINTOMAS DE COVID-19:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Henrique Bianco de Souza

Co-orientadora: Dra. Tatiane Roquete Amparo

Ouro Preto

2024

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

B665p Bócoli, Giulia de Assis.
Produtos naturais utilizados no tratamento de sintomas de Covid-19
[manuscrito]: uma revisão da literatura. / Giulia de Assis Bócoli. - 2024.
42 f.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Henrique Bianco de Souza.
Coorientadora: Dra. Tatiane Roquete Amparo.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. COVID-19 (Doença). 2. Produtos naturais. 3. Antiviral. 4. Anti-
inflamatório. I. Souza, Gustavo Henrique Bianco de. II. Amparo, Tatiane
Roquete. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616-022.6:578.834

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Giulia de Assis Bócoli

Produtos naturais utilizados no tratamento de sintomas de COVID-19: uma revisão da literatura

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 17 de outubro de 2024

Membros da banca

Prof. Dr. Gustavo Henrique Bianco de Souza - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Tatiane Roquete Amparo - Co-orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos - Universidade Federal de Ouro Preto
Prof. Dr. Luiz Fernando de Medeiros Teixeira - Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Gustavo Henrique Bianco de Souza, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 17/10/2024



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Henrique Bianco de Souza, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 21/10/2024, às 07:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0797995** e o código CRC **1A1D09AD**.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por me conceder saúde e sabedoria para concluir este trabalho.

Agradeço aos meus pais, José e Izabel, e às minhas irmãs, Flávia e Daniela, que foram minha base e meu maior apoio.

Agradeço aos amigos Thaís e Lucas, que tornaram a jornada mais leve e divertida.

Agradeço ao Professor Doutor Gustavo Henrique, meu orientador, pela paciência, dedicação e conhecimento, que foram essenciais para o desenvolvimento deste estudo.

À UFOP, agradeço pela excelência do ensino, pela formação de profissionais qualificados e pela infraestrutura disponibilizada, que me proporcionaram um ambiente propício para meu crescimento acadêmico.

Resumo

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, impulsionou a busca por alternativas terapêuticas, incluindo o uso de produtos naturais. Diversas plantas medicinais e seus compostos bioativos têm sido investigados por seus potenciais atividades antivirais e anti-inflamatórias, visando atenuar os sintomas da doença. Entre os produtos naturais mais estudados, destacam-se o gengibre, a cúrcuma e o própolis. O gengibre, rico em gingerol e shogaol, demonstrou a capacidade de inibir a replicação do vírus e modular a resposta inflamatória. A curcumina, presente na cúrcuma, possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que podem auxiliar no combate à tempestade de citocinas, uma das complicações mais graves da COVID-19. O própolis, por sua vez, apresenta ação imunomoduladora e antimicrobiana, podendo auxiliar na recuperação dos pacientes. Ainda que os resultados das pesquisas sejam promissores, é importante ressaltar que o uso de produtos naturais no tratamento da COVID-19 requer estudos mais aprofundados. A padronização dos métodos de extração e produção, bem como a definição de dosagens seguras e eficazes, são aspectos cruciais para garantir a qualidade e a segurança desses produtos. Além disso, é importante enfatizar que os produtos naturais devem ser considerados como uma terapia complementar e não substitutiva ao tratamento médico convencional. A complexidade da COVID-19 e a diversidade de compostos presentes nos produtos naturais exigem estudos clínicos rigorosos para avaliar a eficácia e a segurança desses tratamentos. A interação entre os compostos dos produtos naturais e os medicamentos convencionais também deve ser investigada para evitar possíveis efeitos adversos. Em conclusão, os produtos naturais apresentam um grande potencial terapêutico no tratamento da COVID-19, tanto no alívio dos sintomas quanto na modulação da resposta imune. No entanto, é fundamental que seu uso seja orientado por profissionais de saúde e que mais pesquisas sejam realizadas para elucidar seus mecanismos de ação e estabelecer condutas terapêuticas seguras e eficazes.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Produtos naturais; Antiviral; Anti-inflamatório; Terapia complementar.

Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has triggered the search for alternative therapies, including the use of natural products. Various medicinal plants and their bioactive compounds have been investigated for their potential antiviral and anti-inflammatory activities, aiming to alleviate the symptoms of the disease. Among the most studied natural products are ginger, turmeric, and propolis. Ginger, rich in gingerol and shogaol, has demonstrated the ability to inhibit viral replication and modulate the inflammatory response. Curcumin, found in turmeric, possesses anti-inflammatory and antioxidant properties that can help combat the cytokine storm, one of the most severe complications of COVID-19. Propolis, in turn, exhibits immunomodulatory and antimicrobial activity, which may aid in patient recovery. While research results are promising, it is important to note that the use of natural products in the treatment of COVID-19 requires further investigation. Standardization of extraction and production methods, as well as the definition of safe and effective dosages, are crucial aspects to ensure the quality and safety of these products. Additionally, it is important to emphasize that natural products should be considered as a complementary therapy and not a substitute for conventional medical treatment. The complexity of COVID-19 and the diversity of compounds present in natural products require rigorous clinical studies to evaluate the efficacy and safety of these treatments. The interaction between the compounds of natural products and conventional medications should also be investigated to avoid potential adverse effects. In conclusion, natural products have great therapeutic potential in the treatment of COVID-19, both in alleviating symptoms and modulating the immune response. However, it is essential that their use be guided by healthcare professionals and that more research be conducted to elucidate their mechanisms of action and establish safe and effective therapeutic protocols.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Natural products; Antiviral; Anti-inflammatory; Complementary therapy.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	7
1 Introdução.....	8
2 Objetivos.....	10
2.1 Objetivo Geral.....	10
2.2 Objetivos Específicos.....	10
3 Metodologia.....	11
4 Revisão bibliográfica.....	12
4.1 SARS-CoV-2.....	12
4.1.1 Classificação.....	12
4.1.2 Características e estruturas importantes.....	13
4.1.3 Proteína <i>Spike</i>	14
4.1.4 Variantes do SARS-CoV-2.....	15
4.2 COVID-19.....	16
4.2.1 Transmissão.....	16
4.2.2 Aspectos patológicos e sintomas.....	16
4.2.3 COVID-19 longa.....	17
4.2.4 Tratamentos disponíveis.....	19
4.3 Produtos naturais.....	21
4.3.4 Histórico do uso tradicional de produtos naturais.....	21
4.3.5 Produtos naturais com propriedade antiviral.....	22
4.3.6 Produtos naturais com propriedade anti-inflamatória.....	24
4.4 COVID-19 e produtos naturais.....	27
4.4.4 Produtos naturais com atividades promissoras.....	27
5 Discussão.....	31
6 Conclusão.....	32
7 Referências.....	33

1 Introdução

A *Coronavirus Disease 2019*, ou COVID-19, foi detectada pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, e se espalhou rapidamente por todo o mundo, afetando mais de 214 países (ATZRODT *et al.*, 2020). Segundo dados da OMS, desde o início da pandemia em 2020 até agosto de 2023 foram registrados 771.407.825 casos de COVID-19 e 6.977.023 mortes registradas por todo o globo (WHO, 2023).

O vírus responsável pela infecção é o SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), também conhecido como novo coronavírus, que vem da família *Coronaviridae* (SHARMA *et al.*, 2021). A estrutura básica do novo coronavírus é composta pelas proteínas de superfície (Spike, Membrana, Envelope, Hemaglutinina), por um nucleocapsídeo e pelo RNA viral (REHMAN & AHMAD, 2020). A estrutura responsável pela ligação do vírus ao hospedeiro é a glicoproteína Spike, presente na membrana externa do vírus (ATZRODT *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é considerado um vírus respiratório, pois ele atinge as vias respiratórias do hospedeiro (ECCLES *et al.*, 2023). Porém, os acometidos pela doença podem ter sintomas diversos, sendo os mais comuns febre, tosse, mialgia e fadiga, o que torna a infecção também uma doença sistêmica (HUANG *et al.*, 2020). Em casos em que há comorbidade preexistente no paciente, os sintomas podem ser mais graves e a infecção pode evoluir para um quadro de pneumonia (HUANG *et al.*, 2020).

A sintomatologia e o agravamento dos casos se devem ao aumento de citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea (SHARMA *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2020). Dessa forma, o tratamento de COVID-19 pode incluir fármacos antivirais e anti-inflamatórios, como o Paxlovid® da farmacêutica Pfizer (Zheng *et al.*, 2022; Amani & Amani, 2022) e os glicocorticóides (FEI *et al.*, 2022).

Diante da ausência de fármacos específicos para o tratamento de COVID-19, torna-se importante continuar as pesquisas e os produtos naturais são uma fonte de novas opções terapêuticas. O uso de produtos naturais para o tratamento de doenças é muito antigo e não se sabe precisamente onde e quando teve início. Há registros datados de 60.000 anos atrás no Iraque do uso de *Ephedra altissima* e *Centaurea solstitialis*. Outros documentos na China relatam o uso ancestral de plantas como *Cinnamomum*

cassia e *Zingiber officinale*, ambas amplamente utilizadas na atualidade (LI *et al.*, 2017). Apesar do uso de produtos naturais ser primitivo, sua elucidação e atividades biológicas começaram somente no século XIX, com a descoberta das propriedades analgésicas do ópio e consequente isolamento da morfina, composto ativo da planta responsável pela atividade analgésica (PATRIDGE *et al.*, 2016).

Um exemplo de composto bioativo extraído de plantas medicinais é a curcumina, um polifenólico que pode ser isolado de *Curcuma longa* e possui reconhecida atividade anti-inflamatória (YUAN *et al.*, 2006; SATOSKAR *et al.*, 1986). Dentre os compostos polifenólicos também se destacam os flavonoides, que são uma classe de substâncias isoladas de produtos naturais com atividade inibitória de citocinas pró-inflamatórias, e podem ser encontrados em uma grande gama de plantas (OLAJIDE & SARKER, 2020).

Existem também compostos naturais com propriedades antivirais conhecidas, como é o caso das miricetinas e compostos fenólicos, que apresentam atividade inibitória de enzimas do vírus SARS-CoV e podem ser extraídas das espécies *Isatis indigotica* e *Torreya nucifera*, plantas de origem asiática (LIN *et al.*, 2014). Outro exemplo de atividade antiviral é visto em um estudo feito em 2008 por Kit-Man Lau e colaboradores em que se viu que o extrato aquoso de *Houttuynia cordata* apresentou uma ação de inibição de uma protease específica associada ao vírus SARS-CoV.

Diante dessas informações, essa pesquisa de revisão bibliográfica visa reunir informações em relação às atividades antiviral e anti-inflamatória de diversas plantas medicinais existentes e analisar as possibilidades de utilização contra a COVID-19 e seus sintomas com a justificativa da falta de tratamentos que sejam, de fato, eficazes para a doença. Pois, apesar de existirem diversas vacinas para a prevenção da infecção, o risco de contraí-la ainda é uma realidade, se fazendo necessário o tratamento adequado dos sintomas presentes durante a infecção devido a complexidade da doença e o comprometimento de diferentes sistemas no organismo humano.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

- Realizar uma revisão bibliográfica acerca dos produtos naturais que podem ser utilizados para tratamento dos sintomas de COVID-19.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o vírus SARS-CoV-2;
- Descrever os sintomas e características da COVID-19;
- Descrever o uso de produtos naturais ao longo da história;
- Conhecer os produtos naturais com atividades antivirais e anti-inflamatórias;
- Analisar quais produtos naturais podem ser promissores para o tratamento da COVID-19.

3 Metodologia

A pesquisa de revisão foi realizada por meio de pesquisas bibliográficas sobre produtos naturais utilizados para tratamento da COVID-19. Tais pesquisas são embasadas em artigos científicos e patentes nas seguintes bases de dados bibliográficos: portal de periódicos CAPES; National Library of Medicine - PubMed; Web of Science (WoS); Instituto Nacional de Propriedade Intelectual.

As principais palavras-chave que auxiliaram na busca para desenvolvimento da pesquisa são:

- *Natural Product*;
- *Phytotherapy*;
- *Medicinal Herb*;
- *Traditional Herb*;
- *Phytotherapeutics*;
- *COVID-19*;
- *SARS-CoV-2*;
- *Treatment*;
- *Antiviral*;
- *Anti-inflammatory*.

Para combinação desses termos, com intuito de ampliar ou refinar as buscas, foram utilizados os operadores booleanos “AND”, “OR”, “NEAR” e “SAME”.

Foram selecionados artigos e patentes acessados nos anos de 2023 e 2024. Preferencialmente, as pesquisas foram realizadas em materiais publicados na língua inglesa. Em seguida, foi feita a leitura e análise crítica do material para descrever os principais tópicos sobre a temática.

4 Revisão bibliográfica

4.1 SARS-CoV-2

4.1.1 Classificação

O vírus SARS-CoV-2 é o patógeno responsável por causar a COVID-19 (Coronavirus Disease) e foi primeiramente encontrado em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, onde se deu início a pandemia (H. WANG *et al.*, 2020). Esse agente infeccioso é um coronavírus e pertence à uma grande família de vírus chamada *Coronaviridae* (TU *et al.*, 2020).

Segundo o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses), os coronavírus são vírus da subfamília *Coronavirinae* da família *Coronaviridae* e da ordem *Nidovirales* (CUI *et al.*, 2019). Além disso, a subfamília é constituída por 4 diferentes gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus* (CUI *et al.*, 2019). O gênero *Betacoronavirus* ainda é subdividido em 5 subgêneros, são eles: *Embecovirus* (linhagem A), *Sarbecovirus* (linhagem B), *Merbecovirus* (linhagem C), *Nobecovirus* (linhagem D) e *Hibecovirus* (TABIBZADEH *et al.*, 2020).

Nessa classificação, o SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) se encaixa na subfamília *Coronavirinae*, ao gênero *Betacoronavirus*, e ao subgênero *Sarbecovirus* (linhagem B), sendo denominado de novo betacoronavírus (HU *et al.*, 2021; TABIBZADEH *et al.*, 2020).

A sequência genômica completa do SARS-CoV-2 é 79,2% similar à do SARS-CoV, vírus que causou a epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS) nos anos 2000 (HU *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2020). Essa semelhança sugere que o SARS-CoV-2 pode ter se originado a partir de um coronavírus de morcego, chamado RaTG13, que compartilha 96,2% de identidade de sequência com ele (WANG *et al.*, 2020). No entanto, a hipótese de que o SARS-CoV-2 tenha se originado a partir de uma mutação do coronavírus do pangolim, que compartilha 99,54% de identidade de sequência com ele, foi descartada (LIU *et al.*, 2020).

4.1.2 Características e estruturas importantes

Os coronavírus em geral são vírus de RNA de fita simples e seu genoma pode chegar a 32kb de tamanho (M. WANG *et al.*, 2020). A fita única de RNA possui todas as informações necessárias para a replicação e produção de novos vírus. Estruturalmente, é composto por uma proteína do nucleocapsídeo (N), responsável pela formação do capsídeo, que é uma estrutura proteica que protege o genoma (TU *et al.*, 2020). Essa estrutura é envolvida por um envelope de membrana lipídica que contém outras três principais proteínas estruturais: a proteína de membrana (M), a proteína Spike (S) e a proteína do envelope (E; Mei-Yue WANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2021).

A proteína M é uma proteína essencial para o ciclo de vida do vírus, pois é responsável por funções importantes como dar ao vírus sua forma característica (morfogênese), recrutamento de outras proteínas e empacotamento do genoma (ISLAM *et al.*, 2023). A proteína E é a menor proteína estrutural e pode ser encontrada no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi da célula hospedeira, onde irá auxiliar a montagem, propagação e liberação do vírus (ISLAM *et al.*, 2023).

A proteína de maior importância na estrutura do vírus é a Spike (S), uma das proteínas estruturais que têm a capacidade de se ligar ao receptor ACE2 no hospedeiro humano e causar a infecção (BHAT *et al.*, 2021).

Além das proteínas estruturais, o SARS-CoV-2 possui também 16 proteínas não estruturais (nsp, em inglês), que podem atuar diretamente ou mediando os processos de transcrição e replicação do RNA viral (MEI-YUE WANG *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2021). As proteínas não estruturais nsp12 até a nsp16 atuam diretamente na replicação do RNA viral, enquanto a nsp3 até a nsp7 são responsáveis pela evasão da resposta imune do hospedeiro. A nsp1 e nsp8 inibem a tradução do RNA do hospedeiro e do vírus, respectivamente, e a nsp1 também é responsável por promover a tradução do RNA viral (ISLAM *et al.*, 2023). A proteína não-estrutural 9 auxilia na formação do complexo de replicação viral e a nsp10 realiza a exonuclease que degrada o RNA mensageiro do hospedeiro. Além dessas, há a nsp2 e nsp11 que ainda não tiveram a sua função totalmente elucidadas (ISLAM *et al.*, 2023).

Um componente crítico para a replicação do SARS-CoV-2 é a enzima protease principal (M_{pro} , do inglês, *main protease*). Ela é responsável por catalisar a clivagem das

poliproteínas em 11 pontos específicos, que irão gerar as proteínas funcionais necessárias para a produção de proteínas estruturais e não estruturais, essenciais para o ciclo de vida do vírus (NARWAL *et al.*, 2023; ZHAO *et al.*, 2022).

4.1.3 Proteína *Spike*

A proteína *Spike* (S) é a proteína estrutural mais importante para a sobrevivência e multiplicação do SARS-CoV-2, pois esta se liga fortemente ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2, em inglês) na célula do hospedeiro (LAN *et al.*, 2020). O receptor ACE2 é exposto na superfície de células de diferentes órgãos, como o pulmão, na mucosa nasal e oral e estômago (AOE, 2020). Considerando a primeira cepa identificada do vírus, ela é composta por 1273 resíduos de aminoácidos (ZHANG *et al.*, 2021).

Na estrutura básica da proteína S existem duas subunidades, S1 e S2. A subunidade S1 é a responsável pela ligação ao receptor propriamente dita, que é facilitada pelo domínio de ligação ao receptor (*RBD*, em inglês; WALLS *et al.*, 2020). Além do RBD, a subunidade S1 também contém um peptídeo sinal, que irá direcionar a proteína para fora da célula, e um domínio *N-terminal* (*NTD*, em inglês) que ainda não possui suas funções totalmente elucidadas (CHAN *et al.*, 2020).

A subunidade S2 é encarregada por fundir a membrana viral com a membrana celular do hospedeiro. Nessa subunidade estão presentes os peptídeos de fusão (FP) que irão iniciar esse processo de fusão das membranas (LAN *et al.*, 2020). Além dessas moléculas, há as repetições heptaméricas (HR1 e HR2), que atuarão unindo as membranas, mimetizando um zíper (BHAT *et al.*, 2021). Há ainda duas estruturas em S2: o domínio transmembranar (TM) e o domínio citoplasmático (CP; J. ZHANG *et al.*, 2021).

4.1.4 Variantes do SARS-CoV-2

As variantes do SARS-CoV-2 podem surgir devido à natureza propensa a erros da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), que causa mutações e substituições de aminoácidos no genoma viral (GUPTA *et al.*, 2023). Essas mutações podem levar a alterações na capacidade de transmissão, gravidade da doença e resposta imune do vírus. As variantes são categorizadas como variantes de interesse (VOI) ou variantes de preocupação (VOC) pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com base em seu potencial impacto na saúde pública (GUPTA *et al.*, 2023).

Várias VOCs surgiram desde o início da pandemia, incluindo as variantes *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Delta* e *Omicron* (LEE & SUZUKI, 2023). Cada variante possui mutações específicas que contribuem para suas características distintas. Por exemplo, a variante *Delta* era conhecida por sua alta transmissibilidade, enquanto a variante *Omicron* exibe maior resistência à imunidade (GUPTA *et al.*, 2023). A variante *Omicron*, em particular, passou por mais de 50 mutações, levando à redução da eficácia das vacinas e aumento da capacidade de reinfecção (LEE & SUZUKI, 2023).

As diferenças estruturais entre as variantes são principalmente devido às mutações na proteína *spike*, que é fundamental para a ligação do vírus e entrada nas células hospedeiras (MAGAZINE *et al.*, 2022). Essas mutações podem afetar a capacidade do vírus de se ligar aos receptores das células hospedeiras e podem levar ao aumento da transmissibilidade ou resistência imune. Por exemplo, a variante *Omicron* possui várias mutações no domínio de ligação ao receptor (*RBD*) da proteína *spike*, o que contribui para sua capacidade de escapar da imunidade induzida por vacinas e infecções anteriores (LEE & SUZUKI, 2023).

Embora as variantes do SARS-CoV-2 possam causar sintomas semelhantes, existem algumas diferenças notáveis. As variantes *Alpha*, *Beta* e *Delta* foram associadas a sintomas mais graves, como pneumonia, dificuldade respiratória e morte (LEE & SUZUKI, 2023). Por outro lado, a variante *Omicron* tem sido associada a sintomas mais leves, como tosse, coriza, dor de garganta e fadiga. No entanto, é importante observar que a gravidade dos sintomas pode variar dependendo de vários fatores, incluindo idade, estado de saúde e de vacinação do indivíduo (GUPTA *et al.*, 2023).

4.2 COVID-19

4.2.1 Transmissão

A definição de COVID-19, pelo Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus (*ICTV*, sigla em inglês) é *Coronavirus disease* e remete à doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 que surgiu no ano de 2019 (*WHO*, 2020). A alta taxa de transmissibilidade da doença, associada a casos desconhecidos e assintomáticos, conduziu à infecção a um nível global, sendo instalada a pandemia de COVID-19 no ano de 2020 (*HAO et al.*, 2020).

A transmissão pode ocorrer pelo contato direto ou indireto com um paciente infectado. O contato direto acontece pela interação humano-humano através de gotículas respiratórias, também chamadas de aerossóis, que são liberadas quando uma pessoa fala, tosse e espirra (*MORAWSKA et al.*, 2020). O contato muito próximo, como abraços, apertos de mãos ou beijos também são suficientes para que ocorra a transmissão (*LOTFI et al.*, 2020). O contato indireto com o vírus, embora seja mínimo, pode acontecer ao encostar em superfícies contaminadas com o vírus e levar as mãos nas mucosas (olhos, boca e nariz; *LOTFI et al.*, 2020).

Em resumo, a transmissão do vírus é feita através da via aérea. Sendo assim, a forma mais eficaz de evitar e minimizar a transmissão é utilizar máscara de proteção individual, que pode diminuir a exposição aos aerossóis em até 72% (*TANG*, 2021; *LINDSLEY et al.*, 2021).

4.2.2 Aspectos patológicos e sintomas

Os sintomas da infecção por SARS-CoV-2 podem aparecer em decorrência da infecção viral em si, e devido à resposta do hospedeiro à infecção (*WIDJAJA et al.*, 2021). Em ambas as situações a manifestação de sintomas no hospedeiro só ocorre alguns dias após a entrada do SARS-CoV-2 no organismo. Isso se dá pelo tempo de incubação do vírus, que pode variar de 2 até 16 dias, a depender da variante viral e condições preexistentes no hospedeiro (*WU et al.*, 2022).

Após esse período, o sistema imunológico é acionado e são iniciadas as liberações de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que induzem a resposta

inflamatória no organismo, na tentativa de combater a infecção (WIDJAJA *et al.*, 2021). Os macrófagos, neutrófilos e *natural killer* (NK) são células do sistema imune inato, e são as primeiras ativadas para tentar conter e eliminar o vírus (WIDJAJA *et al.*, 2021). Há também a resposta imune adaptativa, que envolve linfócitos T CD8+ e CD4+, que são citotóxicos, ou seja, irão matar as células infectadas pelo SARS-CoV-2 (WIDJAJA *et al.*, 2021).

Quando as tentativas de conter a infecção pelo sistema imunológico do hospedeiro não são bem-sucedidas, ocorre a chamada tempestade de citocinas, que é a liberação de citocinas inflamatórias em excesso. Há uma correlação entre a tempestade de citocinas e o agravamento dos casos de COVID-19 (YE *et al.*, 2020). Achados laboratoriais na tempestade de citocinas podem incluir anemia, leucocitose ou leucopenia, trombocitopenia, níveis elevados de proteína C reativa, ferritina e triglicérides (ZANZA *et al.*, 2022).

Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, tosse, astenia, dor muscular e falta de ar. Alguns pacientes relatam ainda náuseas e vômito, diarreia, dores de cabeça e dor abdominal (ZUMU *et al.*, 2022). A COVID-19 pode evoluir para casos mais graves da doença, principalmente se o paciente tiver alguma comorbidade preexistente. Nesses casos, o quadro pode evoluir para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), insuficiência renal aguda (IRA), pneumonia, podendo levar ao choque e consequente óbito (TAHMASEBI *et al.*, 2020; Z. WANG *et al.*, 2020). Quando há uma piora da condição clínica do paciente, isso pode ser evidenciado por resultados de exames laboratoriais, como linfopenia, aumento da proteína C reativa, ferritina sérica e citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 e interleucina-1 β (IL-6; IL-1 β ; W. ZHANG *et al.*, 2022). Outro biomarcador importante para a condição grave da doença é o teste de D-dímero, que indica se há a de formação de trombos no paciente (YAO *et al.*, 2020).

4.2.3 COVID-19 longa

A COVID-19 longa, ou síndrome pós-COVID-19, é caracterizada pela persistência de sintomas em indivíduos que se recuperaram da fase aguda da infecção por SARS-CoV-2. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), essa condição é definida pela

presença de sinais e sintomas que se estendem por mais de dois meses após o início da doença, não podendo ser explicados por outras condições médicas. As sequelas mais comumente relatadas incluem fadiga crônica, dificuldades respiratórias, dores musculares e articulares, perda de memória, dificuldades cognitivas ("*brain fog*"), e distúrbios do sono. Além disso, complicações cardiovasculares, como taquicardia e dor torácica, bem como distúrbios gastrointestinais e dermatológicos, têm sido frequentemente relatados. Estudos sugerem que a COVID-19 longa afeta cerca de 30% a 50% dos indivíduos infectados, e alguns sintomas podem persistir por até um ano ou mais (NOTARTE *et al.*, 2022)

As principais alterações hematológicas associadas à COVID-19 longa incluem linfopenia, anemia e alterações nas células vermelhas do sangue, como deformidade e diminuição da contagem de hemoglobina. Há também um aumento persistente de marcadores inflamatórios, como ferritina e D-dímero, sugerindo um estado inflamatório e pró-trombótico contínuo. Essas alterações estão frequentemente associadas à severidade da doença e podem contribuir para os sintomas persistentes, como fadiga e fraqueza, observados em pacientes de COVID-19 longa (LECHUGA *et al.*, 2023)

As sequelas da COVID-19 variam de acordo com as diferentes variantes do vírus. A variante *Alpha* está associada a uma alta prevalência de sintomas como fadiga (66,1%) e dores musculares, além de sintomas respiratórios, como a dificuldade para respirar (34,2%). A variante *Delta*, por sua vez, apresentou uma menor prevalência de dificuldade para dormir (2,5%) e sintomas respiratórios, como tosse e falta de ar, em comparação com outras variantes. Já a variante *Omicron*, apesar de ser menos grave, também gerou sintomas persistentes, como fadiga e dores musculares, porém em menor proporção do que a *Alpha*. As alterações pulmonares, como anormalidades na tomografia, são frequentes nos pacientes com a cepa original, destacando a necessidade de reabilitação de longo prazo (DU *et al.*, 2022).

Nas sequelas a longo prazo, estão presentes também a disfunção endotelial, distúrbios de coagulação e fluxo sanguíneo. Estudos mostram que complicações como embolia pulmonar são descritas tanto na fase aguda da doença quanto após na pós infecção. A embolia pulmonar está associada a um risco aumentado de mortalidade após alta hospitalar em pacientes previamente infectados pelo vírus SARS-CoV-2, o que a

torna um dos principais focos de atenção na prática clínica (TOMCZYK & TOMCZYK, 2023).

O biomarcador D-dímero, um produto da degradação da fibrina, está frequentemente elevado em pacientes com COVID-19, especialmente naqueles com doença grave. Níveis elevados de D-dímero refletem um estado de hipercoagulabilidade, que aumenta o risco de tromboembolia pulmonar. Portanto, o D-dímero pode ser um marcador útil para estratificar o risco de embolia pulmonar em pacientes com COVID-19, tanto na fase aguda quanto na fase de recuperação (PETRAMALA *et al.*, 2023).

4.2.4 Tratamentos disponíveis

Como a COVID-19 é uma infecção viral, é possível tratá-la com antivirais. A OMS indica o uso de antivirais apenas nos casos mais graves da doença, como em casos em que há a necessidade de hospitalização (WHO, 2023). No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde (2023) para o uso de antivirais se adequa somente a grupos imunossuprimidos e idade igual ou superior a 65 anos.

Para os casos leves a moderados de COVID-19, a OMS recomenda apenas o uso de medicamentos para tratar os sintomas, como antitérmicos e anti-inflamatórios. A dexametasona, um anti-inflamatório esteroidal, apresentou uma redução significativa na mortalidade de pacientes que estavam em oxigenação ou ventilação mecânica (ZANZA *et al.*, 2022). Outra classe de anti-inflamatórios são os não-esteroidais, que atuam principalmente inibindo a atividade das enzimas ciclooxigenases, que participam indiretamente, através das prostaglandinas, no processo de inflamação do organismo (CHAMKOURI *et al.*, 2023).

Estudos apontam que o uso de ibuprofeno, um anti-inflamatório não-esteroidal, pode prevenir uma tempestade de citocinas mortal nos pacientes de COVID-19, pois reduzem uma citocina importante neste evento patológico, a interleucina 6 (IL-6). Porém, o uso desta classe de medicamentos deve ser bem monitorado e cauteloso, não sendo recomendado seu uso indiscriminado (W. ZHANG *et al.*, 2022).

O uso de antivirais, como a associação de nirmatrelvir e ritonavir (nome comercial Paxlovid), podem diminuir o tempo de hospitalização e conseqüentemente a morte de pacientes com potencial risco de agravamento da infecção (TIAN *et al.*, 2023). Outro

antiviral que impacta positivamente em casos mais graves é o remdesivir, que aumenta as taxas de recuperação e reduz a mortalidade (GODWIN *et al.*, 2023). O azvudine é um medicamento tradicionalmente utilizado para tratar pacientes com HIV-1, porém alguns estudos também indicaram que esse composto possui grande potencial para o tratamento de COVID-19 (ZHU, 2023).

4.3 Produtos naturais

4.3.4 Histórico do uso tradicional de produtos naturais

O uso de produtos naturais, como plantas e ervas, para o tratamento de doenças e sintomas é tão antigo quanto a humanidade. Estudos arqueológicos indicam que o uso de plantas medicinais era uma prática comum em tempos pré-históricos (HALBERSTEIN, 2005).

Há milênios, a medicina egípcia já se destacava por sua complexa farmacopeia à base de recursos naturais. Extraíndo substâncias curativas do reino animal, mineral e principalmente vegetal, os antigos médicos egípcios combatiam diversas doenças. Extratos vegetais, preparados de diversas maneiras, eram ingeridos, aplicados topicamente ou inalados, demonstrando a engenhosidade e o conhecimento avançado da época (HALBERSTEIN, 2005).

Segundo a OMS, as plantas medicinais tradicionais são definidas como material vegetal encontrado na natureza e que são utilizados sem qualquer tipo de processamento industrial, ou com um processamento mínimo e que tenha como finalidade o tratamento de doenças e sintomas regionalmente ou em todo o território (JAMSHIDI-KIA *et al.*, 2017).

No Brasil, a prática da fitoterapia teve seu reconhecimento documentado durante a 8ª Conferência Nacional de 1986, ao definir sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) que ainda estava em desenvolvimento. Duas décadas depois, foi regulamentada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, oficializando os fitoterápicos e plantas medicinais como alternativas terapêuticas ao público da atenção primária à saúde. Essa medida contribuiu na valorização do saber popular e do conhecimento tradicional da vasta flora brasileira (PATRÍCIO *et al.*, 2022).

O uso tradicional de plantas medicinais presentes em culturas ao redor do mundo impulsionou pesquisas aprofundadas, que junto aos avanços científicos e tecnológicos possibilitaram a investigação aprofundada das estruturas moleculares das plantas medicinais, elucidando seus mecanismos de ação e permitindo o desenvolvimento de novos fármacos. Essa busca por medicamentos de origem natural resultou em descobertas importantes, como o ácido acetilsalicílico, derivado da casca do salgueiro, e a morfina, extraída do ópio. (JAMSHIDI-KIA *et al.*, 2017).

4.3.5 Produtos naturais com propriedade antiviral

Cada planta medicinal possui uma grande gama de compostos bioativos, que podem ter diferentes atividades em um organismo, como anti-inflamatória, antimicrobiana, antiviral e diversas outras (TI *et al.*, 2021). A capacidade antiviral das plantas medicinais se manifesta através de uma multiplicidade de mecanismos moleculares distintos, dependendo da espécie vegetal, da natureza do vírus e do estado de saúde do indivíduo (MUKHTAR *et al.*, 2008).

A atividade antiviral pode acontecer por moléculas que bloqueiam a entrada do vírus nas células, ou por outras que interagem com seu material genético, impedindo sua replicação. Há também aquelas que direcionam o ataque diretamente para as células já infectadas, eliminando-as e impedindo a propagação da doença. Genericamente, o extrato natural das plantas irá estimular o sistema imunológico do organismo, para que dessa forma haja a defesa ativa contra o agente patológico (MUKHTAR *et al.*, 2008).

Pode-se citar a cúrcuma (*Curcuma longa*), alho (*Allium sativum*) e o gengibre (*Zingiber officinale*) dentre as diversas plantas com atividade antiviral e imunomodulatória que são conhecidas e utilizadas em todo o mundo (ANAND *et al.*, 2021). Para avaliar a atividade antiviral é possível utilizar um extrato da planta ou seus compostos isolados, chamados de fitocompostos (OLIVEIRA, JR *et al.*, 2022). Alguns dos exemplos que utilizam extratos para esse tipo de pesquisa serão citados a seguir.

Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que o *Geranium sanguineum* L. e o extrato de sabugueiro (*Sambucus nigra* L.) possuem potencial terapêutico contra o vírus *Influenza*, demonstrando eficácia e segurança como estratégias complementares no combate ao vírus da gripe comum (MUKHTAR *et al.*, 2008).

O vírus *Herpes simplex* (HSV) é um patógeno comum e existem muitos casos recorrentes dessa infecção. Estudos demonstram o potencial antiviral de duas plantas medicinais contra o HSV: *Carissa edulis* Vahl. apresentou atividade antiviral contra HSV-1 e HSV-2 *in vitro* e *in vivo*. *Phyllanthus urinaria* L. (nome popular de quebra-pedra) também se mostrou promissora, com compostos isolados inibindo HSV-1 e HSV-2. Esses estudos sugerem que ambas as plantas merecem investigações aprofundadas como possíveis agentes terapêuticos contra o HSV (MUKHTAR *et al.*, 2008).

O vírus da dengue tipo 2 (DENV-2) representa um problema de saúde pública global. Alguns estudos apresentam o potencial anti-DENV-2 do extrato aquoso das folhas de *Azadirachta indica* Juss. (nome popular de nim), inibindo o vírus tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Essa descoberta abre caminho para investigações mais aprofundadas sobre o nim como alternativa terapêutica contra a dengue (MUKHTAR *et al.*, 2008).

Estudos *in vitro* identificaram que os tubérculos de raiz de algumas espécies, como *Rheum officinale* Baill (Ruibarbo-da-China) e *Polygonum multiflorum* Thunb. (Fo Ti) são capazes de inibir a entrada do vírus SARS-CoV nas células hospedeiras, ao impedir a ligação da proteína S de membrana ao ACE2 (NAMIRANIAN *et al.*, 2022). Além dessas, a lectina extraída da alga vermelha também mostrou potencial para inibir a proteína *Spike* ao ligar-se a ela, impedindo a ligação com a célula hospedeira (NAMIRANIAN *et al.*, 2022).

Além das plantas citadas anteriormente, pode-se utilizar também compostos isolados encontrados nelas para testar a atividade biológica. A propriedade antiviral está ligada a essas substâncias específicas como os alcalóides, kaempferol, a quercetina, as catequinas e os flavonoides, lignanas, saponinas, taninos, luteolina, apigenina e baicalina. Esses compostos isolados atuam em diferentes mecanismos da infecção viral, podendo ser na inibição da entrada viral no organismo, ou destruição do nucleocapsídeo e do material genético, ou inibindo as etapas de replicação do vírus (DHAMA *et al.*, 2018).

Os flavonoides são substâncias do metabolismo secundário de plantas e que possuem conhecida atividade antiviral. Eles atuam inibindo a entrada viral e ligação do vírus nas células, bem como a replicação e tradução da proteína viral. Através da ativação de fatores de transcrição gênica e da secreção de citocinas, os flavonoides estimulam a produção de moléculas antivirais e defendem a célula contra a infecção. A estrutura dos flavonoides indica potencial capacidade de inibir a neuraminidase do vírus influenza os torna promissores contra a gripe comum (ANAND *et al.*, 2021).

O kaempferol, um flavonóide presente em frutas e vegetais, demonstra potencial antiviral contra diversos patógenos. Estudos evidenciam sua capacidade de inibir a transcriptase reversa do vírus HIV-1, bloqueando dessa forma a replicação viral. Além desse, o kaempferol-7-O-glucosídeo também apresenta efeito inibitório na mesma enzima (ANAND *et al.*, 2021).

As saponinas triterpenoides são moléculas compostas por conjugados de açúcares naturais de triterpenos (SIMÕES *et al.*, 1999). Um tipo específico de saponina triterpenoide, chamada TS21, demonstrou atividade antiviral contra o HSV-1 ao inibir a síntese proteica do capsídeo viral e conseqüentemente a replicação do vírus. Além dessa propriedade, as saponinas têm efeitos anti-inflamatórios e imunomodulatórios (ANAND *et al.*, 2021).

O própolis é um produto natural resinoso, biotransformado por abelhas e que tem como função vedar as entradas da colméia dificultando a proliferação de microorganismos e umidade. Ele é composto, em sua maioria, por misturas de resinas e ceras fabricadas pelas abelhas, que coletam exsudatos de árvores e botões, os misturam e digerem, resultando nesse complexo conjunto de substâncias. Além desse material apolar, o própolis também é constituído por óleos essenciais, pólen e outros compostos orgânicos como flavonóides, derivados fenólicos, terpenos, ésteres e outros antioxidantes (ISMAIL *et al.*, 2021). Estudos *in vitro* e *in vivo* utilizando o extrato de própolis brasileiro demonstraram sua potente ação contra o vírus da gripe. Em outra pesquisa, os resultados obtidos foram comparados com a ação antiviral do aciclovir e concluiu-se que o extrato de própolis possui ação semelhante ao fármaco (FIORINI *et al.*, 2021).

4.3.6 Produtos naturais com propriedade anti-inflamatória

Assim como nos compostos antivirais naturais, a atividade anti-inflamatória também pode ser atingida utilizando extrato das plantas ou compostos isolados. Uma vantagem de utilizar o extrato é o possível sinergismo entre as substâncias que poderá exercer uma atividade maior contra a inflamação. Porém, nem sempre esse sinergismo acontece, podendo também existir a redução da atividade inflamatória. Nesse caso há maior sucesso quando são utilizados compostos isolados. Isso pode ser evidenciado por estudos que mostram uma maior atividade anti-inflamatória de compostos puros como a amentoflavona, pseudohipericina e hiperforina, extraídos e isolados de *Hypericum perforatum* (HAMMER *et al.*, 2007; AZAB *et al.*, 2016).

A quercetina, um outro componente natural, está presente em muitos vegetais como o jiló (*Abutilon indicum*) e a cebola (*Allium cepa*). Estudos utilizando a cebola e o

jiló encontraram altas quantidades de quercetina, que apresentaram atividade anti-inflamatória significativa. Além desses, o alho (*Allium sativa*) também demonstrou efeito anti-inflamatório que se deve à presença da alicina, um composto organossulfurado (AZAB *et al.*, 2016). Outros flavonoides como a rutina e a hesperidina também possuem atividade anti-inflamatória. A rutina está relacionada com a inibição significativa das vias da ciclooxigenase e da lipoxigenase em doses elevadas, enquanto a hesperidina administrada via sub-cutânea apresentou efeito anti-inflamatório em edemas induzidos por carragenina e dextrana (GUARDIA *et al.*, 2001).

O ácido ferúlico, presente no tomate (*Solanum lycopersicum* L.) apresentou ação anti-inflamatória significativa em macrófagos estimulados com lipopolissacarídeos (*in vitro*), evidenciado pela diminuição da secreção de IL-1 β (interleucina-1 β) e TNF- α (fator de necrose tumoral α) e pela redução da atividade de NF- κ B (fator nuclear κ B; NAVARRETE *et al.*, 2015). Os triterpenos, encontrados em plantas como *Rosmarinus officinalis*, *Lavandula latifolia* e *Salvia triloba* têm expressiva ação antiedematogênica quando comparados à hidrocortisona em edemas de pata de rato induzido por carragenina e formaldeído (GUPTA *et al.*, 1968; AZAB *et al.*, 2016).

Em estudo conduzido por Xin *et al.* (2013) foi possível evidenciar a atividade anti-inflamatória do salicilato de etila 2-O- β -D-glucosídeo, um composto proveniente das folhas de *Gaultheria yunnanensis*, que demonstrou suprimir a produção de citocinas inflamatórias em ensaios realizados *in vitro* (MAIONE *et al.*, 2015). O resveratrol, encontrado em frutas como a uva, o cranberry e blueberries também possui conhecida ação anti-inflamatória através da inibição da liberação de citocinas e quimiocinas, podendo ser uma substância em potencial para minimizar a tempestade de citocinas que é ativada em processos inflamatórios (MOHAMMED *et al.*, 2023).

Quando há a preferência pelo extrato para preservar a sinergia dos compostos, é necessário realizar uma análise da polaridade dos componentes. Dessa forma é possível compreender a constituição de cada extrato e como a polaridade irá influenciar na atividade biológica. Para isso pode-se utilizar solventes mais polares como a água e solventes menos polares como o diclorometano, ou até mesmo uma mistura de solventes com o intuito de extrair compostos de polaridade média (ZREEN *et al.*, 2022). Em estudo realizado por Li *et al.* (2011), foram preparados extratos do fruto do espinafre-alvar

(*Crataegus pinnatifida* Bunge) com diferentes polaridades e somente o extrato aquoso obteve atividade anti-inflamatória significativa (AZAB *et al.*, 2016).

Um estudo conduzido por Reid *et al.* (2000) avaliou a atividade anti-inflamatória dos extratos de *Dombeya rotundifolia*. Os extratos das folhas e cascas de *D. rotundifolia* obtidos a partir de etanol e diclorometano demonstraram alta atividade anti-inflamatória, mesmo em concentrações baixas. Outros autores, Luseba *et al.* (2007) estudaram o extrato diclorometanólico de *Schkuhria pinnata* e descobriram uma potente ação inibitória contra a enzima ciclooxigenase-1 (COX-1) encontrada em processos inflamatórios em organismos vivos. Ambas as plantas também exibiram uma atividade anti-inflamatória em potencial quando foram utilizados seus extratos preparados com acetona. Essa atividade foi atribuída aos efeitos antioxidantes das espécies, que são capazes de inibir espécies reativas de oxigênio (KUDUMELA *et al.*, 2018).

4.4 COVID-19 e produtos naturais

4.4.4 Produtos naturais com atividades promissoras

A COVID-19 é uma doença complexa, que atinge, em suma, o sistema imunológico e respiratório dos pacientes. Dito isso, não existem medicamentos disponíveis que sejam específicos para esse tipo de infecção viral, o que dificulta o tratamento e prolonga a infecção, podendo levar a quadros graves de pneumonia e até mesmo à morte (VELLINGIRI *et al.*, 2020). Preocupados com a situação da doença que se alastrou pelo mundo, cientistas e pesquisadores têm estudado alternativas terapêuticas advindas das plantas medicinais (NATH & DEBNATH, 2023).

Ao pensar em uma infecção viral, deve-se considerar também um sistema imunológico comprometido (BOOZARI *et al.*, 2021). Dessa forma, os estudos conduzidos por Sultan *et al.* indicam que algumas espécies de plantas com propriedades mundialmente conhecidas podem auxiliar na infecção ao estimular o sistema imunológico do paciente, como é o caso do alho (*Allium sativum*), gengibre (*Zingiber officinalis*), hipérico (*Hypericum perforatum*), chá verde (*Camellia sinensis*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*; SULTAN *et al.* 2014; HAFEZ GHORAN *et al.*, 2021).

O gengibre é uma raiz muito poderosa e utilizada mundialmente. Os compostos fitoquímicos presentes nessa planta, como o gingerol e o shogaol, possuem propriedades anti-inflamatórias, antivirais e antioxidantes que podem desempenhar um papel fundamental na patogênese da COVID-19. Ambos compostos possuem alta afinidade com a proteína S do SARS-CoV-2, estrutura responsável pela ligação do vírus com a ACE-2 das células humanas. Isso sugere um potencial mecanismo de ação antiviral através da inibição da interação vírus-hospedeiro e consequente impedimento da fusão do vírus à membrana celular (YAQI LI *et al.*, 2022).

O gingerol, composto fenólico presente no gengibre, atua reduzindo a secreção de IL-1, IL-12 e TNF- α , que desempenham papel crucial na patogênese inflamatória. Já o shogaol inibe a produção de prostaglandina E2 e citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β e TNF- α . A sinergia dos compostos do gengibre pode levar à diminuição de TNF- α ,

IL-1 e IL-6, que participam ativamente da tempestade de citocinas, evento característico da infecção por SARS-CoV-2 (MAIA *et al.*, 2023; UTAMI *et al.*, 2022).

Um ensaio clínico randomizado de 100 pacientes com COVID-19 demonstrou que a utilização de equinácea associada ao *Z. officinalis* foi capaz de atenuar alguns sintomas clínicos, como tosse, falta de ar e mialgia. Foi observado nesse estudo que a prescrição dessas ervas resultou em um efeito sinérgico benéfico para fortalecer o sistema imunológico e minimizar a inflamação dos pacientes, o que levou a uma melhora clínica dos enfermos (MESRI *et al.*, 2021).

Em relação à atividade antiviral, algumas plantas se mostraram capazes de inibir a instalação da infecção por SARS-CoV-2 em estudos *in vitro*, como a *Andrographis paniculata*, que tanto seu extrato como seu metabólito secundário diterpenóide, andrografólido, impediram a replicação do vírus nas células *in vitro*, de maneira dependente da dose utilizada. A eficácia desses produtos contra o SARS-CoV-2 se manifesta através da inibição da entrada do vírus nas células, pois foi observada uma queda do RNA viral nas culturas de células (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Estudos *in vitro* comprovaram a capacidade do extrato aquoso da cúrcuma (*Curcuma longa*) de neutralizar o SARS-CoV-2, sem apresentar efeito citotóxico. A curcumina, principal componente ativo da cúrcuma, também demonstrou ter propriedades antivirais, reduzindo a quantidade de RNA viral e impedindo a entrada do vírus nas células, o que indica seu potencial para o combate a infecções virais (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022; BORMANN *et al.*, 2021).

Além dessas propriedades, a cúrcuma foi objeto de estudo de Gupta *et al.* (2021), que fizeram um estudo *in silico* utilizando a técnica de *docking* molecular com vários fitocompostos dessa planta para analisar a força de ligação entre eles e a protease principal (M_{pro}) do SARS-CoV-2 (GUPTA *et al.*, 2021). Houveram seis compostos principais que demonstraram grande força de ligação com a protease principal, essencial na replicação do vírus, o que interromperia o ciclo de vida desse organismo. Essa informação, juntamente com os estudos *in vitro* realizados com a *Curcuma longa* corroboram para o potencial da planta como grande aliado no tratamento da COVID-19 (NATH & DEBNATH, 2023).

Um estudo similar, conduzido por Mathpal e colaboradores (2022), utilizou biomoléculas de *Moringa oleifera*, planta com conhecidas atividades antibacteriana, antiviral e antioxidante. Os compostos vicenina-2, vitexina e kaempferol-2-O-rutinosídeo apresentaram boa afinidade de ligação com a M_{pro} (MATHPAL *et al.*, 2022). Outro estudo *in silico* foi feito, com a mesma planta medicinal, porém utilizando uma abordagem de design de fármacos assistida por computador, e foram identificados três compostos com potencial atividade inibitória da protease principal do vírus: isorhamnetina, kaempferol e apigenina (NATH & DEBNATH, 2023; SEN *et al.*, 2022).

O própolis, produto natural resinoso e de composição complexa, possui importantes propriedades farmacológicas (RIVERA-YAÑEZ *et al.*, 2020). Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que o própolis inibiu a produção de IL-17, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 e INF- γ , que são citocinas importantes no processo de inflamação (SOBRINHO *et al.*, 2022). Outro estudo conduzido por Piñeros *et al.* trouxe como resultado a redução da inflamação e produção de muco nos pulmões, bem como aumento de células imunes, eosinofílicas e macrófagos no fluido broncoalveolar. Houve diminuição relevante também de interleucinas como a IL-5 e IL-13 nos pulmões (PIÑEROS *et al.*, 2020).

Um ensaio clínico randomizado, aberto e de centro único realizado no ano de 2021, com uma amostra de 80 pacientes hospitalizados com COVID-19, demonstrou que o extrato de própolis verde brasileiro teve impacto positivo na redução de tempo de hospitalização. Além desse fator favorável, foi observado um efeito protetor renal nos pacientes submetidos ao estudo (SILVEIRA *et al.*, 2021).

Há a possibilidade de extrapolar estudos de plantas que se mostraram eficientes contra sintomas da infecção por SARS-CoV para a COVID-19, como é o caso da *Houttuynia cordata*, que pelo seu uso tradicional se mostrou eficiente no alívio de sintomas como abscesso pulmonar, produção de muco, tosse e pneumonia, que também são comumente encontrados na infecção por SARS-CoV-2. Além dos sintomas pulmonares, a *H. cordata* também reduziu de maneira efetiva as citocinas inflamatórias envolvidas no processo de infecção (HAFEZ GHORAN *et al.*, 2021).

Os compostos de *Houttuynia cordata* foram estudados através da técnica de *docking* molecular onde foi revelado em o composto 6-hidroxiondansetrona mostrou alta afinidade de ligação no receptor M_{pro} do SARS-CoV-2, o que é um forte indicativo de que

essa substância encontrada na erva medicinal pode ser utilizada para inibir a protease principal do vírus, impedindo o processo de replicação do mesmo (DAS *et al.*, 2022).

A *Glycyrrhiza glabra*, ou alcaçuz, é uma planta muito popular, principalmente na Ayurveda, sistema indiano milenar de medicina, utilizada como remédio complementar para algumas doenças inflamatórias (RIZVI *et al.*, 2022). O alcaçuz também é amplamente aplicado na medicina tradicional persa para distúrbios pulmonares, febre e tosse (SOLEIMAN-MEIGOONI *et al.*, 2022). Além do uso tradicional, o alcaçuz possui efeitos farmacológicos bem conhecidos como antiviral, antimicrobiano, antiasmático e imunomodulador. Isso se dá pela presença de fitoquímicos como os alcalóides, os polifenóis, terpenos, flavonoides e cumarinas (RIZVI *et al.*, 2022).

Um estudo conduzido por Soleiman-Meigooni e colaboradores avaliou a eficácia de um xarope a base de extrato aquoso de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) para tratar sintomas de COVID-19 em pacientes hospitalizados. Os resultados obtidos demonstraram uma diminuição do tempo de internação hospitalar dos pacientes, e dos marcadores inflamatórios, bem como a melhora na saturação de oxigênio (SOLEIMAN-MEIGOONI *et al.*, 2022). Outro estudo *in vivo* utilizou modelos animais para testar a capacidade imunomodulatória de *G. glabra*. Os resultados encontrados sugeriram que o tratamento profilático com extrato de alcaçuz pode levar a uma resposta positiva na redução da carga viral pulmonar, pós exposição ao vírus. Além disso, o estudo avaliou a ação imunomodulatória da planta *in vitro*, que foi capaz de inibir as citocinas pró-inflamatórias de maneira comparável ao fármaco remdesivir (RIZVI *et al.*, 2022).

5 Discussão

A infecção por SARS-CoV-2 envolve uma ampla gama de sintomas e respostas patofisiológicas complexas, exigindo abordagens terapêuticas que tratem diferentes aspectos da doença. Nesse contexto, produtos naturais têm se mostrado opções promissoras devido à sua alta tolerância e baixa incidência de efeitos colaterais (RATTIS *et al.*, 2021). O gengibre, por exemplo, possui propriedades antivirais, anti-inflamatórias e imunomodulatórias, sugerindo potencial para tratar os sintomas da COVID-19, embora mais estudos sejam necessários para avaliar sua eficácia em diferentes variantes do vírus e dosagens seguras (UTAMI *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2022). Estudos também destacam o potencial da combinação de produtos naturais, como gengibre e *Echinacea*, que mostraram melhora dos sintomas em pacientes ambulatoriais (MESRI *et al.*, 2021).

A *Curcuma longa* e a curcumina também foram investigadas, demonstrando *in vitro* capacidade antiviral contra o SARS-CoV-2, com segurança terapêutica e atividade imunomoduladora. No entanto, estudos adicionais são necessários para explorar sua farmacocinética e toxicidade (BORMANN *et al.*, 2021; GUPTA *et al.*, 2020). Da mesma forma, compostos da *Moringa oleifera* mostraram potencial para inibir a protease do vírus e reduzir a inflamação, podendo ser otimizados para maior eficácia (MATHPAL *et al.*, 2022).

O própolis, conhecido por suas propriedades antivirais e anti-inflamatórias, também é uma alternativa promissora, mas sua composição química variável exige padronização para garantir resultados consistentes (SOBRINHO *et al.*, 2022; RIVERA-YAÑEZ *et al.*, 2020). Embora estudos iniciais mostrem benefícios em pacientes com COVID-19, há necessidade de ensaios mais robustos para confirmar sua eficácia, especialmente no que diz respeito à dosagem, via de administração e interação com outros medicamentos (SILVEIRA *et al.*, 2021).

Por fim, o alcaçuz tem mostrado potencial para reduzir marcadores inflamatórios e carga viral, além de melhorar a oxigenação em pacientes com COVID-19. Contudo, pesquisas clínicas mais amplas são essenciais para confirmar sua segurança e eficácia no tratamento da doença (SOLEIMAN-MEIGOONI *et al.*, 2022; RIZVI *et al.*, 2022).

6 Conclusão

Esse estudo de revisão trouxe uma visão ampla sobre os produtos naturais e como eles podem se aplicar para o tratamento da COVID-19 e seus sintomas, incluindo vários estudos e pesquisas *in silico*, *in vitro*, *in vivo* e clínicas. Podemos destacar que nem sempre esses resultados promissores podem ser aplicados na prática clínica e que exigem cautela. Devemos considerar que há complexidade nas interações entre os compostos bioativos dos produtos naturais e o organismo humano, como também existe uma resposta individual dos pacientes aos tratamentos e, portanto, devem ser feitos estudos clínicos e bem desenhados de longo prazo para avaliar a segurança e eficácia dos produtos naturais no tratamento da COVID-19.

Além disso, é de suma importância a padronização dos métodos de extração e fabricação dos produtos naturais para que o composto final a ser utilizado seja de alta qualidade e pureza. Dessa forma, há uma maior segurança nos resultados e diminuição de possíveis efeitos adversos. Outra questão a ser abordada é a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na interação dos compostos naturais e o sistema imunológico humano. A partir da elucidação desses mecanismos será possível desenvolver terapias mais eficazes e individualizadas, respeitando as particularidades de cada paciente, bem como o desenvolvimento de novos fármacos a partir de compostos naturais, levando a uma geração de medicamentos com menores riscos de resistência viral e efeitos adversos.

Conclui-se então que os produtos naturais podem ser uma ferramenta complementar ao tratamento da COVID-19, não sendo capaz de substituir o tratamento convencional por completo. As pesquisas, clínica e científica, devem permanecer avançando para que todo o potencial desses compostos possa ser compreendido, corroborando com a garantia da segurança e eficácia do uso clínico. Por fim, é importante enfatizar que o uso de produtos naturais deve ser sempre feito com a orientação e supervisão de profissionais da saúde, uma vez que, a automedicação e uso indiscriminado de produtos naturais podem levar a interações medicamentosas e agravamento de quadros clínicos.

7 Referências

ATZRODT, Cassandra L. *et al.* **A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2.** The FEBS journal, v. 287, n. 17, p. 3633-3650, 2020.

WHO - World Health Organization. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 20 de outubro de 2023.

SHARMA, Anshika; AHMAD FAROUK, Isra; LAL, Sunil Kumar. **COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention.** Viruses, v. 13, n. 2, p. 202, 2021.

REHMAN, Heena; AHMAD, Md Iftekhar. **COVID-19: a wreak havoc across the globe.** Archives of physiology and biochemistry, v. 129, n. 1, p. 82-94, 2023.

ECCLES, Ronald *et al.* **Treatment of COVID-19 symptoms with Over the Counter (OTC) medicines used for treatment of common cold and flu.** Clinical Infection in Practice, p. 100230, 2023.

HUANG, Chaolin *et al.* **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** The lancet, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

ZHENG, Qian *et al.* **Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19: a meta-analysis.** Journal of Infection, v. 86, n. 1, p. 66-117, 2023.

AMANI, Behnam; AMANI, Bahman. **Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: a rapid review and meta-analysis.** Journal of Medical Virology, v. 95, n. 2, p. e28441, 2023.

FEI, Lingling *et al.* **Efficacy and safety of glucocorticoids in treatment of COVID-19: a retrospective study.** Ann Palliat Med, p. 2085-2092, 2022.

LI, Fu-Shuang; WENG, Jing-Ke. **Demystifying traditional herbal medicine with modern approach.** Nature plants, v. 3, n. 8, p. 1-7, 2017.

PATRIDGE, Eric *et al.* **An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives.** Drug discovery today, v. 21, n. 2, p. 204-207, 2016.

YUAN, Gaofeng *et al.* **Natural products and anti-inflammatory activity.** Asia Pacific journal of clinical nutrition, v. 15, n. 2, 2006.

SATOSKAR, R. R.; SHAH, S. J.; SHENOY, S. G. **Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation.** International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology, v. 24, n. 12, p. 651-654, 1986.

OLAJIDE, Olumayokun A.; SARKER, Satyajit D. **Anti-inflammatory natural products.** In: Annual reports in medicinal chemistry. Academic Press, 2020. p. 153-177.

LIN, Liang-Tzung; HSU, Wen-Chan; LIN, Chun-Ching. **Antiviral natural products and herbal medicines.** Journal of traditional and complementary medicine, v. 4, n. 1, p. 24-35, 2014.

DAO, Trong Tuan *et al.* **Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from *Glycyrrhiza inflata*.** Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 21, n. 1, p. 294-298, 2011.

WANG, Huihui *et al.* **The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2.** European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, v. 39, p. 1629-1635, 2020.

TU, Yung-Fang *et al.* **A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials.** International journal of molecular sciences, v. 21, n. 7, p. 2657, 2020.

CUI, Jie; LI, Fang; SHI, Zheng-Li. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** Nature reviews microbiology, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.

TABIBZADEH, Alireza *et al.* **Evolutionary study of COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as an emerging coronavirus:**

Phylogenetic analysis and literature review. *Veterinary medicine and science*, v. 7, n. 2, p. 559-571, 2021.

HU, Ben *et al.* **Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021.

WANG, Mei-Yue *et al.* **SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development.** *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 10, p. 587269, 2020.

LIU, Ping *et al.* **Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)?** *PLoS Pathogens*, v. 16, n. 5, p. e1008421, 2020.

ZHANG, Jun *et al.* **Structure of SARS-CoV-2 spike protein.** *Current opinion in virology*, v. 50, p. 173-182, 2021.

ISLAM, Md Jahirul *et al.* **A review on structural, non-structural, and accessory proteins of SARS-CoV-2: Highlighting drug target sites.** *Immunobiology*, v. 228, n. 1, p. 152302, 2023.

BHAT, Eijaz Ahmed *et al.* **SARS-CoV-2: insight in genome structure, pathogenesis and viral receptor binding analysis—an updated review.** *International immunopharmacology*, v. 95, p. 107493, 2021.

NARWAL, Manju *et al.* **SARS-CoV-2 polyprotein substrate regulates the stepwise Mpro cleavage reaction.** *Journal of Biological Chemistry*, v. 299, n. 5, 2023.

ZHAO, Yao *et al.* **Structural basis for replicase polyprotein cleavage and substrate specificity of main protease from SARS-CoV-2.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 119, n. 16, p. e2117142119, 2022.

LAN, Jun *et al.* **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor.** *nature*, v. 581, n. 7807, p. 215-220, 2020.

WALLS, Alexandra C. *et al.* **Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein.** *Cell*, v. 181, n. 2, p. 281-292. e6, 2020.

CHAN, Jasper Fuk-Woo *et al.* **Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan.** *Emerging microbes & infections*, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020.

GUPTA, Parakriti *et al.* **Emergence of COVID-19 variants: An update.** *Cureus*, v. 15, n. 7, 2023.

LEE, Cameron YS; SUZUKI, Jon B. **COVID-19: variants, immunity, and therapeutics for non-hospitalized patients.** *Biomedicines*, v. 11, n. 7, p. 2055, 2023.

MAGAZINE, Nicholas *et al.* **Mutations and evolution of the SARS-CoV-2 spike protein.** *Viruses*, v. 14, n. 3, p. 640, 2022.

WHO. **Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.** Disponível em: <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)>. Acesso em: 18/01/2024.

HAO, Xingjie *et al.* **Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan.** *Nature*, v. 584, n. 7821, p. 420-424, 2020.

MORAWSKA, Lidia *et al.* **How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised?** *Environment international*, v. 142, p. 105832, 2020.

LOTFI, Melika; HAMBLIN, Michael R.; REZAEI, Nima. **COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities.** *Clinica chimica acta*, v. 508, p. 254-266, 2020.

TANG, Julian W. **SARS-CoV-2 and aerosols - Arguing over the evidence.** *Journal of virological methods*, v. 289, p. 114033, 2021.

LINDSLEY, William G. *et al.* **Efficacy of portable air cleaners and masking for reducing indoor exposure to simulated exhaled SARS-CoV-2 aerosols - United States, 2021.** Morbidity and mortality weekly report, v. 70, n. 27, p. 972, 2021.

WIDJAJA, Gunawan *et al.* **Humoral immune mechanisms involved in protective and pathological immunity during COVID-19.** Human Immunology, v. 82, n. 10, p. 733-745, 2021.

WU, Yu *et al.* **Incubation period of COVID-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: a systematic review and meta-analysis.** JAMA network open, v. 5, n. 8, p. e2228008-e2228008, 2022.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. **The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19.** Journal of infection, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.

ZANZA, Christian *et al.* **Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy.** Medicina, v. 58, n. 2, p. 144, 2022.

ZUMU, Mhasisielie *et al.* **Clinico-pathological study among COVID-19 patients during the second wave of COVID-19 pandemic in Andaman Nicobar Island - “A retrospective cross-sectional study”.** Journal of Family Medicine and Primary Care, v. 11, n. 11, p. 7113, 2022.

TAHMASEBI, Safa *et al.* **Immunomodulatory effects of nanocurcumin on Th17 cell responses in mild and severe COVID-19 patients.** Journal of cellular physiology, v. 236, n. 7, p. 5325-5338, 2021.

WANG, Zhufeng *et al.* **Clinical symptoms, comorbidities and complications in severe and non-severe patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis without cases duplication.** Medicine, v. 99, n. 48, 2020.

ZHANG, Wen *et al.* **Anti-inflammatory and immune therapy in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: An update.** Clinical Immunology, v. 239, p. 109022, 2022.

YAO, Yumeng *et al.* **D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study.** *Journal of intensive care*, v. 8, p. 1-11, 2020.

NOTARTE, Kin Israel *et al.* **Age, sex and previous comorbidities as risk factors not associated with SARS-CoV-2 infection for long COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of clinical medicine*, v. 11, n. 24, p. 7314, 2022.

LECHUGA, Guilherme C.; MOREL, Carlos M.; DE-SIMONE, Salvatore Giovanni. **Hematological alterations associated with long COVID-19.** *Frontiers in Physiology*, v. 14, p. 1203472, 2023.

DU, Min *et al.* **Comparison of long COVID-19 caused by different SARS-CoV-2 strains: a systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 23, p. 16010, 2022.

TOMCZYK, Piotr; TOMCZYK, Dominika. **Pulmonary embolism in patients in acute COVID-19, long-COVID and post-COVID syndrome.** *Epidemiological Review/Przegląd Epidemiologiczny*, v. 77, n. 2, 2023.

PETRAMALA, Luigi *et al.* **Pulmonary embolism post-Covid-19 infection: pathophysiological mechanisms and vascular damage biomarkers.** *Clinical and Experimental Medicine*, v. 23, n. 8, p. 4871-4880, 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Atualização das diretrizes sobre os tratamentos para COVID-19.** 10 nov. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/10-11-2023-who-updates-guidelines-on-treatments-for-covid-19>>. Acesso em: 28 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento COVID-19.** Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude/2023/covid-19/tratamento>>. Acesso em: 28 jan. 2024.

CHAMKOURI, Narges *et al.* **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in viral infections disease, specially COVID-19.** *Advanced Biomedical Research*, v. 12, 2023.

TIAN, Haokun *et al.* **Efficacy and safety of paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) in the treatment of COVID-19: An updated meta-analysis and trial sequential analysis.** *Reviews in Medical Virology*, v. 33, n. 5, p. e2473, 2023.

GODWIN, Patrick O. *et al.* **Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Narrative Review.** *Infectious Diseases and Therapy*, p. 1-19, 2024.

ZHU, Ke-Wei. **Visionary efficacy and safety evaluation of Azvudine in the prospective treatment of COVID-19 based on four phase III clinical trials.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1228548, 2023.

HALBERSTEIN, Robert A. **Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns.** *Annals of epidemiology*, v. 15, n. 9, p. 686-699, 2005.

JAMSHIDI-KIA, Fatemeh; LORIGOOINI, Zahra; AMINI-KHOEI, Hossein. **Medicinal plants: Past history and future perspective.** *Journal of herbmed pharmacology*, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2017.

PATRÍCIO, Karina Pavão *et al.* **O uso de plantas medicinais na atenção primária à saúde: revisão integrativa.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, p. 677-686, 2022.

TI, Huihui *et al.* **Progress of plant medicine derived extracts and alkaloids on modulating viral infections and inflammation.** *Drug design, development and therapy*, p. 1385-1408, 2021.

MUKHTAR, Muhammad *et al.* **Antiviral potentials of medicinal plants.** *Virus research*, v. 131, n. 2, p. 111-120, 2008.

ANAND, Arumugam Vijaya *et al.* **Medicinal plants, phytochemicals, and herbs to combat viral pathogens including SARS-CoV-2.** *Molecules*, v. 26, n. 6, p. 1775, 2021.

OLIVEIRA, Jonatas Rafael De *et al.* **Antiviral activity of medicinal plant-derived products against SARS-CoV-2.** *Experimental Biology and Medicine*, v. 247, n. 20, p. 1797-1809, 2022.

NAMIRANIAN, Parva *et al.* **Antiviral Activity of Medicinal Plants against Human Coronavirus: a systematic scoping review of in vitro and in vivo experimentations.** *Journal of Traditional Chinese Medicine*, v. 42, n. 3, 2022.

DHAMA, Kuldeep *et al.* **Medicinal and therapeutic potential of herbs and plant metabolites/extracts countering viral pathogens-current knowledge and future prospects.** *Current drug metabolism*, v. 19, n. 3, p. 236-263, 2018.

SIMÕES, C. M. O.; AMOROS, M.; GIRRE, L. **Mechanism of antiviral activity of triterpenoid saponins.** *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, v. 13, n. 4, p. 323-328, 1999.

ISMAIL, Nur Faezah; ZULKIFLI, Muhammad Faiz; ISMAIL, Wan Iryani Wan. **Therapeutic potentials of bee products for treatment of COVID-19.** *IIUM Medical Journal Malaysia*, v. 21, n. 1, 2022.

FIORINI, Ana C. *et al.* **Antiviral activity of brazilian green propolis extract against sars-cov-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2) infection: Case report and review.** *Clinics*, v. 76, p. e2357, 2021.

HAMMER, Kimberly DP *et al.* **Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory Hypericum perforatum extracts and constituents in RAW264. 7 mouse macrophage cells.** *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 55, n. 18, p. 7323-7331, 2007.

AZAB, Abdullatif; NASSAR, Ahmad; AZAB, Abed N. **Anti-inflammatory activity of natural products.** *Molecules*, v. 21, n. 10, p. 1321, 2016.

GUARDIA, Teresita *et al.* **Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat.** *Il farmaco*, v. 56, n. 9, p. 683-687, 2001.

NAVARRETE, Simón; ALARCÓN, Marcelo; PALOMO, Iván. **Aqueous extract of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and ferulic acid reduce the expression of TNF- α and IL-1 β in LPS-activated macrophages.** *Molecules*, v. 20, n. 8, p. 15319-15329, 2015.

GUPTA, M. B. *et al.* **Anti-inflammatory activity of natural products (I) Triterpenoids.** *European Journal of Pharmacology*, v. 6, n. 1, p. 67-70, 1969.

XIN, Wenyu *et al.* **Evaluation of the new anti-inflammatory compound ethyl salicylate 2-O- β -D-glucoside and its possible mechanism of action.** *International immunopharmacology*, v. 15, n. 2, p. 303-308, 2013.

MAIONE, Francesco *et al.* **Medicinal plants with anti-inflammatory activities.** *Natural product research*, v. 30, n. 12, p. 1343-1352, 2016.

MOHAMMED, Mona A. **Fighting cytokine storm and immunomodulatory deficiency: By using natural products therapy up to now.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1111329, 2023.

ZREEN, Zohra *et al.* **A Comparative Study of *Diospyros malabarica* (Gaub) Extracts in Various Polarity-Dependent Solvents for Evaluation of Phytoconstituents and Biological Activities.** *BioMed Research International*, v. 2022, n. 1, p. 4746223, 2022.

LI, Chunmei; WANG, Myeong-Hyeon. **Anti-inflammatory effect of the water fraction from hawthorn fruit on LPS-stimulated RAW 264.7 cells.** *Nutrition research and practice*, v. 5, n. 2, p. 101, 2011.

REID, K. A.; JÄGER, A. K.; VAN STADEN, J. **Pharmacological and phytochemical properties of *Dombeya rotundifolia*.** *South African journal of botany*, v. 67, n. 2, p. 349-353, 2001.

LUSEBA, D. *et al.* **Antibacterial, anti-inflammatory and mutagenic effects of some medicinal plants used in South Africa for the treatment of wounds and retained placenta in livestock.** South African Journal of Botany, v. 73, n. 3, p. 378-383, 2007.

KUDUMELA, Refilwe G.; MCGAW, Lyndy J.; MASOKO, Peter. **Antibacterial interactions, anti-inflammatory and cytotoxic effects of four medicinal plant species.** BMC complementary and alternative medicine, v. 18, p. 1-7, 2018.

VELLINGIRI, Balachandar *et al.* **COVID-19: A promising cure for the global panic.** Science of the total environment, v. 725, p. 138277, 2020.

NATH, Moumita; DEBNATH, Pradip. **Therapeutic role of traditionally used Indian medicinal plants and spices in combating COVID-19 pandemic situation.** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 41, n. 12, p. 5894-5913, 2023.

BOOZARI, Motahareh; HOSSEINZADEH, Hossein. **Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies.** Phytotherapy Research, v. 35, n. 2, p. 864-876, 2021.

SULTAN, M. Tauseef *et al.* **Immunity: plants as effective mediators.** Critical reviews in food science and nutrition, v. 54, n. 10, p. 1298-1308, 2014.

HAFEZ GHORAN, Salar *et al.* **Natural products from medicinal plants with anti-human coronavirus activities.** Molecules, v. 26, n. 6, p. 1754, 2021.

LI, Yaqi *et al.* **Ginger supplement significantly reduced length of hospital stay in individuals with COVID-19.** Nutrition & Metabolism, v. 19, n. 1, p. 84, 2022.

MAIA, Vinicius *et al.* **SARS-Cov-2 and Bioactive Compounds: A Literature Review.** Journal of Advances in Medicine and Medical Research, v. 35, n. 19, p. 314-323, 2023.

UTAMI, Amalia Tri; QARRAH, Abdul Ghassan Abdullah. **Benefits of Ginger as Medicine for COVID-19: Literature Study.** Journal ISSN, v. 2766, p. 2276, 2022.

MESRI, Mehdi *et al.* **The effects of combination of Zingiber officinale and Echinacea on alleviation of clinical symptoms and hospitalization rate of suspected COVID-19 outpatients: a randomized controlled trial.** Journal of Complementary and Integrative Medicine, v. 18, n. 4, p. 775-781, 2021.

DE OLIVEIRA, Jonatas Rafael *et al.* **Antiviral activity of medicinal plant-derived products against SARS-CoV-2.** Experimental Biology and Medicine, v. 247, n. 20, p. 1797-1809, 2022.

BORMANN, Maren *et al.* **Turmeric root and its bioactive ingredient curcumin effectively neutralize SARS-CoV-2 in vitro.** Viruses, v. 13, n. 10, p. 1914, 2021.

GUPTA, Sanjay *et al.* **Identification of potential natural inhibitors of SARS-CoV2 main protease by molecular docking and simulation studies.** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 39, n. 12, p. 4334-4345, 2021.

MATHPAL, Shalini *et al.* **Screening of potential bio-molecules from Moringa olifera against SARS-CoV-2 main protease using computational approaches.** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 40, n. 20, p. 9885-9896, 2022.

SEN, Debanjan *et al.* **Potentiality of Moringa oleifera against SARS-CoV-2: identified by a rational computer aided drug design method.** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 40, n. 16, p. 7517-7534, 2022.

RIVERA-YAÑEZ, Nelly *et al.* **Biomedical properties of propolis on diverse chronic diseases and its potential applications and health benefits.** Nutrients, v. 13, n. 1, p. 78, 2020.

SOBRINHO, Rilcy Carla Silva *et al.* **Can propolis and their compounds be efficacy in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)? A systematic**

review. Research, Society and Development, v. 11, n. 8, p. e3411830302-e3411830302, 2022.

PIÑEROS, Annie R. *et al.* **Green propolis increases myeloid suppressor cells and CD4+ Foxp3+ cells and reduces Th2 inflammation in the lungs after allergen exposure.** Journal of Ethnopharmacology, v. 252, p. 112496, 2020.

SILVEIRA, Marcelo Augusto Duarte *et al.* **Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial.** Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 138, p. 111526, 2021.

HAFEZ GHORAN, Salar *et al.* **Natural products from medicinal plants with anti-human coronavirus activities.** Molecules, v. 26, n. 6, p. 1754, 2021.

DAS, Sanjib Kumar *et al.* **Identification of phytochemicals from *Houttuynia cordata* Thunb. as potential inhibitors for SARS-CoV-2 replication proteins through GC-MS/LC-MS characterization, molecular docking and molecular dynamics simulation.** Molecular Diversity, v. 26, n. 1, p. 365-388, 2022.

RIZVI, Zaigham Abbas *et al.* **Prophylactic treatment of *Glycyrrhiza glabra* mitigates COVID-19 pathology through inhibition of pro-inflammatory cytokines in the hamster model and NETosis.** Frontiers in Immunology, v. 13, p. 945583, 2022.

SOLEIMAN-MEIGOONI, Saeed *et al.* **Efficacy of a standardized herbal formulation from *Glycyrrhiza glabra* L. as an adjuvant treatment in hospitalized patients with COVID-19: A Randomized Controlled trial.** Journal of Ayurveda and Integrative Medicine, v. 13, n. 4, p. 100670, 2022.