



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE



BEATRIZ RIBEIRO FERREIRA

ESPÉCIES VEGETAIS UTILIZADAS NA TERAPÊUTICA E/OU PREVENÇÃO DA COVID-19: revisão integrativa, análise da desinformação na internet e estudo etnodirigido na população de São Luís-Maranhão

SÃO LUÍS

2023

BEATRIZ RIBEIRO FERREIRA

ESPÉCIES VEGETAIS UTILIZADAS NA TERAPÊUTICA E/OU PREVENÇÃO DA COVID-19: revisão integrativa, análise da desinformação na internet e estudo etnodirigido na população de São Luís-Maranhão

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestra em Saúde e Ambiente.

Área de Concentração: Saúde de Populações.

Linha de Pesquisa: Biotecnologia Aplicada à Saúde

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Flavia Maria Mendonça do Amaral

SÃO LUÍS

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Ribeiro Ferreira, Beatriz.

ESPÉCIES VEGETAIS UTILIZADAS NA TERAPÊUTICA E/OU
PREVENÇÃO DA COVID-19: revisão integrativa, análise da
desinformação na internet e estudo etnodirigido na
população de São Luís-Maranhão / Beatriz Ribeiro
Ferreira. - 2023.

209 p.

Orientador(a): Flavia Maria Mendonça do Amaral.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde e Ambiente/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
Universidade Federal do Maranhão, 2023.

1. Farmacovigilância. 2. Plantas Medicinais. 3.
SARS-CoV-2. I. Maria Mendonça do Amaral, Flavia. II.
Título.

BEATRIZ RIBEIRO FERREIRA

ESPÉCIES VEGETAIS UTILIZADAS NA TERAPÊUTICA E/OU PREVENÇÃO DA COVID-19: revisão integrativa, análise da desinformação na internet e estudo etnodirigido na população de São Luís-Maranhão

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestra em Saúde e Ambiente.

Área de Concentração: Saúde de Populações.
Linha de Pesquisa: Biotecnologia Aplicada à Saúde

Aprovada em 13/09/2022

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Flavia Maria Mendonça do Amaral - Orientadora
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Denise Fernandes Coutinho
Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Crisalida Machado Vilanova
Doutora em Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Elizangela Araújo Pestana Motta
Doutora em Ciências da Saúde
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ser tão bom comigo, por me abençoar e me guiar nessa trajetória.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) que me acolheu e me ofereceu essa oportunidade de qualificação profissional em minha vida. Em especial ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da UFMA, representado por seus professores, pelo acolhimento como aluna de pós-graduação e por proporcionarem tantas oportunidades de aprendizagem.

À CAPES, pela concessão da bolsa, que ajudou muito na trajetória. Tal como a Fapema, pelo custeio do meu projeto.

À minha tão querida orientadora, professora Flavia do Amaral, por me acolher sem ao menos me conhecer, por me oferecer a oportunidade de me inserir nesse mundo da pós-graduação, sou grata por cada detalhe, cada conversa, cada aprendizado, sem a senhora, eu não estaria aqui.

À minha mãe, Silvana Ribeiro, por ser os meus braços e minhas pernas, por me apoiar, por torcer quando a aprovação veio, por ser a minha fonte de inspiração, amo você até o infinito.

Agradeço aos amigos que fiz no metrado Danilo Torres, Joselma Pinheiro e Halana Tereza, sempre escutei que na pos-graduação era cada um por si, mas com vocês eu entendi que a união faz a força e vocês foram os meus braços nessa caminhada tão árdua.

À Jéssyca Wan Lume que sem ao menos me conhecer, segurou a minha mão e me ajudou com a pesquisa. Agradeço aos meus amigos desde a época da escola, Juliana Suathe, Mylena Karen, Mariana de Aquino, Manassés Ferreira, Tais Araujo e Yruama Camila, por todas as vezes que eu estava cansada e eles eram o meu refúgio, fazendo com que eu sempre lembrasse do propósito. Tal como a Sarah Beatriz que foi minha aluna, amiga e voluntária nessa pesquisa.

Por fim, agradeço a minha fonte de vida diária, a minha avó Iranilde, você permanece viva em minha memória e tudo é feito e conquistado por honra e glória ao seu nome, amo-te.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King

RESUMO

COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que surgiu em Wuhan, China, no final do ano 2019 e rapidamente se disseminou pelo mundo, sendo declarada uma pandemia em 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) . Os sintomas mais comuns da COVID-19 incluem febre, tosse seca, fadiga e dificuldade respiratória, podendo variar de leves a graves. A falta de um tratamento específico para a doença despertou um interesse crescente nas propriedades medicinais das plantas como possíveis aliadas no enfrentamento da doença. Algumas espécies vegetais têm sido estudadas por suas propriedades antivirais, imunomoduladoras e anti-inflamatórias, que podem desempenhar um papel importante na prevenção e no tratamento dos sintomas relacionados à COVID-19. Desta forma este trabalho tem por objetivo realizar um levantamento das plantas empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19, envolvendo revisão bibliográfica integrativa e investigação da disseminação da desinformação na internet sobre o tema; bem como realizar um estudo etnodirigido com a população de São Luís-Maranhão. A pesquisa iniciou a partir da revisão integrativa (artigo 01) com confecção de base de dados das espécies vegetais com potencial antiviral e imunomodulador usadas no contexto da Covid-19 segundo estudos etnodirigidos publicados no período de 2020 a 2022. Na sequência foi realizada uma análise nos sites de busca (artigo 02) visando as publicações sobre produtos naturais de origem vegetal empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19, avaliando as informações e comparando com a literatura para constatação da potencialidade de uso ou riscos associados ao uso. Por último foi realizado a pesquisa de campo com abordagem etnodirigida (artigo 03) no qual foram entrevistados 400 indivíduos, sendo 200 questionários aplicados nos estabelecimentos de saúde em São Luís, Maranhão e 200 por via online de dezembro de 2022 a março de 2023. No estudo etnobotânico (artigo 02) as espécies mais citadas foram *Curcuma longa* L. (Açafrão), *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Equinácea), *Rosmarinus officinalis* L. (Alecrim) e *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre), *Allium sativum* L.(Alho), *Eucalyptus globulus* Labill. (Eucalipto), *Glycyrrhiza glabra* L.(Alcaçuz), *Matricaria chamomilla* L. (Camomila), *Pimpinella anisum* L. (Erva-doce), *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc. e *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. (Unha de gato). Foi constatado que mesmo com alguns estudos referindo efeito antiviral e/ou imunomodulador, ainda não existem estudos robustos que comprovem o uso eficaz no tratamento da COVID-19. No estudo etnodirigido (artigo 03) conduzido, as seis espécies mais citadas foram *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., *Plectranthus barbatus* Andrews (Boldo), *Citrus limon* (L.) Osbeck (Limão), *Zingiber officinale* Roscoe.(Gengibre), *Allium sativum* L. (Alho) e *Stellaria media* (L.) Vill. (Hortelã). Ainda, como resultado, foi desenvolvido e registrado um software de banco de dados denominado “MEDFlora”, contendo todas as plantas inventariadas e seus estudos, além de uma cartilha para promover educação em saúde em COVID-19 para a população. Esses dados em conjunto incentivam a continuidade da validação da atividade antiviral contra SARS-CoV-2 das espécies por ensaios pré-clínicos e clínicos e reforçam o papel da etnobotânica como ferramenta, tanto na seleção de espécies vegetais para Pesquisa e Desenvolvimento de novos bioprodutos como na identificação de riscos e perigos associados ao uso terapêutico popular de plantas sem eficácia e segurança comprovados, incentivando assim as ações de Farmacovigilância em Fitoterapia.

Palavras-chaves: Plantas Medicinais; Farmacovigilância; SARS-CoV-2; Banco de dados MEDFlora

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which emerged in Wuhan, China, at the end of 2019. It quickly spread around the world and was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). The most common symptoms of COVID-19 include fever, dry cough, fatigue and difficulty breathing, and can range from mild to severe. The lack of a specific treatment for the disease has sparked a growing interest in the medicinal properties of plants as possible allies in dealing with the disease. Some plants have been studied for their antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory properties, which could play an important role in preventing and treating symptoms related to COVID-19. Thus, the aim of this study is to carry out a survey of plant species used and/or referred to popularly in the treatment and/or prevention of COVID-19, involving an integrative bibliographic review and an investigation into the dissemination of misinformation on the subject on the internet; as well as to carry out an ethnodirected study with the population of São Luís, Ma. The research began with an integrative review (article 01) in databases of plant species with antiviral and immunomodulatory potential used in the context of Covid-19 according to ethnodirected studies published between 2020 and 2022. Next, an analysis was carried out on search engines (article 02), looking for publications on natural products of plant origin used and/or popularly referred to in the therapy and/or prevention of COVID-19, evaluating the information and comparing it with the literature, in order to verify whether it was fact or fake. Finally, field research was carried out, with an ethnodirected approach (article 03), with 400 individuals being interviewed, 200 from health establishments in São Luís, Maranhão and 200 online from December 2022 to March 2023. In the ethnobotanical study (article 02), the most commonly cited species were *Curcuma longa* L. (Saffron), *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Echinacea), *Rosmarinus officinalis* L. (Rosemary) and *Zingiber officinale* Roscoe (Ginger), *Allium sativum* L. (Garlic), *Eucalyptus globulus* Labill. (Eucalyptus), *Glycyrrhiza glabra* L. (Licorice). (Licorice), *Matricaria chamomilla* L. (Chamomile), *Pimpinella anisum* L. (Fennel), *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc. and *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. (Cat's claw), it was analyzed that even with some studies portraying antiviral and/or immunomodulatory effect, there are still no robust studies that prove the proper use in the treatment of COVID-19. In the ethnodirected study (article 03) conducted, the six most cited species were *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., *Plectranthus barbatus* Andrews (Boldo), *Citrus limon* (L.) Osbeck (Lemon), *Zingiber officinale* Roscoe.(Ginger), *Allium sativum* L. (Garlic) and *Stellaria media* (L.) Vill. (Mint). As a final result, the "MEDFlora" database was produced, containing all the plants inventoried and their studies, as well as a booklet to provide health education for this population. These data together encourage the continued validation of the antiviral activity against SARS-CoV-2 of the species through pre-clinical and clinical trials and reinforce the role of ethnobotany as a tool, both in the selection of plant species for Research and Development of new bioproducts, and in the identification of risks and dangers associated with the popular therapeutic use of plants without proven efficacy and safety, encouraging Pharmacovigilance actions in Phytotherapy.

Keywords: Medicinal plants; Pharmacovigilance; SARS-CoV-2; MEDFlora database

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da estrutura do vírus SARS-CoV-2 (a) e (b) organização do genoma

ARTIGO 01

Figura 1. Fluxograma: Critérios de seleção e inclusão dos artigos

Figura 2. Distribuições de trabalhos, por ano, disponibilizadas nas bases de dados do uso espécies vegetais na Covid-19

Figura 3. Distribuição em relação aos países de origem acerca das espécies vegetais no tratamento da Covid-19

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 01

Tabela 01. Número de artigos conforme arranjos do uso de espécies vegetais usadas na COVID-19.

Tabela 02. Estudos etnodirigidos inventariados na revisão de espécies vegetais empregadas no tratamento da COVID-19

Tabela 03. Estudos Pré-clínico e Clínico inventariados na revisão de espécies vegetais empregadas no tratamento da COVID-19.

Tabela 4. Estudos inventariados cuja formulação de um medicamento é empregado no tratamento da COVID-19.

Tabela 5. Eventos adversos atribuídos às espécies vegetais mais referenciadas no tratamento da COVID-19.

ARTIGO 02

Tabela 1. Espécies vegetais citadas na internet para emprego no tratamento e/ou prevenção da COVID-19.

Tabela 2. Resumo dos ensaios clínicos inventariados das espécies citadas na internet para emprego no tratamento e/ou prevenção da COVID-19.

ARTIGO 03

Tabela 1. Teste χ^2 de independência, correlacionando as variáveis descritivas com o uso de espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil.

Tabela 2. Espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações.

Tabela 3. Relação das espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações, distribuídas por nome botânico, parte usada, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> (Análise de Variância)
HSV-2	Vírus herpes humano 2
ACE2	Enzimas conversora de angiotensina 2
AHPA	American Herbal Products Association
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUC	Assets Under Custody
BLOG	Weblog
BUCHE	Butyrylcholinesterase
CDB	Convenção sobre Diversidade Biológica
CDDP	Células normais e cancerígenas e na citotoxicidade da cisplatina
CHM	Concentrado de hemácias
CNAF	Cânula Nasal de Alto Fluxo
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CoVs	Coronavirus
CP	Ciclofosfamida
CSA	Ciclosporina A
DECS	Descritores de Assunto em Ciências da Saúde
DL	Dose letal
DNA	Ácido desoxirribonucleic
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECR	Efficient Consumer Response
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças
EP	<i>Echinacea purpurea</i>
FHV	Vírus do rebanho doméstico
FIPV	Vírus da peritonite infecciosa felina
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FRC	Frequência Relativa de Citação
H1N1	Influenza H1N1
H5N1	Gripe aviária
H6N1	Gripe Suína
HBV	Hepatitis B virus
HCMV	Citomegalovírus
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HRSV	Vírus sincicial respiratório humano
HSV	Vírus herpes simples
HSV-1	Vírus herpes humano 1

HUUPD	Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Concentração inibitória
IFN	Inventário Florestal Nacional
IMS	Interações medicamentosas
IVAS	Infecções das vias aéreas superiores
IVS	Valor de Importância
KG	Quilograma
LILACS	Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde
LOX	Lipoxigenase
MAPK	Via de sinalização de proteínas quinases ativadas por mitogênio
MG	Miligrama
ML	Mililitros
MPRO	Main protease
MS	Ministério da Saúde
MTT	Brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PBMC	Células mononucleares de sangue periférico humano
PH	Potencial (ou potência) hidrogeniônico
PIV-3	Vírus parainfluenza tipo 3
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNUMA	Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente
PPI	Interação proteína-proteína
PUBMED	National Library of Medicine and National Institutes of Health
PVX	Vírus da batata X
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RD	Rabdomioma embrionário maligno humano
RMSD	Root Mean Square Deviation
RMSF	Root Mean Square Fluctuation
RNA	Ácido ribonucléico
RT-PCR	Reação em cadeia do ácido nucleico viral em tempo real
RSV	Vírus sincicial respiratório
S	Spike
SARS-COV-2	Severe Acute Síndrome Respiratória Coronavírus 2

SCIELO	Scientific Eletronic Library Online
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas
SNC	Sistema Nervoso Central
SPR	Reserva Estratégica de Petróleo
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMV	Vírus do mosaico do tabaco
TNF	Fator de necrose tumoral-alfa
TRSV	Vírus da mancha anelar do tabaco
UCS	Valor de Consenso de Uso
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
URIS	Identificador Uniforme de Recursos
VNI	Ventilação não invasiva
VSV	Vírus da estomatite vesicular
ZNO	Óxido de zinco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 COVID-19	16
2.2 Políticas Nacionais de Saúde com ênfase na Fitoterapia.....	22
2.3 Uso de plantas para fins terapêuticos no Brasil	23
2.4 O elo entre o fitoterápico e o popular	25
2.5 Toxicidade das plantas	28
2.6 Etnofarmacologia em Fitoterapia	30
2.7 Desinformação em saúde.....	32
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo geral.....	36
3.2 Objetivos específicos.....	36
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
4.1 Artigo 01.....	37
4.2 Artigo 02.....	67
4.3 Artigo 03.....	141
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	166
REFERÊNCIAS.....	168
APÊNDICES	180
ANEXOS.....	204

1 INTRODUÇÃO

Ao final do ano de 2019, a sociedade foi surpreendida com o surgimento de um novo vírus denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), este causador de uma doença com alta propagação sendo um vírus de genoma típico de RNA de fita simples de sentido positivo, pertencente ao gênero betacoronavírus (Brasil, 2020a)

Representa uma doença infecciosa emergente, que foi considerada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020, desafiando a saúde mundial, dado comprovado avanço da transmissibilidade e óbitos associados. Por ser uma doença nova foi cercada de dúvidas e incertezas sobre: modos de transmissão, papel dos portadores assintomáticos na difusão da doença, curso da evolução da doença em pacientes portadores de comorbidades, a eficácia e segurança no tratamento e prevenção; sendo constatada adoção de protocolos farmacológicos que mudam constantemente dada a dinâmica da origem, distribuição e variantes de SARS-CoV-2 (Brasil, 2020a; Grisotti, 2020; Lipsitch; Swerdlow; Finelli, 2020, Lu; Stratton; Tang, 2020).

Esse cenário de incertezas, ocasionou diversas especulações sobre o real impacto, contágio e medidas terapêuticas; levando a disseminação de informações incompletas e/ou falsas, as chamadas *fake news*.

Nessas informações incompletas e/ou deturpadas sobre a COVID-19 predominam divulgações do poder curativo e/ou contribuição no aumento da imunidade de diversos produtos e fármacos já usualmente empregados para outros fins terapêuticos, e, com destaque, a divulgação de espécies vegetais, seus óleos essenciais e/ou preparações derivadas, apoiados em suas utilizações na fitoterapia (Brasil, 2020b).

A desinformação da população sobre as espécies potencialmente nocivas é um dos fatores que dificulta o diagnóstico e o tratamento em casos de envenenamento (Pinillos *et al.*, 2003) representando um sério problema de saúde pública, devido à falta de informações, bem como de medidas para o controle e prevenção das intoxicações (Alencar *et al.*, 2013).

Importante considerar que a Fitoterapia é uma "terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal, de forma segura". O uso de plantas medicinais na arte de curar é uma forma de tratamento de origens muito antigas, relacionada aos primórdios da medicina e fundamentada no acúmulo de informações por sucessivas gerações (Brasil, 2006b).

A validação de espécies vegetais visa à comprovação da segurança, eficácia e qualidade (obediência ao conjunto de critérios que caracterizam o material vegetal para o uso ao qual se destina). Esses estudos de validação necessariamente envolvem as etapas dos estudos etnodirigidos (etnobotânica e etnofarmacologia), botânicos, químicos, biológicos, farmacológicos, toxicológicos e farmacotécnicos (Lapa *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 2009; Sonaglio *et al.*, 2010; Fatima; Nayeem,

2016).

O resgate dos conhecimentos de plantas medicinais é feito através dos levantamentos etnofarmacológicos e etnobotânicos (Elisabetsky, 2003 Albuquerque; Hanazaki, 2006; Amaral *et al.*, 2021). Assim, levantamentos etnofarmacológicos são necessários, pois permitem a realização de estudos comparativos entre os dados coletados e dados científicos, para uma posterior devolução à comunidade de informações para um uso seguro e racional de plantas medicinais. Porém, não é o suficiente para validar plantas com fins terapêuticos (Oliveira *et al.*, 2009; Albuquerque *et al.*, 2014).

Portanto, o reconhecimento científico com apoio e incentivo da Organização Mundial de Saúde, que espécies vegetais e/ou seus produtos podem contribuir como alternativa e/ou complemento terapêutico para diversos agravos a saúde especialmente na Atenção Primária à Saúde, nos faz refletir também acerca da velocidade de disseminação das diversas informações pela facilidade de acesso a internet na sociedade contemporânea, ocasionando diversos questionamentos: Os produtos naturais podem contribuir no controle da COVID-19? Quais os produtos naturais estão sendo utilizadas popularmente estimuladas por essas informações? Qual a segurança no uso popular de produtos naturais na terapêutica e/ou na prevenção na COVID-19? Quais produtos naturais podem ser realmente usadas como alternativa e/ou complemento, quer na terapêutica e/ou na prevenção na COVID-19? Podemos esperar bioprodutos de origem natural para o enfrentamento da COVID-19?

Diante do exposto, em continuidade à linha de pesquisa do Grupo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), este trabalho tem por objetivo realizar um levantamento das espécies vegetais utilizadas na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 envolvendo revisão bibliográfica integrativa e análise da divulgação de desinformação na internet sobre o tema, assim como, um estudo etnodirigido na população de São Luís-Maranhão, visando contribuir efetivamente para o uso racional de plantas para fins medicinais e nas ações de Farmacovigilância.

2 REFERÊNCIA DE LITERATURA

2.1 COVID-19

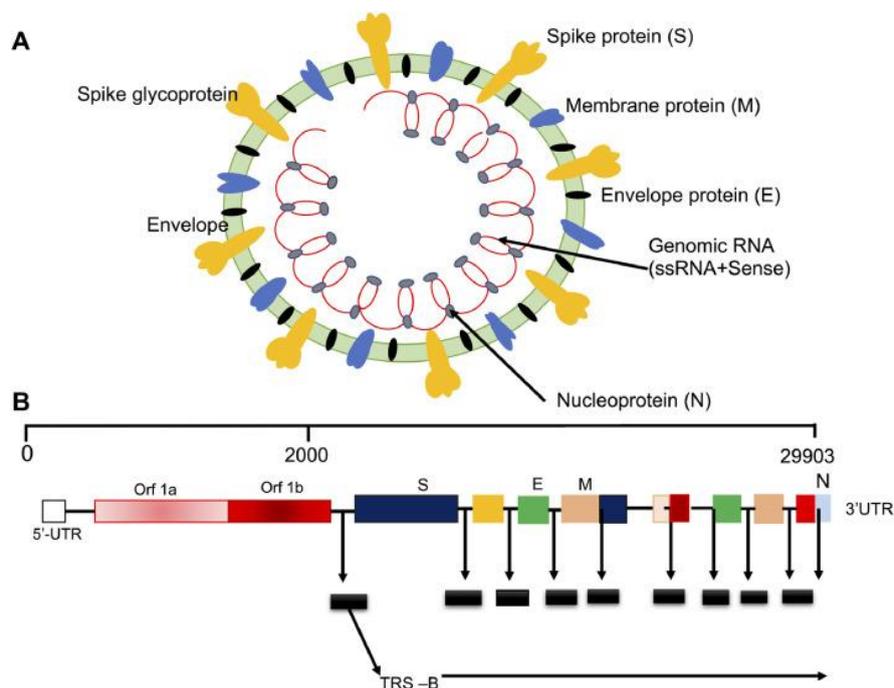
As doenças pandêmicas são uma preocupação global na era atual, pois causam enorme morbidade (Ahmad; Rehman; Alkharfy, 2020). O aumento da densidade de habitantes e a rápida urbanização universal trazem muitos desafios para a saúde global, como a rápida disseminação de doenças infecciosas devido ao contato próximo entre as pessoas nas áreas urbanas e o surgimento das periferias conhecidas pela dificuldade de acesso a água potável e saneamento básico (Neiderud, 2015).

Entende-se por pandemia, todas as formas de doenças infectocontagiosas que se alastram por todas as regiões do planeta, essa forma de contágio ocorre mundialmente e não apenas em um determinado território. Diferentemente do nosso passado, as pandemias podem ocorrer com mais facilidade devido às pessoas se locomoverem de um lugar para outro, assim como essas terem acesso inclusive a viagens para fora do país, isso pode ocasionar a disseminação de inúmeras doenças (Mendes, 2018).

Os coronavírus (CoVs) são um grande grupo de vírus que infectam o trato respiratório superior em humanos e causam infecções comuns do tipo resfriado e gripe. Seu nome se origina da presença de projeções de glicoproteínas em forma de clube (chamadas de picos) que surgem da superfície do envelope viral e conferem uma aparência de coroa às partículas virais, semelhante à coroa do sol (Neiderud, 2015).

Os CoVs pertencem à ordem Nidovirales da subfamília Orthocoronaviridae na família Coronaviridae. Todos os CoVs têm origem zoonótica e causam infecções respiratórias e intestinais em diversos animais, incluindo humanos. Com base na organização genômica e nas relações filogenéticas, estes são classificados em quatro gêneros: α -CoV, β -CoV, γ -CoV e δ -CoV. Os α -CoVs e β -CoVs infectam vários mamíferos (como morcegos, gado, animais domésticos e humanos), enquanto os γ -CoVs e δ -CoVs infectam aves e às vezes mamíferos (Woo *et al.*, 2012).

Figura 01. Representação esquemática da estrutura do vírus SARS-CoV-2 (a) e (b) organização do genoma



Fonte: Mishra SK, Tripathi T, 2020

O surto de SARS-CoV em 2002 na província de Guangdong, no sul da China, se espalhou para aproximadamente 28 países e infectou cerca de 8.000 indivíduos, causando sintomas de febre, dor de cabeça e problemas respiratórios, como falta de ar, levando à óbito, 774 vidas humanas (Zhong *et al.*, 2003; Bhargava 2020). Dez anos depois, em 2012, o surto de MERS-CoV endêmico em países do Oriente Médio, particularmente na Arábia Saudita, afetou cerca de 2.500 pessoas (Zhong *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2013; Bhargava, 2020). Ambos os β -CoVs são geneticamente diferentes e foram relatados como originários de morcegos (Cui *et al.*, 2019).

A doença viral semelhante à pneumonia foi relatada pela primeira vez no final de novembro de 2019, perto do mercado de frutos do mar na província de Wuhan, China. O CoV foi descrito como um novo vírus pertencente à categoria β -CoV e foi designado como novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) por pesquisadores chineses (Shereen *et al.*, 2020). No entanto, em 11 de fevereiro de 2020, o vírus foi renomeado para SARS-CoV-2 e a doença foi denominada COVID-19 (Drosten *et al.*, 2003; Fouchier *et al.*, 2003; Zhong *et al.*, 2003).

Tendo em vista a rápida expansão da COVID-19 a outros países, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em 11 de março de 2020 (Wu *et al.*, 2020a, 2020b), reconhecendo à existência de pandemia. A rápida disseminação desse vírus causou danos consideráveis à saúde pública e à economia (Wang, Hu, 2020).

Um estudo baseado nos EUA descreveu que a primeira transmissão ocorreu de pessoa a pessoa em contato próximo (cerca de 1,80 m), sendo dessa forma o principal modo de transmissão (Bi *et al.*, 2020). Como a propagação da gripe, quando um indivíduo tosse ou espirra, gotículas

respiratórias podem entrar em contato com pessoas próximas pela boca ou pelo nariz e podem ser inaladas para os pulmões.

O nCoV é relatado como estável sob condições experimentais em superfícies de aço inoxidável e plástico correlacionadas com superfícies de cobre e caixas de papelão. O vírus sobrevive até 72 h após a inoculação de texturas com o vírus. Substâncias não porosas, tais como vidro e aço inoxidável, foram utilizadas para extrair vírus ativos durante 28 dias a 20 °C. Em contraste, a recuperação do nCoV de superfícies porosas foi reduzida (Bi *et al.*, 2020).

Uma meta-análise envolvendo 936 recém-nascidos de mães com COVID-19 demonstrou propagação vertical, porém em um número menor de casos. Além disso, evidências epidemiológicas mostraram que pacientes com nCoV têm vírus vivos nas fezes que indicam potencial transmissão fecal-oral (Nogrody, 2020).

Evidências crescentes sugerem que cerca de uma em cada cinco pessoas infectadas com COVID-19 não apresenta sintomas. Esses indivíduos assintomáticos também podem transmitir o vírus como pessoas sintomáticas, embora em uma taxa muito menor (NOGRADY, 2020). Embora seja desafiador estimar sua contribuição para os surtos, é crucial para gerenciar a propagação da doença (Bi *et al.*, 2020).

Estima-se que as manifestações clínicas da COVID-19 começam a aparecer 14 dias após a exposição ao vírus até o desenvolvimento da pneumonia é de 4 dias (Pandeya *et al.*, 2020; Paules *et al.*, 2020; Saif, 2004; Fisher & Heymann, 2020) e os sintomas incluem febre, mialgias, diarreia, anorexia, tosse seca e fadiga. Aproximadamente metade dos pacientes infectados desenvolveu pneumonia grave e quase um terço dos pacientes desenvolveu síndrome de desconforto respiratório agudo (Huang *et al.* 2020).

Além disso, o quadro do paciente pode agravar para uma síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico e sepse; assim como falências de órgãos, lesões cardíacas e lesão renal aguda (Yang *et al.*, 2020). A doença grave e a mortalidade por COVID-19 foram associadas à idade avançada e comorbidades, como insuficiência cardíaca, pressão arterial elevada, doença pulmonar ou diabetes (Yang *et al.*, 2020). Na qual, aproximadamente 14% desenvolvem uma doença grave que requer hospitalização e tratamento com oxigênio e 5% necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (Vital surveillances, 2020).

Um estudo realizado por Li (2020), mostram que aproximadamente 72% dos pacientes internados em UTI por COVID-19 apresentavam doenças crônicas pregressas em comparação àqueles que não necessitaram destes cuidados intensivos (37%). Uma metanálise com oito estudos e dados de mais de 46 mil pacientes chineses mostrou que hipertensão (17%), diabetes (8%), doenças cardiovasculares (5%) e doenças respiratórias crônicas (2%) eram as morbidades mais presentes e com risco aumentado de desenvolver um curso mais sério da infecção por SARS-CoV-2 (Yang, 2020).

Os testes de reação em cadeia do ácido nucleico viral em tempo real (RT-PCR) baseados em swabs de nasofaríngeos e de garganta de pacientes é o método padrão para o diagnóstico clínico da COVID-19, assim como a ajuda da imagem radiológica do pulmão. Em um exame de tomografia computadorizada do tórax, pode ser observada pneumonia, síndrome do desconforto respiratório, lesão cardíaca aguda e opacidades da mancha branca, ambas podendo levar a morte (Bernheim *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020).

Até pouco tempo, não existia um tratamento específico para a doença causada pela infecção por SARS-CoV-2, tampouco medicamentos recomendados para profilaxia. O tratamento fornecido aos pacientes infectados é principalmente baseado em sintomas, além da prevenção com vacinas (Jin *et al.*, 2020). Alguns medicamentos foram muito utilizados desde o início da pandemia, como a cloroquina ou hidroxicloroquina com a azitromicina, o que juntas podem causar problemas graves, como complicações cardíacas (Sousa, 2020).

Intervenções primárias incluem repouso no leito, cuidados de apoio, ingestão de calorias adequadas, equilíbrio hídrico e homeostase, psicoterapia, oxigenoterapia, vitamina C e probióticos também podem ser usados para melhorar a resposta imunológica (Zm *et al.*, 2020; Shen *et al.*, 2020).

Entretanto diversos medicamentos estão sendo utilizadas como drogas antivirais, que seguem qualquer um dos três mecanismos do vírus - inibição da replicação viral, inibição do canal iônico e inibição da serina protease. Os medicamentos antivirais comercializados visam principalmente quatro grandes grupos de vírus: vírus da imunodeficiência humana (HIV), herpes, hepatite e influenza (Razonable, 2011).

Os medicamentos antimaláricos também são usados como alternativa, entretanto uma desvantagem é que a resistência a medicamentos antimaláricos é desenvolvida para qualquer medicamento dessa categoria (Thanarajah *et al.*, 2019). Além das drogas anti-HIV, que são listadas em diferentes categorias de acordo com seus alvos: transcrição reversa, retrotranscrição, processamento proteolítico, fusão célula-vírus, interações de co-receptores e incorporação do DNA proviral no genoma do hospedeiro. Os medicamentos que se enquadram nessas categorias são aprovados pelo *Food & Drugs Administration* (FDA) e são oficialmente usados para o tratamento do HIV (De clerq, 2009).

Como alternativa usa-se também drogas antiinflamatórias como os inibidores de JAK-STAT, usadas contra a artrite reumatóide, podem ser promissoras contra o aumento dos níveis de citocinas e úteis na obstrução de infecções virais. Um estudo recente revela que um medicamento anti-inflamatório, o baricitinibe, quando usado em combinação com medicamentos antivirais como o Remdesivir, aumenta o potencial do medicamento para diminuir a infecção viral (Stebbing *et al.* 2020).

A terapia com anticorpos monoclonais apresenta um custo mais alto, porém é uma alternativa viável, visto que o vírus entra nas células hospedeiras ligando a proteína S aos receptores ACE2. Ao estabelecer anticorpos de contrapeso contra os receptores, existe uma grande possibilidade de reduzir a gravidade da doença (Zhang, 2020).

Na terapêutica antiviral, algumas espécies vegetais são de grande interesse e têm sido amplamente explorados (Chrzanowski *et al.*, 2020). Os compostos antivirais à base de plantas podem bloquear ou inibir o ciclo de replicação do vírus, interferindo na ligação do vírus às células, interferindo nas enzimas virais ou suspendendo a replicação do genoma viral (Malabadi *et al.*, 2018; Parida *et al.*, 2020; Adhikari *et al.*, 2020; Islam *et al.*, 2020b; Zhang *et al.*, 2020^a; Huang *et al.*, 2020; Xu e Zhang, 2020; Li *et al.*, 2020; Islam *et al.*, 2020^a; Thota *et al.*, 2020)

As plantas também são consideradas como biorreatores naturais para proteínas farmacêuticas devido à sua segurança, baixo custo, alto rendimento, necessidade de armazenamento simples e benefícios de modificações pós-translacionais eucarióticas (Malabadi *et al.*, 2016a, 2017a, 2017b; Malabadi, 2008; Malabadi *et al.*, 2010b, 2011a; Mahmood *et al.*, 2021).

Dentre estas alternativas de pensamentos, foi criando a pílula de Molnupiravir sendo uma das pioneiras no tratamento da doença, descoberta pelo laboratório Merck, apresenta ação contra a COVID-19 para pacientes com sintomas leves da doença. O paciente precisa tomar a medicação após o surgimento dos primeiros sintomas da COVID-19. Depois disso, a recomendação é que o medicamento seja tomado nos cinco dias subsequentes. A medicação é contraindicada para lactantes, gestantes e crianças (Pinheiro, 2022)

Desde o ano de 2021, além do Molnupiravir, cinco medicamentos foram aprovados para o tratamento da COVID-19, em caráter emergencial. Os medicamentos aprovados pela ANVISA foram: Remdesivir (laboratório Gilead), um injetável antiviral responsável por impedir a replicação do vírus; Sotrovimabe, anticorpo sintético que tem a função de atuar como o sistema imunológico contra o vírus; Baricitinibe, que atua como inibidor das enzimas janus quinases (JAK); Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe), que também funciona como anticorposintético; Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), antiviral, (Brasil, 2022).

A OMS não recomenda a automedicação, incluindo o uso de antibióticos, como prevenção ou tratamento para o COVID-19. O recomendado é que ao persistirem os sintomas, procurar ajuda médica para realização de exames e para seguir o tratamento apropriado de acordo com a necessidade de cada paciente (Melo *et al.*, 2021).

A imunização por vacinação é um método mais viável de proteção na saúde pública. As vacinas são desenvolvidas para aumentar a imunidade passiva em indivíduos que não apresentam sintomas da doença contra o patógeno alvo, para prevenir a ocorrência da doença após a exposição ao patógeno específico (Han, 2015).

Nas vacinas virais clássicas, o epítipo determinante antigênico ou partículas virais atenuadas são usadas como antígenos vacinais para ativar o sistema imunológico do hospedeiro para produzir anticorpos apropriados contra a vacina antigênica, ajudando assim no reconhecimento do patógeno viral específico após exposição futura (Janeway *et al.*, 2001).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) apresentou como medida de combate à doença o chamado Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID -19, definido como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (Brasil, 2021). Araújo *et al.* (2021) descreveram que as vacinas na profilaxia de doenças se apresentam uma melhor alternativa de custo-benefício no âmbito da saúde pública, mesmo com as mutações constantes que vem acontecendo com o vírus.

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) vem desenvolvendo metas ao longo dos anos, disponibilizando de forma gratuita imunização contra diversas doenças de importância epidemiológica, como sarampo, hepatite B, febre amarela e poliomielite, esta última considerada erradicada no país (Araújo *et al.*, 2021)

Os mecanismos de ação das vacinas são distintos, modificados para cada um dos diferentes imunizantes que existem no mercado. As vacinas Pfizer/BioNTech e Moderna têm, como componente, mRNA que faz a codificação das proteínas Spike (S). Após realizada a codificação dessas proteínas responsáveis pela reação infecciosa (após serem conectadas à Enzima Conversora na célula hospedeira, que produz a proteína S e a torna presente na região da superfície das células T e B, de forma que acontece a resposta imune (Silva, 2022).

Já as vacinas de vetor viral, como é o caso da Janssen, possuem um vetor do adenovírus humano, qual seja o AD26, que é capaz de realizar uma codificação estática da proteína S. Após realizada a codificação, o processo de criação da resposta imune torna-se semelhante ao das vacinas de mRNA (Silva, 2022).

Todavia, apesar do índice satisfatório de vacinação, é importante considerar que ainda existe medo e insegurança por parte da população, o que justifica a diferença entre o número de vacinados na primeira e segunda dose. Atualmente, existe grande preocupação relacionada com os possíveis efeitos adversos dos imunizantes, principalmente após o aumento nos casos de tromboes associadas à trombocitopenia associados com a vacina da Astrazeneca (vetor viral ChAdOx1 nCoV-19) (Miranda *et al.*, 2022).

No entanto, conforme os autores Miranda *et al.* (2022) em revisão bibliográfica, os estudos realizados evidenciam que os benefícios concedidos pela vacinação são superiores aos maléficis. Qualquer fármaco poderá acarretar em efeitos adversos, de forma a serem estudados e melhorados, todavia, neste caso, as tromboes demonstram menor relevância que os riscos causados pela COVID-19.

2.2 Política Nacional de Saúde com ênfase na Fitoterapia

A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos foi criada em 2006, pelo Decreto nº 5.813 com o objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (Brasil, 2006).

Em 2006, a OMS reforçou a importância da contribuição da medicina tradicional na prestação de assistência social, especialmente às populações que têm pouco acesso aos sistemas de saúde, visto que as mesmas devido a fatores sociais e econômico, acabam se distanciando do tratamento de doenças devido ao custo elevado dos medicamentos (OMS, 2006; Calixto, 2009).

Contudo, as plantas medicinais são aliadas para a pesquisa farmacológica e o desenvolvimento de drogas, não somente quando seus constituintes são usados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matérias-primas para a síntese, ou modelos para compostos farmacologicamente ativos (WHO, 2013).

Portanto, o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos em 2008 propõe:

- Inserir plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia no SUS, com segurança, eficácia e qualidade, em consonância com as diretrizes da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS.
- Promover e reconhecer as práticas populares e tradicionais de uso de plantas medicinais e remédios caseiros.
- Promover a inclusão da agricultura familiar nas cadeias e nos arranjos produtivos das plantas medicinais, insumos e fitoterápicos.
- Construir e/ou aperfeiçoar marco regulatório em todas as etapas da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos, a partir dos modelos e experiências existentes no Brasil e em outros países, promovendo a adoção das boas práticas de cultivo, manipulação e produção de plantas medicinais e fitoterápicos.
- Desenvolver instrumentos de fomento à pesquisa, desenvolvimento de tecnologias e inovações em plantas medicinais e fitoterápicos, nas diversas fases da cadeia produtiva.
- Desenvolver estratégias de comunicação, formação técnico-científica e capacitação no setor de plantas medicinais e fitoterápicos e promover o uso sustentável da biodiversidade

A construção da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS iniciou-se a partir do atendimento das diretrizes e recomendações de várias Conferências Nacionais de Saúde e às recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Brasil, 2006a).

De acordo com os dados parciais obtidos no último ano em que o sistema foi alimentado, 2019, do Ministério da Saúde do Brasil, as práticas integrativas e complementares em saúde (PICS) foram ofertadas em 17.335 serviços da Rede de Atenção à Saúde (RAS) distribuídos em 4.297 municípios (77%), e em todas das capitais (100%). Houve um aumento de 16% (2.860) no quantitativo de serviços, comparando com 2017, sendo 3.099.961 atendimentos individuais.

Devido a alta biodiversidade brasileira, foi assinado um acordo na Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB), estabelecido no âmbito da Organização das Nações Unidas (ONU) e integrado por 188 países cujos objetivos são a conservação da diversidade biológica, a utilização

sustentável de seus componentes e a repartição justa e equitativa dos benefícios derivados da utilização dos recursos genéticos (Convenção sobre Diversidade Biológica, 1992).

O fomento à pesquisa, ao desenvolvimento tecnológico e à inovação com base na biodiversidade brasileira e de acordo com as necessidades epidemiológicas da população, constitui importante estratégia para a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Portanto, é necessária a interação entre as potencialidades do setor acadêmico e as demandas do setor produtivo, propiciando-lhes suporte técnico-científico e financeiro.

2.3 Uso de plantas para fins terapêuticos no Brasil

O homem sempre buscou na natureza recursos vegetais para sua alimentação, vestimentas, sobrevivência e tratamento (Dantas & Torres, 2019). A utilização das plantas medicinais é anterior ao surgimento da agricultura, há cerca de 40 mil anos, povos neandertais (*Homo neanderthalensis*) já faziam uso no tratamento de enfermidades ou medidas curativas (Weyrich, *et al.*, 2017).

Estas civilizações, mesmo sem ter nenhum conhecimento sobre as possíveis propriedades medicinais das plantas, desse modo, de maneira bem empírica e indutiva acabavam por descobri-las. Sendo assim, antes mesmo de haver qualquer forma de escrita, esses conhecimentos já passavam de geração para geração, mostrando a necessidade de aprofundar essa relação/conhecimento do homem com as plantas (Magalhães; Bandeira; Monteiro, 2020).

A Bíblia, é um instrumento de registro que se pode verificar menções, tanto no Velho como no Novo Testamento ao uso das plantas para fins terapêuticos, como açafraão, aloés, arruda, coentro, cominho, funcho, hissopo, hortelã, incenso, losna, manjerona, mirra, sálvia e outras (Alves, 2016). No livro “Plantas Medicinais e Fitoterápicos” produção do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo lista alguns outros marcos históricos de outras civilizações:

EGITO – O Papiro egípcio (Papiro de Ebers), de cerca de 1.600 a.C., lista muitos medicamentos feitos a partir de plantas, animais e minerais. Vários ainda estão em uso, como: funcho (*Foeniculum vulgare* Miller), coentro (*Coriandrum sativum* L.), genciana (*Genciana lutea* L.), zimbro (*Juniperus communis* L.), sene (*Cassia angustifolia* Vahl), tomilho (*Thymus vulgare* L.) e losna (*Artemisia absinthium* L.). ÍNDIA (Ayurveda) – Os VEDAS, poemas épicos de cerca de 1.500 a.C., fazem menção a plantas medicinais até hoje utilizadas, como: alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), mirra (*Commiphora myrrha* (Nees) Baillon), manjerição (*Ocimum basilicum* L.), alho (*Allium sativum* L.), cúrcuma (*Curcuma domestica* L.), acônito (*Aconitum napellus* L.) e aloés (*Aloe* sp.) (Brasil, 2019, p. 9-10).

O conhecimento tradicional das plantas medicinais ou também chamado de conhecimento popular é, portanto, fruto de agrupamentos culturais, que apresentam uma relação íntima com a natureza e dela utilizam seus elementos no dia a dia e a partir de suas observações e explorações testam, aprendem e repassam seus conhecimentos para seus filhos, netos, vizinhos,

mantendo assim viva esse patrimônio de informações (Magalhães; Brasileiro; Monteiro 2020).

Na história do Brasil, há registros de que os primeiros médicos portugueses que vieram para cá, diante da escassez na colônia de remédios empregados na Europa, muito cedo foram obrigados a perceber a importância dos remédios de origem vegetal utilizados pelos povos indígenas. Os viajantes sempre se abasteciam deles antes de excursionarem por regiões pouco conhecidas. As grandes navegações trouxeram a descoberta de novos continentes, levando ao mundo moderno um grande arsenal terapêutico de origem vegetal até hoje indispensável à medicina (Gurib-fakim, 2006).

Os povos indígenas sofreram forte influência dos povos africanos, especialmente na Bahia, onde muitos deles desembarcaram no período da escravidão. O Recôncavo da Bahia é uma região de ocupação indígena, principalmente dos índios Tupi, em que muitos dos costumes também foram absorvidos da cultura africana (Rodrigues; Guedes, 2016). Estas populações utilizavam plantas medicinais com diversas finalidades, inclusive a medicinal. Souza (1971) destaca que:

O indígena não conhecia somente a localização do ouro ou onde poderia ser encontrado o pau-brasil, ele também era detentor de um saber que poderia significar a diferença entre a vida e a morte, em um biota completamente desconhecido para o europeu. Quais frutas poderiam ser consumidas? O que fazer quando da picada de uma cobra nunca antes vista? Que remédio tomar quando acometido de uma febre, por vezes letal, que era causada por uma simples picada de mosquito? O europeu então, resolvera poupar caminho, ou seja, absorveu do indígena todo um saber acerca do cuidar em se tratando de patologias que eram típicas de um continente: o americano.

Badke *et al.* (2011) menciona que no Brasil um dos maiores colaboradores nos estudos de fitoterapia brasileira, foi o médico português Antônio Gomes, médico da Família Real, que chegou no país no final do século XVIII e ficou encantado com a quantidade de fitoterápicos extraídos da flora brasileira, esse fascínio levou o médico a catalogar botanicamente as plantas, bem como seus princípios ativos.

Dentro da biodiversidade brasileira alguns exemplos importantes de plantas medicinais são: *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. (mate), *Myroxylon balsamum* (L.) Harms (bálsamo de Tolu), *Paullinia cupana* Kunth (guaraná), *Psidium guajava* (Burman) Krug & Urb. (guava e goiabeira), *Spilanthes acmella* (Rich. ex Pers.) DC. (jambu), *Tabebuia* sp. (lapacho), *Uncaria tomentosa* L. (unha-de-gato), *Copaifera* sp.(copaíba) (Gurib-fakim, 2006)

Até o século XIX, os recursos terapêuticos eram constituídos predominantemente por plantas e extratos vegetais, o que pode ser ilustrado pelas Farmacopéias da época. Assim, na Farmacopéia Geral para o Reino e domínios de Portugal (1794), entre os produtos chamados símplices, constam 30 produtos de origem mineral, 11 produtos de origem animal e cerca de 400 espécies vegetais. Ou seja, as plantas medicinais e seus extrativos constituíam a maioria dos medicamentos que naquela época pouco se diferenciavam dos remédios utilizados na medicina popular (Schenkel; Gosman; Petrovick, 2000).

Contudo, Oliveira (2017) relata que a crença popular sobre plantas medicinais declinou na revolução industrial, assim dando espaço para medicamentos sintéticos e industrializados. Badke *et al.* (2011) menciona que na segunda metade do século XX se intensificou o uso dos medicamentos sintéticos e industrializados, provocando uma queda no uso das plantas para fins medicinais, iniciando uma supremacia que predominariam as terapias modernas. Mas, como os preços desses remédios eram cada vez mais altos e seus efeitos colaterais cada vez mais intensos, os estudos e pesquisas sobre as propriedades medicinais das plantas retornaram (Badke *et al.*, 2016). Além de levarem à população a buscar tratamentos mais baratos e saudáveis no combate às doenças.

Viveiros; Goulart e Alvim (2004) afirmam que com a institucionalização da medicina, houve a perseguição e a proibição das práticas não oficiais, por considerá-los incapazes de exercer a arte de curar, impondo-se o reconhecimento social e a valorização do saber médico. Além disso, relatam também que o positivismo contribuiu para a marginalização do uso de plantas medicinais e de outras práticas de origem popular. A perda da biodiversidade é um fato crucial para o afastamento das pessoas no contato com a flora, causando restrições por causa da antropização, dificultando assim a ampliação do conhecimento (Fonseca-kruel; Peixoto, 2004; Pilla; Amorozo; Furlan, 2006).

Nas últimas décadas vem ocorrendo uma crescente procura pelas terapias alternativas e produtos naturais. No Brasil, muitos estudos científicos têm buscado a comprovação das atividades biológicas das plantas medicinais. A avaliação desses recursos busca quantificar e qualificar as substâncias presentes na planta, e verificar a toxicidade nos organismos vivos (Oliveira *et al.*, 2020a).

Cerca de 80% da população mundial faz o uso de plantas para fins medicinais (Carvalho *et al.*, 2012) e a OMS explica que, por mais que a medicina moderna esteja avançada, países em desenvolvimento ainda dependem da medicina tradicional como atenção primária a saúde (Brasil, 2012). Dessa forma, são utilizadas até os dias atuais podendo ser encontradas em feiras, comércios de plantas e produtos naturais, cultivadas em suas próprias casas.

A utilização desses recursos naturais, através da medicina tradicional, está arraigada às manifestações culturais das comunidades. Por isso, muitas vezes, faz-se o uso sem conhecer suas propriedades biológicas (Laranjeira *et al.*, 2016). Outro problema enfrentado é a concentração empregada no preparo de soluções extraídas das plantas medicinais. O desconhecimento da concentração correta pode tornar-se um problema a nível celular, devido à exposição das células às substâncias tóxicas, o que pode causar danos no material genético (Melo *et al.*, 2017).

2.4 O elo entre o fitoterápico e o popular

Segundo Matos (2021), as informações que sabemos hoje sobre as plantas medicinais,

que puderam ser usadas para estudos científicos de comprovação e validação, são provenientes do conhecimento popular e explica:

Apesar da evolução do conhecimento científico, a utilização de métodos alternativos de cura ainda é frequentemente transmitida culturalmente, fato ocorrido, principalmente, devido ao alto custo dos fármacos sintéticos e dificuldade de obtenção deles [...] A difusão do conhecimento popular permitiu que as plantas fossem positivamente selecionadas para sanar a necessidade de cura de determinadas enfermidades primárias.

Segundo o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA, 2001, p.5), o conhecimento tradicional pode ser definido como:

“Um corpo de conhecimento construído por um grupo de pessoas através de sua vivência em contato próximo com a natureza por várias gerações. Ele inclui um sistema de classificação, um conjunto de observações empíricas sobre o ambiente local e um sistema de auto manejo que governa o uso dos recursos”.

De acordo com o Carderno de Plantas Medicinais e Fitoterapia na Saúde da Família (2012, p.55) conhecimento popular é definido como:

“É a tradição de uso doméstico e comunitário de plantas medicinais, transmitida oralmente em cada realidade local, de geração para geração. Todo território ou unidade de saúde pode identificar com facilidade, na comunidade adscrita, aquelas pessoas que detêm conhecimentos familiares quanto aos tratamentos com plantas medicinais e alguns de seus derivados caseiros.”

Conforme Silva (2004) explica o uso das plantas para fins medicinais no Brasil é uma mistura de processo de produção e reprodução de múltiplos conhecimentos, resultante da miscigenação de diferentes culturas. Esse uso, pelas diferentes culturas, vem sendo repassada e disseminada através das gerações a qual constitui assim o que se denomina de cultura popular (Alves, 2016). Ao fazerem uso das plantas medicinais a população mantém as tradições dos seus ancestrais e conseqüentemente influenciam nas questões ligadas a economia, biodiversidade e conservação dessa flora e dos aspectos sociais.

Há séculos o saber popular serve de ponte para o conhecimento científico além que, os dois compartilham da mesma necessidade, que é compreender fenômenos relevantes para as pessoas. No entanto, para que haja evolução do saber científico, é necessária a valorização do saber popular assim como o saber popular pode desfrutar das descobertas que resultam do saber científico. Tomazzoni *et al.* (2006), diz que o saber popular sobre as propriedades medicinais das plantas, não pode ser vista apenas como tradição passando de geração para geração, e sim, vista como uma ciência que vem sendo estudada e aperfeiçoada ao longo do tempo, levantando a ideia de que os dois saberes podem dialogar, com contribuições mútuas. Assim, não se trata apenas de senso comum:

O conhecimento distingue-se da informação porque está associado a uma intenção. Tanto o conhecimento como a informação consistem de declarações verdadeiras, mas o conhecimento pode ser considerado informação com um propósito ou uma utilidade (Lakatos, 2009, p.77)

A investigação baseada em metodologia científica que busca avaliar eficácia, segurança e qualidade das plantas de uso medicinal caracteriza os estudos de validação; ou seja, a validação consiste em confirmar cientificamente as propriedades terapêuticas atribuídas às plantas e sua segurança, para permitir emprego como medicamento em seres vivos; representando, assim, o único caminho para transformar as plantas em produtos fitoterápicos (Brandão, 2009; Hasenclever *et al.*, 2017; Simões *et al.*, 2017).

Segundo Amorozo (2002) nesse percurso não existe diferença entre teórico e prático, as informações vão se construindo em conhecimento e passados adiante por meio das suas utilidades, de tarefas corriqueiras, como fazer um chá, usar uma planta para reza, tomar banhos curativos, ou seja, as crianças crescem nesse meio e incorporam as explicações e as práticas.

Esses conhecimentos sempre estão ligados a uma dimensão pragmática relacionados as formas de agir, viver e conviver com o ambiente que o cerca (Silva, 2018). A esse entendimento e relação com o meio ambiente, dá-se o nome de etnoconhecimento. De acordo com Córdula e Nascimento (2014), não é apenas a informações por si que são transmitidas, são um conjunto de tradições e saberes que formam esses conhecimentos populares dentro das comunidades tradicionais.

As práticas relacionadas ao uso popular das plantas medicinais simbolizam muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos, influenciados pela questão econômica como o alto custo dos medicamentos industrializados e o difícil acesso da população a assistência médica pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Apesar do Brasil possuir uma vasta biodiversidade e inúmeros trabalhos acadêmicos sobre plantas medicinais, é ainda incipiente na produção de medicamentos fitoterápicos, necessitando uma união entre os dois saberes, popular e científico (Newall, 2002; Argenta *et al.*, 2011). Diante deste cenário, a OMS considera fundamental que se realize investigações experimentais acerca das plantas utilizadas para fins medicinais e de seus princípios ativos, para garantir sua eficácia e segurança terapêutica (Santos; Lima; Ferreira, 2008).

Posicionar as plantas, especialmente as nativas e de amplo uso terapêutico popular, no alvo da investigação científica deve ser encarado como um dever social, certificando que a planta a ser empregada como medicamento, tenha sido objeto das mesmas exigências que outro medicamento de qualquer origem; com atendimento aos rigores técnicos e legais (Brasil, 2006a).

Estudo de revisão de Veiga Júnior *et al.* (2005) já alertava a sociedade que plantas da flora nativa são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas; com grande divergência quanto à indicação terapêutica; abordando, ainda, o sério problema de saúde pública que representa a toxicidade das plantas de uso medicinal popular, alertando que dado os constituintes tóxicos, ação sinérgica e adulterações das plantas de uso popular podem ocorrer graves efeitos adversos; procurando, assim, desmistificar o falso dito

popular “se natural, não faz mal”, referenciando várias comprovações de reações tóxicas e efeitos adversos provocados por plantas.

2.5 Toxicidade das plantas

A descoberta das plantas com efeito medicinal impulsionou a ideia do conceito de “natural”, contribuindo para o aumento do uso nas últimas décadas, visto que para muitas pessoas esse conceito significa a “ausência de produtos químicos”, ou seja ausência de produtos que possam causar danos ou representam perigos. Assim, produtos naturais passaram a ser sinônimo de produtos saudáveis, seguros e benéficos.

O uso terapêutico de algumas espécies vegetais pode ser potencialmente perigoso à população, principalmente quando empregada em associação a outra terapia tradicional, podendo causar graves danos à saúde do usuário de forma direta ou indireta, não apenas por seus metabólitos, mas por possíveis contaminações com metais pesados, ou adulteração com drogas sintéticas não declaradas (Ernst, 2003; Chen *et al.*, 2016).

Espécies consideradas tóxicas produzem metabólitos secundários que pela inalação, ingestão ou contato podem causar alterações patológicas em homens e animais e em alguns casos, pode levar a sérios distúrbios no organismo e até mesmo a óbito (Vasconcelos *et al.*, 2009; Jesus & Suchara, 2013). Estas substâncias são capazes de exercer ação tóxica sobre os organismos vivos, pois seriam formada com a função de defender a espécie de seus predadores, como por exemplo o glicosídeos cianogênicos presentes na mandioca-brava.

Existem relatos (Registro junto ao Centro de Informações Toxicológicas do Estado de Santa Catarina, outubro de 1997) como o caso da morte de uma criança de três anos de idade atribuída à ingestão de sementes de *Hennecartia omphalandra* Poisson (pimenteira-do-mato), planta nativa da região sul do Brasil, para a qual não havia registros escritos de toxicidade (Schenkel *et al.*, 2001)

Além do desconhecimento dos compostos químicos presentes em certas plantas facilmente disponíveis em diversos ambientes, a presença de plantas ornamentais em casa pode ocasionar diversos acidentes especialmente em crianças (Lemos *et al.*, 2016). A espécie vegetal *Dieffenbachia* spp (Comigo-ninguém-pode), planta muito conhecida por sua beleza e variabilidade de espécie, mas que apresenta cristais de oxalato de cálcio e saponinas como suas principais toxinas, cujo teor pode provocar dor e inchaço na língua, cólicas, salivação, dificuldade de deglutição, sangramento, problemas gastrointestinais, vômitos, diarreias ou até mesmo a morte (Oliveira, 2014).

Em um estudo realizado por Santos *et al.* (2015) demonstrou que dentre as plantas tóxicas mais citadas pelos idosos destaca-se a Comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia picta* Schott.) que está entre as principais plantas com características toxicológicas citadas pelo SINITOX (2017).

Segundo Camargo (2007), a espécie *Petiveria alliacea* L. (Guiné) apresenta atividade tóxica subaguda em dose de 1270 mg/kg de seu extrato hidroalcoólico das folhas e das raízes, podendo apresentar características abortivas, citotóxica, zigotóxicas e antimitótica. A janaúba, também é utilizado popularmente como planta medicinal, seu uso tradicional é feito com a diluição do látex da planta em água pura e fresca - 18 gotas de látex em um litro de água. Contudo, essa planta apresenta glicosídeos cianogênicos ou cianogénéticos, que são potencialmente tóxicos para um grande número de organismos vivos, demonstrando o risco da administração dos extratos dessa planta em altas concentrações.

Desde épocas remotas as plantas tóxicas são utilizadas pelo homem (Mengue *et al.*, 2001), seja para uso em casos de envenenamentos intencionais, tais como, homicídio e suicídio, uso recreacional, utilização indígena para caça ou ainda, como recurso terapêutico e desenvolvimento de novos fármacos. Embora, exista um número considerável de registros de intoxicações envolvendo animais, o envenenamento humano ocasionado por plantas é menos documentado. Em muitos dos casos os sintomas observados não são associados à utilização ou exposição a uma determinada planta (Monseny *et al.*, 2015).

As substâncias tóxicas das plantas podem afetar diversos órgãos vitais, bem como o Sistema Nervoso Central (SNC) interferindo assim na coordenação das funções nervosas do corpo. As toxinas mais dominantes são neurotoxinas que afetam o cérebro e SNC, seguido por citotoxinas e toxinas metabólicas que afetam órgãos como os rins, o fígado, o coração e os pulmões. Dentre os principais eventos adversos já identificados é destacado: bradicardia, dano cerebral, choque cardiogênico, coma diabético, encefalopatia, ruptura cardíaca, hemólise intravascular, insuficiência hepática, insuficiência respiratória, hepatite tóxica e morte (Ernst *et al.*, 2003).

Com o objetivo de controlar e documentar a ocorrência de intoxicações por plantas, foi criado em 1998 o Programa Nacional de Informações sobre Plantas Tóxicas, inserido no Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX), visto que o Ministério da Saúde identificou a necessidade da criação de um sistema com abrangência nacional para informação e documentação em toxicologia e farmacologia.

A prioridade do Governo era obter dados sobre medicamentos e outros agentes tóxicos existentes no país, a fim de que gestores, profissionais de saúde pública e a população em geral pudessem ter acesso às mais diversas formas de uso, prevenção e proteção e no ano de 2017, último ano que foi alimentado o sistema, houve o registro de 821 pessoas intoxicadas pela utilização de plantas, o que nos demonstra um índice alto quando se trata de uma cultura que se natural, não faz mal (SINITOX, 2017).

Apesar de intoxicações humanas fatais causadas por plantas serem raras e o número total de ocorrências registradas ser baixo, os dados estatísticos devem ser analisados com cautela pois muitos casos não são registrados (Oliveira *et al.*, 2003) ou são notificados como exposição a

agente tóxico desconhecido (Monseny *et al.*, 2015).

A gravidade de um efeito tóxico pode depender da via de administração, da fase de crescimento ou parte da planta, a quantidade consumida, interação medicamentosa, as espécies e a susceptibilidade do indivíduo. A intoxicação por plantas, assim como por qualquer outra substância, depende de outros fatores além da sua natureza como: a dose administrada; o tempo e a frequência de exposição à substância, a via de administração e o estado das pessoas (gestante, idoso, criança ou paciente imunossuprimido). Cuidados que muitas vezes não são feitos durante o uso das espécies vegetais por não acreditar que elas são fatores de riscos (Ekpenyong *et al.*, 2015).

Além do efeito tóxico natural das plantas, as interações medicamentosas consistem em respostas farmacológicas que alteram o efeito de um ou mais medicamentos, devido a sua administração simultânea ou anterior com outros medicamentos ou ainda com alimentos. Isto pode ocasionar uma potencialização do efeito do medicamento, redução de sua eficácia, reações adversas ou não causar modificações. Essas interações podem ser úteis, onde são usadas de forma benéfica, ou ainda desfavoráveis, podendo levar a efeitos adversos (Secoli, 2010).

Esse tipo de interação pode ocorrer com qualquer paciente que esteja usando dois ou mais medicamentos, ou ainda, usando fitoterápicos, plantas medicinais e alimentos, porém segundo Secoli (2010), há alguns grupos mais susceptíveis, como os idosos, portadores de doenças crônicas; pois nos idosos, há a degeneração de seu sistema orgânico, excessos de medicamentos prescritos para diversas patologias, além de distúrbios em órgãos e sistemas responsáveis pela farmacocinética dos medicamentos.

2.6 Etnofarmacologia e a Fitoterapia

Etnofarmacologia constitui ramificação dos estudos etnodirigidos (seleção de recursos naturais a partir de indicações de grupos populacionais específicos em um determinado contexto de utilização) representando ciência de grande representatividade e relevância conceituada como a exploração científica interdisciplinar dos agentes biologicamente ativos, tradicionalmente empregados ou observados pelo homem (Rogério, 2014; Cee, 2019).

Embora agentes naturais biologicamente ativos incluam os obtidos de qualquer reino da natureza, a Etnofarmacologia é mais referida na pesquisa com espécies vegetais visando a investigação e o resgate do conhecimento popular das plantas e seu uso para fins medicinais (Amaral, 2007).

As plantas possuem em sua complexidade química várias substâncias, produtos da biossíntese que pode ser potencialmente tóxica para uso humano, podendo ocasionar efeitos imediatos facilmente correlacionados com a sua ingestão ou efeitos que são estabelecidos a longo prazo e de forma assintomática, com conseqüente piora no quadro clínico (Lapa *et al.*, 2004)

Devido a uma maior utilização de plantas para o tratamento de doenças, as mesmas se

tornaram um fator de grande preocupação para estudiosos e pesquisadores, pois proporcionalmente ao seu uso, o número de casos de reações adversas a plantas medicinais e seus derivados têm aumentado não apenas no Brasil mas em todo o mundo (Gallo *et al.*, 2000).

Os efeitos adversos associados ao uso popular de plantas medicinais podem ser classificados em intrínsecos e extrínsecos (Silveira, 2008; Costa *et al.*, 2012). Os efeitos adversos são intrínsecos quando relacionados à constituição química da planta, relacionados à ação farmacológica do fitoterápico; podendo ser do tipo A quando houver toxicidade previsível, overdose ou interação com outros fármacos ou tipo B, no caso de reações idiossincráticas (Silveira *et al.*, 2008; Campos *et al.*, 2016).

Já os efeitos adversos extrínsecos são aqueles ocasionadas pelo uso de material de má qualidade, usualmente por falhas durante o processo de fabricação, tais como: falta de padronização, contaminação, adulteração, falsificação, preparação ou estocagem incorreta e/ou rotulagem inapropriada (Silveira, 2008; Costa *et al.*, 2012).

Devido a essas reações se faz necessário o entendimento e pesquisas em farmacovigilância, visto que a crença na “naturalidade inócua” dos fitoterápicos e plantas medicinais não é facilmente contradita, pois as evidências científicas de ocorrência de intoxicações e efeitos colaterais relacionados com o uso de plantas medicinais consistem em informações que dificilmente chegam ao alcance dos usuários atendidos nos serviços de saúde pública caracterizado como indivíduos de baixa escolaridade (Silva, 2003; 2006; Alexandre *et al.*, 2008).

É importante levar em conta que os fitoterápicos são em muitos casos misturas de várias plantas das quais se conhece pouco sobre a toxicidade e particularmente sobre o perfil de reações adversas além da dificuldade de distinguir reações adversas de eventos relacionados à qualidade do produto fitoterápico, adulteração, contaminação, preparação incorreta ou estocagem inadequada e/ou uso inapropriado, irracional (Silveira, 2008).

Os métodos empregados em farmacovigilância de fitoterápicos - Notificação Espontânea de Reação Adversa a Medicamento (RAM), monitorização de pacientes e estudos analíticos - são semelhantes ao que se utiliza na farmacovigilância de medicamentos convencionais, onde se verifica as relações de causalidade e gravidade segundo método estabelecido pela OMS (WHO, 2003a).

Portanto, como estratégia para a investigação de plantas medicinais fundamentada na abordagem etnofarmacológica, a combinação das informações adquiridas nas comunidades locais e/ou tradicionais que fazem uso da flora medicinal com estudos químicos e farmacológicos especializados, envolvendo as seguintes etapas: coleta e análise de dados etnofarmacológicos, identificação botânica, pesquisa bibliográfica, análise química, estudo farmacológico preliminar em modelos experimentais relacionados às ações farmacológicas preconizadas pela população, fracionamento químico, estudo farmacológico abrangente, estudos toxicológicos pré-clínicos de

frações e/ou compostos isolados e a elucidação estrutural das substâncias ativas isoladas e/ou obtenção derivada, retrata Elisabetsky (2006).

Assim a pesquisa etnofarmacológica é fundamentada na combinação de informações adquiridas junto às comunidades sobre os recursos naturais utilizados para fins medicinais, associada a diversos estudos, com ênfase aos químicos e farmacológicos; visando em conjunto a validação de espécies vegetais para fins terapêuticos (Elisabetsky, 2003; Elisabetsky; Souza, 2010).

Transformar uma planta em um medicamento não segue um caminho rápido nem barato. Como qualquer outro medicamento, o processo de pesquisa e desenvolvimento (P & D) de fármacos a partir de plantas é complexo, longo e de alto custo; lidando com diversos questionamentos: a) o que vale ser pesquisado? b) em um país de rica biodiversidade como o Brasil, quais plantas selecionar para alvo de investigação? Essa riqueza da diversidade brasileira exige estratégias para definição e critérios para seleção do material para investigação científica.

Nesse sentido, os estudos etnofarmacológicos, inquestionavelmente têm fornecido importantes subsídios demonstrando grande contribuição na pesquisa de plantas medicinais, drogas vegetais, produtos tradicionais fitoterápicos e medicamentos fitoterápicos, pois o uso prolongado por determinados grupos étnicos e/ou populações tradicionais pode ser encarado como pré-triagem quanto à utilidade terapêutica (Oliveira *et al.*, 2009; Albuquerque *et al.*, 2014; Godinho, 2017).

Levantamentos etnofarmacológicos locais desenvolvidos pelo Grupo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão comprovam uso popular de espécies vegetais para fins terapêuticos que podem desencadear efeitos adversos intrínsecos e extrínsecos (Amaral *et al.*, 2001; Amaral *et al.*, 2003; Santos, 2004; Amaral, 2007; Costa, 2012; Lima, 2012; Godinho, 2014; Neiva *et al.*, 2014; Vieira *et al.*, 2014; Brito, 2015; Gonçalves, 2016; Batalha júnior, 2017; Godinho, 2017; Ferreira, 2018).

A caracterização do uso inadequado popular de plantas com evidências de possíveis efeitos adversos intrínsecos e extrínsecos, devem alertar para a conscientização do pleno exercício da Farmacovigilância em Fitoterapia; exigência essa já enfatizada por mais de uma década, em estudo de Silveira *et al.* (2008) quando o problema já era emergente; mas ainda incipiente no país e no mundo.

2.7 Desinformação em saúde

Para Henriques (2018), a saúde é um bom meio de cultura para boatos e rápida circulação de notícias. Segundo esse pesquisador, a velocidade da disseminação de notícias falsas ocorre porque uma parcela da população não recebe informação adequada sobre os problemas de saúde que a afetam, pela falta de credibilidade nas autoridades sanitárias, e pela ansiedade que causam as notícias sobre doenças e epidemias, fato alarmado incansavelmente durante a pandemia da COVID-19.

O termo *fake news* denomina a produção e propagação massiva de notícias falsas, com objetivo de distorcer fatos intencionalmente, de modo a atrair audiência, enganar, desinformar, induzir a erros, manipular a opinião pública, desprestigiar ou exaltar uma instituição ou uma pessoa, diante de um assunto específico, para obter vantagens econômicas e políticas (Dicionário de Cambridge, 2020).

Além disso, é necessário destacar a diferença entre um boato e uma notícia falsa. Os autores Muller e Souza explicam que :

Fake news são tipicamente falsas e, por causa disso podem gerar danos epistemológicos, morais, econômicos, políticos, etc. As consequências de uma decisão baseada em desinformação podem ser desastrosas. [...] Por outro lado, os boatos podem ser tanto verdadeiros quanto falsos. Os boatos mais famosos são os falsos, por causa dos danos que podem causar, mas eles também podem ser verdadeiros e úteis em sociedades onde há repressão, censura e falta de liberdade de expressão. Enquanto boatos podem ser verdadeiros, fake news são sempre falsas (MULLER, SOUZA 2018, p.6).

Outra diferença fundamental entre boato e a *fake news* é a intenção discursiva. A notícia falsa é arquitetada para enganar as pessoas, causar estragos, enquanto o boato pode partir da ignorância e desconhecimento de quem compartilha:

Um terceiro aspecto a considerar é se a sua disseminação é planejada ou acidental. As fake news são disseminadas como consequência de um ato deliberado. A sua propagação é sempre planejada e visa a alcançar objetivos específicos. Essa característica distingue a notícia falsa, propagada acidentalmente ou defectivamente por uma fonte jornalística confiável, de uma fake news. Por outro lado, os boatos podem ou não ser deliberados. Há várias motivações para difundir boatos, tanto verdadeiros quanto falsos (MÜLLER, 2018, p.7).

A expressão *fake news* popularizou-se mundialmente durante a cobertura jornalística da eleição presidencial de 2016, nos Estados Unidos (Dicionário de Cambridge, 2020). O termo foi usado na mídia pelo candidato a presidente dos Estados Unidos contra seus adversários, visando a desqualificar informações que favorecessem a candidatura deles¹³. Igualmente, no Reino Unido, o referendo que levou o país a sair da União Europeia (o Brexit) e a ingressar em uma grave crise política foi, em boa parte, arquitetado por mentiras de xenófobos e ativistas de direita (Revista Piauí, 2019). A disseminação de notícias falsas alcançou também as eleições presidenciais no Brasil, quando a extrema direita supostamente conseguiu, graças ao poder viral das redes sociais. O assunto no país, segue investigado: a CPI das fake news disputa o noticiário com o novo coronavírus (UOL, 2020)

Durante a pandemia do coronavírus, outro agravo das desinformações foi no contexto das vacinas, onde a falta de informação colocou em risco diversas campanhas de vacinação, incluindo a da COVID-19. Uma pesquisa realizada em Centros de Saúde do Rio de Janeiro foi realizada com o objetivo de verificar o entendimento do que é fake news pelos profissionais de saúde e também dos usuários, por meio de entrevistas. Ficou constatado que as principais razões para a recusa da vacina são: nas mulheres, a idéia de que as vacinas contra o tétano provocaria a

microcefalia nas crianças; nos idosos, a teoria de que a vacina é uma arma do governo para matá-los para que o Estado não tenha mais gastos; e, similarmente a esta, que a vacina seria um instrumento biológico para a contensão populacional (Ribeiro, 2018, p.11).

Henriques afirma que a disseminação de mentiras sobre o imunizante dificulta a melhoria das coberturas vacinais, visto que “[...] informações equivocadas podem levar a diversos comportamentos geradores de risco, seja pela indução ao uso de medicamentos e vacinas sem indicação ou no outro extremo pela recusa a tecnologias e medidas de proteção necessárias ou ainda pela desorganização que provocam nos serviços de saúde.” (Henriques, 2018, p.10).

A realidade brasileira tem diversos episódios que demonstram as consequências da desinformação na saúde. Um dos casos mais emblemáticos envolve a Febre Amarela.

As informações sobre a febre amarela já foram objeto de manipulação no passado recente, com consequências desastrosas. A falsa notícia de que havia uma importante epidemia de febre amarela provocou uma corrida em busca da vacina no estado de São Paulo, em 2008, quando na capital do estado foi multiplicado por cinco o número de doses aplicadas, em comparação ao ano anterior. Naquele episódio, quatro pessoas morreram por efeitos adversos graves da vacina. (Henriques, 2018, p. 11)

A morte de macacos devido aos boatos no Whatsapp também foram marcantes para a discussão:

A associação entre a morte de macacos e a ocorrência da doença tem levado, em muitas ocasiões, à crença de que eles disseminam a febre amarela, resultando inclusive em agressões a esses animais. Assim, é importante lembrar sempre, que os macacos não transmitem a doença, mas sim os mosquitos. O lugar dos macacos no ciclo da febre amarela é equivalente ao dos humanos. Mais do que isso, quando estão presentes os macacos, a vigilância de doenças e mortes entre eles é um dos mecanismos mais importantes para a detecção precoce da circulação do vírus em uma localidade, permitindo a resposta rápida para evitar casos humanos. (Henriques, 2018, p. 11).

Os dois termos, *fake news* e pós-verdade caminham juntos. No caso concreto da vivência social em tempos de COVID-19, acontece a combinação mais perigosa dos dois termos, pois as informações e orientações que contrariam o conhecimento científico disseminam o medo e até a prática de charlatanices, aumentando as chances de avanço da infecção e de mortes (Henriques, 2018).

Segundo Arquimedes Personi (2010), a sociedade necessita de informações para melhor compreender os programas de saúde pública, estes necessitam de informação sobre patologias ou condições que os afetam diretamente e os médicos necessitam de informação para se atualizarem profissionalmente. Dessa forma surge o trabalho do jornalismo científico especializado em saúde, visto que “os veículos e periódicos qualificados” em temas de medicina não dirigem mensagens diretamente ao grande público.

Este toma conhecimento da pesquisa médica e do noticiário da saúde, em geral através de jornais, revistas e programas específicos de rádio e de televisão” (PESSONI, 2010, p. 297), também é necessário estabelecer relações entre a saúde pública e os fundamentos do Sistema Único de Saúde, assim como sua dimensão histórica. “Os anos 40 consolidaram o papel da educação e da

comunicação na saúde e sua articulação com as políticas do setor, com a criação por Getúlio Vargas do Serviço Nacional de Educação Sanitária (SNES) que tinha por objetivo disseminar informações sobre as doenças e os procedimentos de prevenção.” (Araújo; Cardoso, 2007, p. 24).

Constatadas as consequências da desinformação na saúde, surge a necessidade de agências de ‘*Fact Checking*’ (verificação de fatos) a fim de melhorar o debate e a qualidade de informação nas redes. A checagem de informações é a regra mais básica no jornalismo. Entretanto, devido ao volume de notícias falsas, esta atividade tem se especializado e portais destinados apenas para a checagem de informações estão cada vez mais presentes no jornalismo atual. Spinelli e Santos lançaram um estudo sobre estas agências no Brasil:

A checagem de dados não é novidade no jornalismo. Mas, a partir dos anos 2000, começou a despontar uma checagem após a publicação voltada para as declarações feitas por figuras públicas - o fact-checking. Com o lançamento do site Factcheck.org, nos Estados Unidos, sob o comando de Brooks Jackson, o gênero começou a conquistar reconhecimento e audiência, tendo seu ápice quando o PolitiFact6 levou o prêmio Pulitzer em 2009 (Araújo *et al.*, 2017). [...] Diante da disseminação de notícias falsas e o comportamento do público em relação ao que se produz, a tendência é de que os grandes veículos de comunicação, diante de suas redações cada vez mais enxutas, tenham que usar cada vez mais a mão-de-obra de agências de checagem para auxiliar nesse processo. (Spinelli; Santos – 2018, p 12-13).

Portanto “o jornalismo profissional deve assumir o papel de guardião da credibilidade das notícias. Na era da pós-verdade, [...] o jornalismo precisa apostar na sua essência o compromisso com a qualidade e apuração dos fatos” (Spinelli; Santos, 2018, p.14). Há autores que defendem a idéia de que, ao mesmo tempo em que a internet é utilizada para o espalhamento de desinformação, ela também pode ser uma poderosa ferramenta para coibir este acontecimento, visto que “o próprio caráter de pluralidade e colaboração do meio pode atuar na denúncia das informações falsas, controversas e de interesses privados camufladas de interesses privados” (Lôrdelo, 2012, p.46).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar estudo de investigação de espécies vegetais utilizadas na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19, contendo uma revisão integrativa, análise das informações divulgadas na internet e estudo etnodirigido na população de São Luís-Maranhão.

3.2 Objetivos específicos

- a) Realizar revisão dos estudos das espécies vegetais utilizadas no tratamento da COVID-19;
- b) Obter informações dos produtos naturais com ênfase nas espécies vegetais empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19, especialmente nas divulgadas em redes de comunicação nacionais, especialmente em sites de internet;
- c) Desenvolver estudo etnofarmacológico para caracterização do uso popular de espécies vegetais em COVID-19 em São Luís, Maranhão;
- d) Identificar espécies vegetais com potencialidade para continuidade de estudos de bioprospecção; bem como as que representam riscos ao uso;
- e) Confeccionar banco de dados para disponibilizar informações técnicas dos produtos naturais de origem vegetal inventariados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Capítulo 01- *Revista Future Journal of Pharmaceutical Sciences*

Revisão de estudos com espécies vegetais empregadas na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19

Beatriz Ribeiro Ferreira

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: ribeiro.beatriz@discente.ufma.br

Joselma Damiana Crovea Pinheiro

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: joselma.damiana@discente.ufma.br

Flavia Maria Mendonça do Amaral

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: flavia.amaral@ufma.br

Resumo

Desde o início da pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2), houve grande preocupação diante de uma doença cujos possíveis impactos, letalidade e morbidade ainda não eram conhecidos, iniciando, assim, uma corrida pela descoberta de cura e/ou tratamentos. Nesse sentido diversas pesquisas estão sendo realizadas em busca de espécies vegetais passíveis de serem utilizadas na terapêutica da COVID-19, visto que estas representam recurso alternativo na Atenção Primária à Saúde e, reconhecidamente, podem possuir ações imunomoduladoras, conferindo aumento da resposta imunológica do indivíduo. Esse estudo tem como objetivo realizar revisão de estudos etnodirigidos de espécies vegetais referenciadas na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19. Foi realizada busca nas bases de dados Scielo, LILACS e PubMed usando como descritores: “COVID-19”, “etnobotânica”, “fitoterapia”, “etnofarmacologia” e “plantas”, entre 2020 a 2022. A pesquisa bibliográfica foi pautada

pelo método de revisão integrativa. Foram selecionados 32 artigos, predominando os de língua inglesa (n= 30), no ano de 2021 (56,25%) e nos países Irã, Índia e Estados Unidos (15,62%); 86 espécies vegetais foram referidas, pertencentes a 51 famílias distintas, com predomínio de Asteraceae e Lamiaceae. As espécies vegetais mais referidas foram *Glycyrrhiza glabra* L. (4,65%) e *Nigella sativa* L. (3,48%), predominando o uso da raiz (29,4 %), preparadas como extrato aquoso (23,5%). Identificou-se nos artigos inventariados que os compostos 6-gingerol, tectocristina e bioflavona apresentam atividade antiviral aditiva contra SARS-CoV-2 e apigenina e 7-glicosídeo-1'-p-cumarato inibem o Mpro SARS-CoV-2. Considerando a ampla divulgação de informações de produtos naturais na terapêutica da COVID-19 e conscientes da gravidade dessa pandemia, esta revisão evidencia diversidade de espécies vegetais que estão sendo estudadas e direcionadas como possíveis fármacos para o tratamento da COVID-19 como *Glycyrrhiza glabra* L. e *Nigella sativa* L., assim como os metabólitos secundários: glicosídeos, alcalóides, saponinas e flavonóides. Para futuros trabalhos, deve ser estimulada a continuidade dos estudos de validação com tais espécies, fundamentados na certificação de eficácia, segurança e qualidade; afim de minimizar os riscos do uso popular de produto inadequado e contribuir na pesquisa e desenvolvimento de um futuro bioproduto no tratamento do SARS-CoV-2.

Palavra-chave: Estudos de validação. Farmacovigilância. *Glycyrrhiza glabra* L. *Nigella sativa* L..

1. INTRODUÇÃO

COVID-19 é uma doença causada pelo vírus *Severe Acute Síndrome Respiratória Coronavírus 2* (SARS-CoV-2) que desafiou a saúde mundial, sendo

categorizada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (OPAS & OMS, 2020) dado o comprovado avanço da transmissibilidade e óbitos associados. Era cercada de dúvidas e incertezas sobre: modos de transmissão, papel dos portadores assintomáticos na difusão da doença, curso da evolução da doença em pacientes portadores de comorbidades, a eficácia e segurança no tratamento e prevenção; sendo constatada adoção de protocolos farmacológicos que, constantemente mudam em função da dinâmica da origem, distribuição e variantes do SARS-CoV-2 (Brasil, 2020a; Grisotti, 2020; Lipsitch; Swerdlow; Finelli, 2020, Lu; Stratton; Tang, 2020).

Os sintomas da COVID-19 podem variar, sendo os sintomas mais comuns a febre, tosse seca e fadiga, os menos comuns são dores, dor de garganta, diarreia, conjuntivite, perda de paladar ou olfato e erupções cutâneas. Na forma mais grave apresenta a dificuldade respiratória e falta de ar, dor e pressão no peito e perda de fala ou movimento (OMS, 2021a).

Devido a repercussão mundial, diversos grupos de pesquisa, instituições e países, reuniram esforços na busca por vacinas contra a doença, onde em 23 de junho de 2021, mais de 250 vacinas foram testadas, sendo 17 aprovadas e aplicadas em todo o globo terrestre (OMS,2021a).

Em contrapartida, ainda é grande o medo da população acerca dos efeitos colaterais dessas novas vacinas, dúvidas sobre a eficácia na prevenção de novas variantes e a duração da proteção após a vacinação não estar bem documentada, causando rejeição por elas. É possível que as vacinas protejam apenas por um curto período e que as mesmas tenham que ser administradas regularmente, da mesma forma que vacinas contra gripes, hepatite A e B e outras. O pior cenário, mesmo com vacinas eficazes que podem prevenir fatalidades, é que os sintomas leves da COVID-19

continuarão sendo uma ameaça à nossa raça por um período desconhecido (OMS, 2021a).

Portanto, é necessário impulsionar a busca por estratégias farmacológicas terapêuticas e/ou profiláticas, para manter a saúde da população que ainda possa se infectar com o vírus, mesmo com sintomas mais leves. Entretanto, a utilização de medicamentos nesse cenário ocorre de maneira irracional, na maioria dos casos os compostos apresentam pouca ou nenhuma evidência científica atestando sua eficácia contra o SARS-CoV-2, além de serem caros ficando inacessíveis a grande parte da população e a países mais pobres para distribuição em seus sistemas de saúde (Gurtler,2020). O uso racional requer que os pacientes recebam medicamentos apropriados para suas necessidades clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e com o menor custo para elas e para a comunidade (WHO, 1987).

Pesquisas estão sendo realizadas em busca de espécies vegetais na terapêutica da COVID-19, visto que representam uma alternativa à Atenção Primária à Saúde. Além disso, algumas estimulam as reações do sistema imune, entre elas ações imunomoduladoras, conferindo um aumento da resposta imunológica do indivíduo, podendo aumentar os mecanismos de defesa do hospedeiro e estimular os mecanismos que envolvem tanto a imunidade inata quanto a imunidade adquirida, através da ativação de células e mediadores (Nunes-pinheiro *et al.*, 2003).

Mas o emprego de espécies vegetais para fins terapêuticos, quer planta medicinal ou fitoterápico deve ser fundamentado na certificação de eficácia, segurança e qualidade; minimizando os riscos do uso popular de produto inadequado, que está alicerçada no mito “se natural não faz mal” (Silveira *et al.*, 2008; Tovar & Petzel, 2009; Godinho, 2014; Campos *et al.*, 2016); exigindo ações de Farmacovigilância em

Fitoterapia, com incentivo a adoção de medidas, visando minimizar eventos adversos associados ao uso indiscriminado de plantas para fins terapêuticos tanto na Covid-19, como em outras doenças (Batalha júnior *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021).

Assim, na perspectiva de fornecer subsídios para definir critérios de seleção de espécies vegetais para prosseguimento dos estudos de validação com ênfase na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19; bem como identificar potencialidade de toxicidade no uso popular de tais plantas; este trabalho foi desenvolvido com objetivo de realizar uma revisão dos estudos etnodirigidos de espécies vegetais referenciadas na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é uma revisão integrativa da literatura com 05 (cinco) etapas norteadoras adotadas para realização do trabalho:

a) Elaboração do conceito principal norteador da pesquisa: verificar as publicações acadêmicas nos últimos 4 anos (2019 - 2022) sobre estudos científicos de espécies vegetais no tratamento da COVID-19.

b) Busca ou amostragem na literatura de trabalhos etnodirigidos, pré-clínicos e clínicos, relacionados ao tema, em concordância aos critérios de inclusão e exclusão definidos;

c) Coleta de dados;

d) Análise crítica dos trabalhos relevantes;

e) Levantamento na literatura com ênfase nas atividades antivirais e imunomoduladores, bem como de toxicidade.

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine

and National Institutes of Health (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). As referências que preencheram os critérios de inclusão foram avaliadas com relação ao conteúdo. A seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada mediante consulta à base “Descritores de Assunto em Ciências da Saúde da BIREME (DECs)”. Nas buscas os seguintes descritores em língua portuguesa e inglesa, foram considerados: “COVID-19” (descriptor 1); “SARS-Cov-2” (descriptor 2); “fitoterapia” (descriptor 3); “etnobotânica” (descriptor 4); “etnofarmacologia” (descriptor 5); “plantas” (descriptor 6).

Foram utilizadas etapas e descritores em categorias para a seleção dos artigos: análise nos bancos de dados com 06 (seis) categorias de descritores em arranjos (tabela 01), sendo utilizados: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “etnobotânica”, “planta”, “etnofarmacologia” e “fitoterapia”; dispostos da seguinte forma: “COVID-19” e “etnobotânica”; “COVID-19” e “fitoterapia”; “COVID-19” e “planta”; “COVID-19” e “etnofarmacologia”; “SARS-CoV-2” e “fitoterapia”; “SARS-CoV-2” e “planta”; “SARS-CoV-2” e “etnobotânica”; “SARS-CoV-2” e “etnofarmacologia”.

Para a seleção da amostra foram aplicados os seguintes critérios: a) Inclusão: trabalhos publicados de 2019 a 2022 com abordagem do tema proposto e publicados em inglês, português ou espanhol; b) Exclusão: artigos que não se enquadram em “open access”, trabalhos que fugiram ao tema apesar de conter os descritores, publicações sob forma de reportagens e capítulos de livros, cartas ao editor, teses, dissertações e monografias.

Para extrair os dados dos artigos selecionados foi utilizado um formulário resumido que sumariza aspectos referentes aos autores, título, ano de publicação, planta usada/analizada no estudo, parte da planta e tipo de preparação; com dados trabalhados de forma sistemática através da ordenação, classificação e análise final do conteúdo dos

artigos, seguida da etapa de tabulação dos mesmos.

A partir da análise dos dados obtidos na pesquisa, foi realizado levantamento nas bases de dados PUBMED, Google Scholar, Scielo, Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Medline, Lilacs, ScienceDirect e Web of Science; bem como monografias, dissertações e teses com ênfase nas pesquisas nas áreas de Etnobotânica, Etnofarmacologia, Química, Farmacologia e Toxicologia. Assim o emprego das espécies vegetais utilizadas para tratamento da COVID-19, foi confrontado e comparado aos dados registrados na literatura especializada; com análise da concordância do uso terapêutico popular referido pela população aos demais trabalhos etnobotânicos e etnofarmacológicos, o emprego de espécies vegetais potencialmente tóxicas, entre outros.

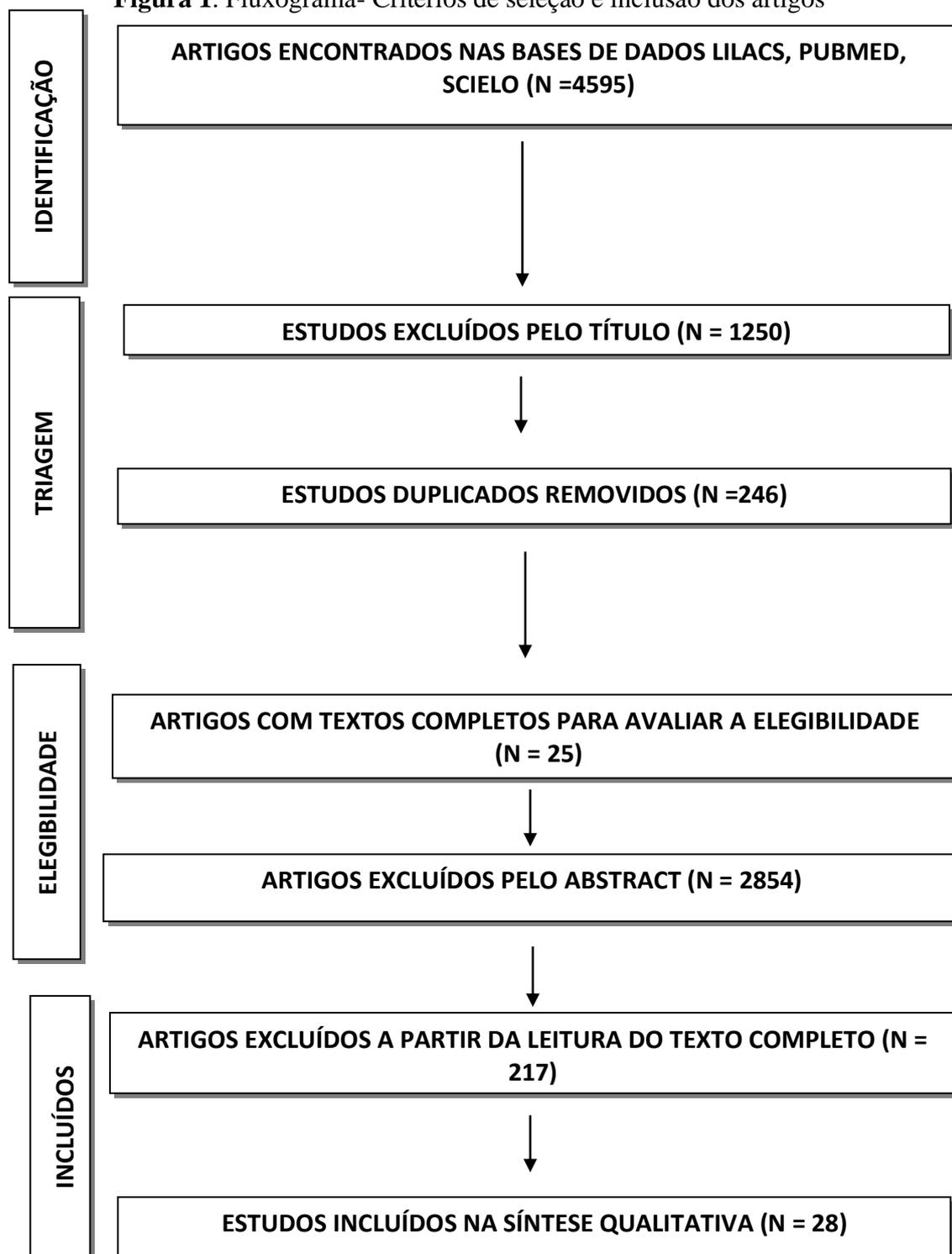
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com as combinações de descritores, segundo metodologia adotada no desenvolvimento desta revisão, foram pré-selecionados 4.595 artigos disponibilizados nas bases de dados (Tabela 1).

Tabela 01. Número de artigos obtidos segundo descritores empregados nas bases de dados analisadas.

<i>COMBINAÇÃO DE DESCRITORES</i>	<i>BASE DE DADOS</i>		
	<i>LILACS</i>	<i>PUBMED</i>	<i>SCIELO</i>
“Sars-Cov-2” E “etnofarmacologia”	0	14	0
“Sars-Cov-2” E “plantas”	7	1812	3
“Sars-Cov-2” E “etnobotânica”	1	9	0
“Sars-Cov-2” E “fitoterapia”	1	109	1
“Covid-19” E “etnofarmacologia”	0	25	0
“Covid-19” E “plantas”	15	2423	8
“Covid-19” E “etnobotânica”	1	17	0
“Covid-19” E “fitoterapia”	4	143	2
Total	29	4552	14

Fonte: Autores. Dados obtidos nas bases de dados LILACS, PubMed e SCIELO

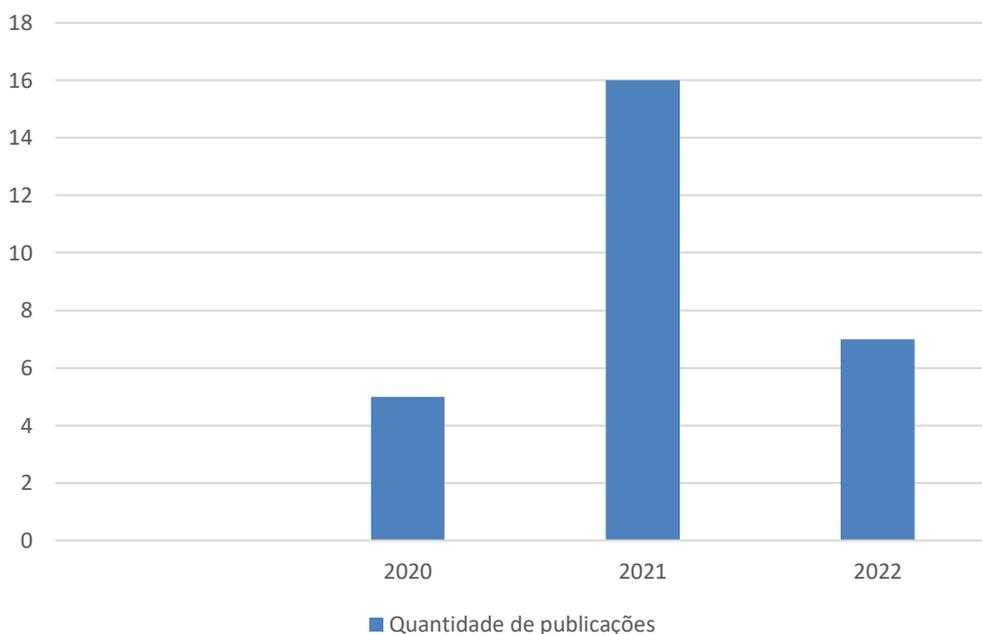
Figura 1. Fluxograma- Critérios de seleção e inclusão dos artigos

Fonte: Autores.

Após a análise, eliminando a duplicidade dos artigos disponibilizados concomitantemente em 02 (duas) ou mais das bases de dados e através dos critérios de inclusão e exclusão foi obtida amostra final de 28 artigos que atenderam à questão

norteadora do estudo; predominando publicações em língua inglesa (n: 26), nos anos de 2021 (57,14%) (Figura 1).

Figura 2. Distribuição por ano de publicação dos trabalhos relacionados ao uso espécies vegetais na COVID-19.



Legenda: Distribuição por ano das publicação de estudos etnodirigidos acerca das espécies vegetais no tratamento da COVID-19, onde a maior publicação foi no ano de 2021, com 16 artigos.

Fonte: Autores. Dados obtidos nas bases de dados LILACS, PubMed e SCIELO

Com relação aos países de origem da publicação, predominaram publicações no Irã, Índia e Estados Unidos correspondendo a 15,62% cada, seguido por China (12,5%); e em consecutivos o Brasil, Bangladesh e Bélgica com mesma porcentagem (6,25%). A resposta americana a pandemia envolve um proeminente volume de recursos federais, em especial destinados ao desenvolvimento e aquisição de produtos para diagnósticos, tratamento e vacinas. As justificativas para esse desembolso se baseiam em mecanismos de investimentos e aspectos históricos, incentivando a pesquisa e tecnologia (Bermudez *et al.*, 2020).

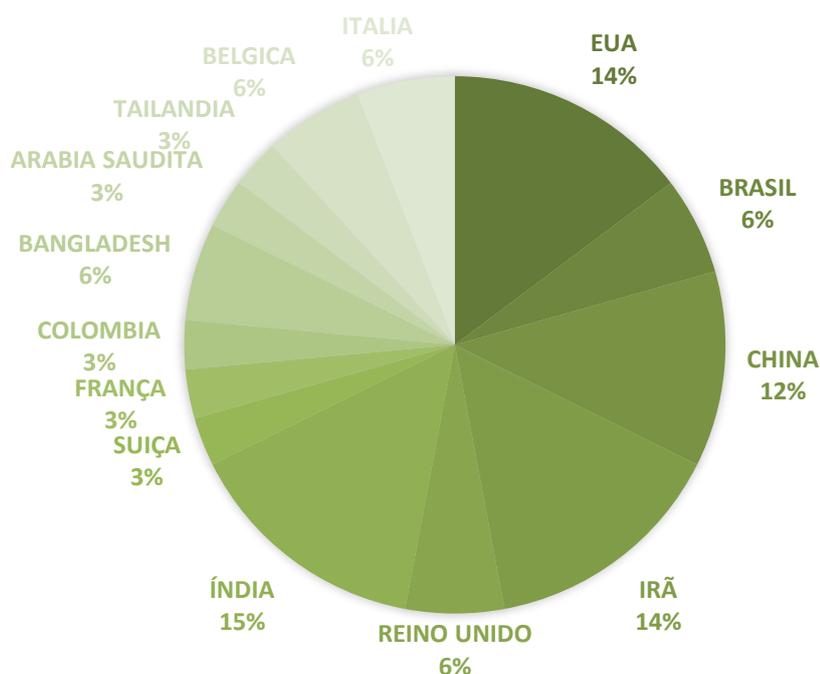
A Índia com uma população de 1,3 bilhões, no ano de 2021 obteve uma taxa

de 200 mil casos diários de infecção por COVID-19 por mais de quatro dias consecutivos. Além disso, a capital Nova Délhi, apresentou o recorde de 25,5 mil novos casos em um único dia. Esse foi um fator preponderante para o incentivo na pesquisa, para subsidiar informações para o próprio país (Viana, 2021). Isto foi o mesmo fator que levou o Irã a impulsionar suas pesquisas e a avançar na publicação de seus achados.

Alem disso a Índia é o berço da medicina Ayurveda, onde no final do século XIX, o movimento revivalista indiano buscou retomar as diversas práticas e saberes tradicionais do povo, negando aspectos e símbolos estrangeiros (Bull, 1977). Uma dessas práticas de revivalismo estava ligada ao Ayurveda, o sistema tradicional de medicina indiana.

Ayurveda é um sistema médico estruturado em tratados clássicos datados de aproximadamente 3 mil anos e busca pela integração de corpo, mente e espírito encontrar meios de preservação da saúde e cura das doenças a partir de técnicas e intervenções naturais. Estima-se que haja mais de 700.000 praticantes registrados na Índia (com qualificação BAMS ou MD Ayurveda) (Rastogi, 2020).

Figura 3. Distribuição por país de origem das publicações dos trabalhos relacionados ao uso de espécies vegetais na COVID-19.



Legenda: Distribuição das origens de publicação de estudos etnodirigidos acerca das espécies vegetais no tratamento da Covid-19, onde Índia apresenta a maior porcentagem com 15%.
 Fonte: Autores. Dados obtidos nas bases de dados LILACS, PubMed e SCIELO

Em relação a parte vegetal empregada no tratamento da COVID-19 foi observado o predomínio do uso os órgãos isolados, destacando-se as raízes (29,4%) e sementes (23,5%). Quanto às preparações, o uso de extrato aquoso é predominante do tipo decocto (23,5), seguido pelo uso de extratos hidroalcoólico e etanólico (17,6%). Vale ressaltar que 37,03% dos estudos analisados não definem a forma de preparo (Tabela 2).

No levantamento realizado foram identificadas 86 espécies vegetais pertencente a 51 famílias. As famílias mais citadas foram Asteraceae e Laminaceae. As espécies vegetais mais frequentemente mencionadas foram *Glycyrrhiza glabra* L. (4,65%) e *Nigella sativa* L. (3,48%). Em dez artigos foi destacada a combinação de várias plantas para a formulação de um medicamento (Tabela 03).

Esses resultados revelam a diversidade de espécies vegetais utilizadas nos estudos analisados com uma variedade de órgãos empregados e diferentes formas de preparação. Além disso é importante destacar a utilização de combinações de plantas que evidenciam a busca por sinergia entre os compostos vegetais (Benchaar *et al.*, 2008). Essas informações são relevantes para o desenvolvimento de pesquisas e terapias baseadas em produtos vegetais no contexto da COVID-19.

Tabela 2. Estudos etnodirigidos inventariados na revisão de espécies vegetais empregadas no tratamento da Covid-19

FAMÍLIA	ESPÉCIE	PARTE DA PLANTA	EXTRATO ESTUDADO	MODELO DE ESTUDO	REFERÊNCIA
Acanthaceae	<i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.) Wall.	NI	NI	Etnobotânica	Phumthum M. <i>et al.</i> (2021)
Asteraceae	<i>Artemisia annua</i> L.	NI	NI	Ensaio <i>in sílico</i>	Meyer E. <i>et al.</i> (2022)
Theaceae	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Folhas	Infusão	Etnobotânica	Ahmed I. <i>et al.</i> (2020)
Fabaceae	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	NI	NI	Etnobotânica	Frost R. <i>et al.</i> (2021)
Amaranthaceae	<i>Dysphania ambrosioides</i> (L.) Mosyakin & Clemants	NI	NI	Ensaio <i>in sílico</i>	Da Silva <i>et al.</i> (2020)
Asteraceae	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Raízes	Extrato etanólico	Ensaio <i>in sílico</i>	Declerck k. <i>et al.</i> (2021)
	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso.	NI	NI	Ensaio <i>in sílico</i>	Hasan A. <i>et al.</i> (2022)
Asparagaceae	<i>Asparagus racemosus</i> Willd.	Raízes	Extrato hidroalcoólico	Ensaio <i>in sílico</i>	Borse S. <i>et al.</i> (2021)
Ginkgoaceae	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Folha	NI	Ensaio <i>in sílico</i>	Xiong Y <i>et al.</i> (2021)
Rhamnaceae	<i>Zizyphus lotus</i> L.	NI	NI	Ensaio <i>in sílico</i>	Farhata A. <i>et al.</i> (2021)

NI: Não Informado Fonte: Autores *Descritores não informado

Tabela 3. Estudos Pré-clínico e Clínico inventariados na revisão de espécies vegetais empregadas no tratamento da COVID-19.

FAMÍLIA	ESPÉCIE	PARTE DA PLANTA	Extrato estudado	Número de pacientes	DOSE	MODELO DE ESTUDO	REFERÊNCIA
Apocynaceae	<i>Nerium oleander</i> L.	sementes	NI	-	-	Ensaio Pré-clínico (<i>in vitro</i>)	Plante <i>et al.</i> (2021)
Curcubitaceae	<i>Curcubita pepo</i> L.	sementes	Óleo	30	5mg intravenoso duas vezes ao dia, por 6 dias.	Ensaio clínico cego	Ebrahimi <i>et al.</i> (2021)
Phyllanthaceae	<i>Phyllanthus</i> subg. <i>Emblica</i> (Gaertn.) G.L. Webster	frutos	-	61	2g a cada 12 horas, por 10 dias.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado	Varnasseri <i>et al.</i> (2022)
Fabacea	<i>Gliricidia sepium</i> (Jacq.) Kunth ex Walp	Folhas	Extrato aquoso	-	-	Ensaio Pré-clínico (<i>in vitro</i>)	Flórez-Álvarez L. <i>et al.</i> , (2022)
Papaveraceae	<i>Chelidonium majus</i> L.	Planta inteira	Extrato por percolação	19	20-30 gotas três vezes ao dia durante 3-12 dias (mediana de 5 dias)	Ensaio clínico Controlado	Gardin <i>et al.</i> (2021)
Piperaceae	<i>Piper tuberculatum</i> Jacq.	Inflorescências	Extrato aquoso	-	-	Pré-clínico (<i>in vitro</i>)	Flórez-Álvarez <i>et al.</i> (2022)
Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i> L.	NI	Óleo	173	500mg, duas vezes ao dia por 10 dias.	Ensaio clínico Controlado randomizado aberto	Koshak <i>et al.</i> (2021)
Zingiberaceae	<i>Aframomum melegueta</i> K. Schum	Sementes	Extrato etanólico	-	-	Ensaio Pré-clínico (<i>in vitro</i>)	Mahoney <i>et al.</i> (2021)

NI: Não Informado Fonte: Autores *Descritores não informados

Tabela 4. Estudos inventariados de formulações contendo espécies vegetais empregadas no tratamento da COVID-19.

CONJUNTO DE ESPÉCIES	NÚMERO DE PACIENTES	DOSE	PARTE DAS PLANTAS	PREPARO	MODELO DE ESTUDO	REFERÊNCIA
<i>Glycyrrhizae radix Et Rhizoma, Armeniacaese semen Amarum; Gypsum fibrosum, Scutellariae radix Forsythiae Fructus, Poria, Ephedrae herba; Citri Reticulate pericarpium; Pogostemonis herba; Lonicerae japonica Flo.</i> *	-	-	NI	Decocção	Ensaio <i>in sílico</i>	Pan <i>et al.</i> , (2020)
<i>Polygonum cuspidatum; Forsythia suspensa, Isatis indigotica; Bupleurum chinense, Patrinia scabiosifolia; Verbena officinalis, Phragmites communis; Glycyrrhiza uralensis.</i> *	76	NI	NI	Extrato de ervas secas	Ensaio <i>in vivo</i> e Clínico pragmático do mundo real	Xia <i>et al.</i> (2020)
<i>Tinaspora cordifolia</i> , <i>Ocimum sanctum</i> , <i>Withania somnifera</i> e formulação herbomineral tradicional	100	500 mg por duas vezes ao dia por 7 dias	NI	Extratos aquosos	Ensaio Clínico Piloto duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Devapura <i>et al.</i> (2021)
<i>Hyoscyamus niger L.</i> e própolis de abelhas <i>Apis melífera</i>	50	Contem 1,6mg de extrato metanolico junto com 450 mg de propólis por 10mL, por 3 vezes ao dia, por 6 dias.	NI	Extrato metanólico e 450 mg de própolis	Ensaio clínico	Kosari <i>et al.</i> (2021)

Remédio 1: <i>Rheum palmatum L., G. glabra L. e Punica granatum L.</i>						
Remédio 2: <i>Nigella sativa L.</i>	358	Decocção de ervas a cada 8 horas e duas cápsulas de ervas a cada 12 horas por 7 dias.	Remédio 1: rizoma de <i>R. palmatum</i> , raiz de <i>G. glabra</i> e casca do fruto de <i>Punica g.</i> Remédio 2: semente de <i>Nigella sativa</i> Remédio 3: (ervas) de todas as plantas.	Remédio 1: Maceração de solução hidroetanólica Remédio 2: Pulverização Remédio 3: Decocção	Ensaio clínico aberto, randomizado, controlado e multicêntrico.	Karimi <i>et al.</i> (2021)
Remédio 3: <i>Matricaria chamomilla L., Zataria multiflora Boiss, G. glabra L., Ziziphus jujuba Mill., Ficus carica L., Urtica dioica L., Althaea officinalis L. e Nepeta bracteata Benth.</i>						
<i>Zingiber ofcinale, Piper nigrum, Piper longum*</i>	-	-	NI	NI	Ensaio in sílico	Khasamwala <i>et al.</i> (2021)
<i>Tymus vulgaris, * Citrus sinensi* Eugenia caryophyllus * Boswellia carterii*</i>	40	15 mL por 2 semanas	NI	Óleo essencial de <i>Eugenia</i> e <i>Thymus</i> feito por destilação a vapor, <i>Boswellia</i> por hidrodestilação e <i>Citrus</i> por passagem a frio.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hawkins <i>et al.</i> (2022)
<i>Nepeta bracteata, Ziziphus jujube, Glycyrrhiza glabra, Ficus carica, Cordia myxa, Papaver somniferum, Funcho, Adiantumcapillus veneris, Viola, Viper's-buglosses, Lavender * Iris e açúcar.</i>	116	7,5mL a cada 4 horas por 10 dias	NI	Xarope	Ensaio clínico triplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Borujerdi <i>et al.</i> (2020)

<i>Vitis vinifera</i> , <i>Polygonum cuspidatum</i>	43	100g, 3 vezes ao dia, a cada 8 h, por 14 dias	NI	Extrato polifenolico obtido por filtração e pulverização	Ensaio clínico de fase II, multicêntrico	Zamparelli <i>et al.</i> (2022)
<i>Zingiber officinale</i> Rosc.; <i>Piper longum</i> L.; <i>Syzygium aromaticum</i> ; <i>Tragia involucrata</i> L.; <i>Anacyclus pyrethrum</i> ; <i>Andrographis paniculata</i> ; <i>Hygrophilla auriculata</i> (Schum.) Heine, <i>Terminalia chebula</i> Retz. <i>Justicia adhatoda</i> L.; <i>Plectranthus amboinicus</i> (Lour) Spreng <i>Costus speciosus</i> ; <i>Tinospora cordifolia</i> (Willd.) Miers ex Hook.f&Thoms; <i>Clerodendrum serratum</i> L.; <i>Sida acuta</i> Burm. f., <i>Cypreus rotundus</i> L. *	-	-	NI	Extratos aquosos	Ensaio Pré-clínico (<i>in vitro</i>)	Jose. <i>et al.</i> (2021)

NI: Não Informado Fonte: Autores *Descritor não informado

Diversas classes de metabólitos secundários estão sendo inventariadas. De acordo com Gyebi *et al.* (2020) estudos sobre os componentes bioativos, alcalóides e terpenóides de algumas plantas africanas demonstraram a inibição da replicação do vírus, pois, estes apresentam uma alta afinidade para ligar-se e bloquear a enzima que favorece a replicação do SARS-CoV-2, cuja atividade é comparada a dos medicamentos Lopinavir e Ritonavir, o que demonstra claramente a potencialidade das plantas medicinais.

No estudo *in vitro* de Flórez-Álvarez *et al.* (2022) foi concluído que *Gliricidia sepium* Kunth ex Steud. tem efeito antiviral contra SARS-CoV-2 *in vitro*, sendo que esta já apresentava atividade biológica como atividade larvívora, antimicrobiana contra bactérias e nematóides. Nesse estudo, os autores correlacionam esse potencial, devido a presença de alcalóides, saponinas e flavonoides; o que corrobora com artigo de Ngwa *et al.* (2020), na qual estes são responsáveis por propriedades antibacteriana, antioxidante e antiinflamatória, sendo a saponina e os flavonoides, os metabólitos mais demonstrados em estudos como potencial inibitório contra SARS-CoV-2.

No estudo de Silva *et al.* (2020), a rutina e a nicotiflorina, assim como outros flavonóides glicosilados, após o processo de desglicosilamento e conjugação com o glucoronato e sulfato, formando os sulfatos de quercetina, kaempferol e glicuronídeos, demonstraram promissores inibidores de SARS-CoV-2 sendo as proteínas alvo 3CLpro e RdRp, por serem a proteína fundamental para o ciclo de replicação do coronavírus (FARHATA *et al.*, 2021).

Além desses estudos, foi levantado que o 6-gingerol e tectocristina encontradas na *Aframomum melegueta* K. Schum, apresentaram atividade antiviral aditiva contra o SARS-CoV-2 (Já, *et al.*, 2021), assim como as bioflavonas encontradas na *Ginkgo biloba* L. (Xiong *et al.*, 2021) e a apigenina 7-glicosídeo-4'-p-cumarato encontradas na espécie *Zizyphus lotus* L., inibiram o Mpro SARS-CoV-2, que também é uma proteína fundamental pro ciclo de

replicação do coronavírus (Farhata *et al.*, 2021).

Glycyrrhiza glabra L. e *Nigella sativa* L. representam as espécies vegetais com mais referências de uso no tratamento da COVID-19 constatadas nesta revisão. *Glycyrrhiza glabra* L. está presente no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2021), mas não apresenta principalmente por ser uma doença recente nada acerca sobre indicação terapêutica no tratamento da COVID-19. Porém no estudo de Frosta *et al.* (2021) a espécie é referida com potencial como tratamento adjuvante, resolução de tosse, dor muscular e falta de ar.

Associado a este potencial, aos metabólitos secundários encontrados como flavonóides (glabridina, glabreno e licoisoflavona B), saponinas, polissacarídeos, que corrobora com estudos *in sílico*, onde relacionada com as atividades antiinflamatória e antiviral. O efeito antiviral desses compostos foi observado em embriões de frango, onde houve inibição do desenvolvimento do vírus da gripe tipo A efeito atribuído à produção de interferon-gama (IFN- γ) que é uma citocina (Shinada *et al.*, 1986).

Estudos demonstraram o efeito potencializador da função fagocitária do sistema reticuloendotelial e da estimulação da produção de interferon à partir da fração polissacarídea da raiz de *Glycyrrhiza glabra* L. o que pode explicar a ação imunomoduladora (Acharya *et al.*, 1993). O extrato aquoso da raiz de alcaçuz associado à administração de zinco promoveu aumento do peso do baço, da contagem de leucócitos, do índice fagocítico de ratos (Mazumder *et al.*, 2012).

No estudo de Koshak *et al.* (2021), *Nigella sativa* (NS) é administrada na dosagem de 500 mg duas vezes ao dia por 10 dias em uma amostra de pacientes adultos com sintomas leves de COVID-19 foi associada a uma porcentagem maior de recuperação do que aquele com cuidado usual sozinho no dia 14 da doença, além de apresentar um efeito pronunciado na duração da falta de olfato e coriza.

NS aumentou o nível de células CD8 e a imunidade na asma brônquica e na rinite alérgica. O efeito final é mediado pela estabilização de macrófagos com a ajuda de nigellone (ISIK *et al.*, 2010). As sementes NS e seus extratos parecem ter um baixo nível de toxicidade. Na dose de 50 mg/kg diariamente por 5 dias, o extrato não produziu nenhum sintoma toxicológico em ratos testados (El-daly,1998).

É importante citar que mesmo com diversos estudos destacando o potencial destas plantas, estudos de validação devem ser realizados e fundamentados na investigação da eficácia terapêutica dos extratos vegetais e suas preparações, incluindo também os parâmetros de segurança ao uso. Nesse contexto destacamos que, dentre as espécies vegetais referidas existem trabalhos publicados em compêndios oficiais com evidências de eventos adversos, tais como intoxicações e interações medicamentosas (Tabela 4).

Tabela 5. Eventos adversos atribuídos às espécies vegetais mais referenciadas no tratamento da COVID-19.

ESPÉCIE VEGETAL	EVENTOS ADVERSOS
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	O uso é contraindicado durante a gestação, lactação e para de menores de 18 anos, devido à falta de dados adequados que comprovem a segurança nessas situações. (WHO, 1999; EMA, 2012). Também é contraindicada a utilização concomitante a outros medicamentos que contenham alcaçuz, pois pode ocorrer retenção hídrica, hipocalemia, hipertensão arterial e arritmia cardíaca (EMA, 2012). Pode aumentar a biodisponibilidade de nitrofurantoína (Brinker, 2001). Não usar em pessoas com hipertensão arterial (EMA, 2012) afecções renais, hepáticas e cardiovasculares hipocalemia e hipertonía (Wichtl, 2004; EMA, 2012).
<i>Nigella sativa</i> L.	Altas doses ou administração concomitante com ervas e medicamentos que possuam a mesma ação farmacológica podem resultar em efeitos adversos. A literatura relata que a <i>Ns</i> pode causa irritação leve, alérgica e dermatite quando usado em altas doses (Kurihara <i>et al.</i> , 2020).

Fonte: Autores

No alerta aos riscos associados ao uso popular de plantas para qualquer fim terapêutico, especialmente no tratamento e/ou alívio da dor dada alta ocorrência, merece enfatizar as contraindicações e restrições de uso durante a gestação, lactação e em crianças, especialmente menores de 06 anos, dada falta de parâmetros de segurança (BRASIL, 2021). Vale também enfatizar os riscos da prática popular de preparações com associações de espécies

vegetais, pela potencialidade de ocorrer interação das plantas com sinergismo dos seus bioativos podendo ocasionar efeitos tóxicos (Casanova; Costa, 2017).

Mas o emprego de espécies vegetais para fins terapêuticos, quer planta medicinal ou fitoterápico deve ser fundamentado na certificação de eficácia, segurança e qualidade; minimizando os riscos do uso popular de produto inadequado, alicerçada no mito “se natural, não faz mal”. Nesse sentido, é necessário o desenvolvimento dos estudos de validação, possibilitando agregar valor biotecnológico, investigando cientificamente as propriedades terapêuticas atribuídas às plantas de uso popular, para permitir emprego como medicamentos em seres vivos; representando, assim, o único caminho para transformar plantas em produtos fitoterápicos.

Foi encontrado limitações nos artigos em estudo, quanto a descrição da metodologia abordada, como por exemplos os mesmos não descreviam a parte da planta utilizada, tal como o extrato utilizado, itens importantes para a reprodução segura do método científico.

4 CONCLUSÃO

Considerando a ampla divulgação de informações de produtos naturais e/ou produtos na COVID-19 e conscientes que a gravidade dessa pandemia exige esforços na certificação do manejo terapêutico minimamente eficaz e seguro, esta revisão evidencia diversidade de espécies vegetais que estão sendo estudadas e direcionadas como possíveis fármacos para o tratamento da COVID-19 como *Glycyrrhiza glabra* L. e *Nigella sativa* L., assim como os metabólicos alcaloides, saponinas e flavonoides.

Para futuros trabalhos devem ser estimulados a continuidade dos estudos de validação com tais espécies, assim como estudos pré-clínicos e clínicos, pois ainda precisam de maiores conhecimentos sobre a eficácia das plantas para tratamento do SARS-CoV-2.

Mediante os eventos adversos levantados relacionados ao uso popular dessas

espécies vegetais se faz necessário o desenvolvimento de ações educativas na garantia do uso racional dessas plantas e contribuição efetiva no avanço das ações de Farmacovigilância em Fitoterapia, na perspectiva real de minimizar riscos, fornecendo informações para assegurar uso racional de produtos naturais na terapêutica da COVID-19.

Os dados contidos nesta revisão servem para nortear mais estudos pré-clínico e clínicos com estas espécies vegetais assim como ensaios *in silico* e *in vitro* com os metabólitos retratados, para que no futuro possamos ter bioprodutos de origem natural para o enfrentamento da COVID-19.

REFERÊNCIA

AHMED, I.; HASAN, M.; AKTER, R.; SARKAR, B.K.; RAHMAN, M.; SARKER, M.S.; SAMAD, M.A. **Behavioral preventive measures and the use of medicines and herbal products among the public in response to Covid-19 in Bangladesh: A cross-sectional study.** PLoS One, v. 15, n. 12, p. e0243706, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0243706.

BATALHA JÚNIOR, N. J. P.; AMARAL, F. M. M.; COSTA, I. S.; BATALHA, M. N.; COUTINHO, D. F.; GODINHO, J. W. S.; BRITTO, M. H. S. S.; BEZERRA, S. A. **Farmacovigilância em fitoterapia: uma breve abordagem.** In: Ciências da Saúde no Brasil: Impasses e Desafios 2. 1. ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 2020. p. 62-76.

BRASIL. (2021). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 463, de 27 de janeiro de 2021. 2 ed. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 223.

BENCHAAR, C.; CALSAMIGLIA, S.; CHAVES, A. V.; FRASER, G. R.; COLOMBATTO, D.; MCALLISTER, T. A.; BEAUCHEMIN, K. A. A. **A review of plant-derived essential oils in ruminant nutrition and production** *Animal Feed Science and Technology*. Animal Feed Science and Technology, v. 145, n. 1-4, p. 209-228, 2008.

BORSE, S.; JOSHI, M.; SAGGAM, A.; BHAT, V.; WALIA, S.; MARATHE, A.; SAGAR, S.; CHAVAN-GAUTAM, P.; GIRME, A.; HINGORANI, L.; TILLU, G. **Ayurveda botanicals in COVID-19 management: An in silico multi-target approach.** PLoS One, v. 16, n. 6, p. e0248479, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0248479.

BORUJERDI, R.; ADELI, S.H.; MOHAMMADBEIGI, A.; ALIASL, F.; ASGHARI, A.; HORMATI, A.; DEHNAVI, H.M.; HOSEINI, F.; ASGHARI, M. **Effects of Iranian Polyherbal Syrup (Zufa syrup) on oxygen saturation and clinical symptoms in suspected patients with COVID-19: a triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial.** Med Gas Res, v. 12, n. 2, p. 44-50, 2022. DOI: 10.4103/2045-9912.325991

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). **Protocolo de**

manejo clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde. Brasília, 2020. 33 p.

BRINKER, N. D. **Herb contraindications and Drug Interactions.** 3. ed. Oregon: Eclectic Medical Publications, 2001.

BERMUDEZ J, LEINEWEBER FV. “**Tecnologias de Saúde - Medicamentos e Vacinas: Bens Públicos Globais ou Disputa de Mercado**”. In: Buss PM, Fonseca LE, organizadores. *Diplomacia Da Saúde e a Pandemia: Reflexões a Meio do Caminho.* Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2020.

BULL, Hedley. **The Anarchical Society: A Study of Order in World Politics.** Londres: McMillan Press, 1977.

COSTA, S.; CASANOVA, C.; LEE, PC. **What does conservation mean for women.** The Case of the Cantanhez Forest National Park. *CONSERVATION AND SOCIETY*, v. 15, n. 2, p. 168-178, 2017. DOI: 10.4103/cs.cs.

CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. **Toxicidade de espécies vegetais.** *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v.18, p.373-382, 2016.

DECLERCK, K.; NOVO, CP.; GRIELEN, L.; VAN CAMP, G.; SUTER, A.; VANDEN BERGHE, W. **Echinacea purpurea (L.) Moench treatment of monocytes promotes tonic interferon signaling, increased innate immunity gene expression and DNA repeat hypermethylated silencing of endogenous retroviral sequences.** *BMC Complement Med Ther*, v. 21, n. 1, p. 141, 2021. DOI: 10.1186/s12906-021-03310-5.

DEVPURA, G.; TOMAR, BS.; NATHIYA, D.; SHARMA, A.; BHANDARI, D.; HALDAR, S.; BALKRISHNA, A.; VARSHNEY. A. **Randomized placebo-controlled pilot clinical trial on the efficacy of ayurvedic treatment regime on COVID-19 positive patients.** *Phytomedicine*, v. 84, p. 153494, 2021. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153494.

DA SILVA, FMA.; DA SILVA, KPA.; DE OLIVEIRA, LPM.; COSTA, EV.; KOOLEN, HH.; PINHEIRO, MLB.; DE SOUZA, AQL.; DE SOUZA, ADL. **Flavonoid glycosides and their putative human metabolites as potential inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp).** *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 115, e200207, 2020. DOI: 10.1590/0074-02760200207.

DE MEYER, E.; VAN DAMME, P.; DE LA PEÑA, E.; CEUTERICK, M. **A disease like any other' traditional, complementary and alternative medicine use and perspectives in the context of COVID-19 among the Congolese community in Belgium.** *J Ethnobiol Ethnomed*, v. 18, n. 1, p. 29, 2022. DOI: 10.1186/s13002-022-00530-y.

EBRAHIMI, M.; FARHADIAN, N.; AMIRI, AR.; HATAMINIA, F.; SOFLAEI, SS.; KARIMI, M. **Evaluating the efficacy of extracted squalene from seed oil in the form of microemulsion for the treatment of COVID-19: A clinical study.** *J Med Virol*, v. 94, n. 1, p. 119-130, 2022. DOI: 10.1002/jmv.27273.

EL-DALY, ES. **Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats.** *J Pharm Belgique*, v. 53, p. 87-93,

1998.

EMA (European Medicines Agency). **Community herbal monograph on Glycyrrhiza glabra L. and/or Glycyrrhiza inflata Bat. and/or Glycyrrhiza uralensis Fisch., radix.** Londres, Inglaterra, 2012. Disponível em: Acesso em: 19 de jul. 2022.

FARHATA.; BEN HLIMA, H.; KHEMAKHEM, B.; BEN HALIMA, Y.; MICHAUD, P.; ABDELKAFI, S.; FENDRI, I. **Apigenin analogues as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: In-silico screening approach.** Bioengineered, v. 13, n. 2, p. 3350-3361, 2022. DOI: 10.1080/21655979.2022.2027181.

FROST, R.; BHAMRA, SK.; PENDRY, B.; HEINRICH, M. **COVID-19 and herbal practice: A United Kingdom practitioner survey.** Adv Integr Med, v. 8, n. 4, p. 256-260, 2021. DOI: 10.1016/j.aimed.2021.09.003.

FLÓREZ-ÁLVAREZ, L. *et al.* **In vitro antiviral activity against SARS-CoV-2 of plant extracts used in Colombian traditional medicine.** Revista Vitae, v. 29, n. 1, 2022.

GYEBI, GA.; OGUNRO, OB.; ADEGUNLOYE, OM.; OGUNYEMI, OM.; AFOLABI, SO. **Potential Inhibitors of Coronavirus 3-Chymotrypsin-like Protease (3CL-pro): An in silico Screening of Alkaloids and Terpenoids From African Medicinal Plants.** J Biomol Dyn, v. 18, p. 1-13, 2020.

GODINHO, J. W. L. S. **Atenção Farmacêutica em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de amostras de Passiflora edulis Sims. adquiridas em farmácias e drogarias no município de São Luís, estado do Maranhão.** 2014. 31f. Monografia (Graduação em Farmácia Bioquímica) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2014.

GARDIN, NE.; BRAGA, AJ. **Greater celandine (Chelidonium majus L.) for COVID-19: A twenty-case series.** Phytother Res, v. 35, n. 7, p. 3792-3798, 2021. DOI: 10.1002/ptr.7085.

GRISOTTI, M. **Pandemia de Covid-19: agenda de pesquisas em contextos de incertezas e contribuições das ciências sociais.** Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 30, n. 2, e300202, 2020

HASAN, A.; BISWAS, P.; BONDHON, TA.; JANNAT, K.; PAUL, TK.; PAUL, AK.; JAHAN, R.; NISSAPATORN, V.; MAHBOOB, T.; WILAIRATANA, P.; HASAN, MN.; DE LOURDES PEREIRA, M.; WIART, C.; RAHMATULLAH, M. **Can Artemisia herba-alba Be Useful for Managing COVID-19 and Comorbidities.** Molecules, v. 27, n. 2, p. 492, 2022. DOI: 10.3390/molecules27020492.

HAWKINS, J.; HIRES, C.; KEENAN, L.; DUNNE, E. **Aromatherapy blend of thyme, orange, clove bud, and frankincense boosts energy levels in post-COVID-19 female patients: A randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial.** Complement Ther Med, v. 67, p. 102823, 2022. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102823.

IŞIK, H.; ÇEVİKBAŞ, A.; GÜRER, US.; KIRAN, B.; ÜRESIN, Y.; RAYAMAN, P.; RAYAMAN, E.; GÜRBÜZ, B.; BÜYÜKÖZTÜRK, S. **Potential adjuvant effects of Nigella sativa seeds to improve specific immunotherapy in allergic rhinitis patients.** Med

Principles Practice, v. 19, p. 206-211, 2010. DOI: 10.1159/000285289.

JOSE, S. P. *et al.* **Anti-inflammatory effect of Kaba Sura Kudineer (AYUSH approved COVID-19 drug)-A Siddha poly-herbal formulation against lipopolysaccharide induced inflammatory response in RAW-264.7 macrophages cells.** Journal of Ethnopharmacology, v. 283, p. 114738, jan. 2022.

KOSARI, M. *et al.* **The effect of propolis plus Hyoscyamus niger L. methanolic extract on clinical symptoms in patients with acute respiratory syndrome suspected to COVID-19: A clinical trial.** Phytotherapy research: PTR, v. 35, n. 7, p. 4000–4006, 1 jul. 2021.

KHASAMWALA, RH.; RANJANI, S.; NIVETHA, SS.; HEMALATHA, S. **COVID-19: an In Silico Analysis on Potential Therapeutic Uses of Trikadu as Immune System Boosters.** Appl Biochem Biotechnol, v. 194, n. 1, p. 291-301, 2022.

KARIMI, M.; ZAREI, A.; SOLEYMANI, S.; JAMALIMOGHADAMSIHKALI, S.; ASADI, A.; SHATI, M.; JAFARI, M.; REZADOOST, H.; KORDAFSHAR, G.; NAGHIZADEH, A.; MARDI, R.; NAMIRANIAN, P.; KHAMECHI, SP.; ANSARI, N.; ADEL MEHRABAN, MS.; ALIAKBARZADEH, H.; KHANAVI, M.; ESMAEALZADEH, N.; MORAVVEJI, A.; SALAHI, M.; KHOI, M.; RAZZAGHI, R.; BANAFSHE, HR.; ALIZADEH, M.; AKHBARI, M.; ATHARIZADEH, M.; IZADIKHAH, A.; ELSAGH, M.; HOSSEIN ZADE GHAHNAVIEH, M.; EGHBALIAN, F.; VANAI, A.; IZADI, H.; MORAVEJ, SAA.; JAZAYERI, SF.; BAYAT, H.; EMADI KOOCHAK, H.; ZARGARAN, A. **Efficacy of Persian medicine herbal formulations (capsules and decoction) compared to standard care in patients with COVID-19, a multicenter open-labeled, randomized, controlled clinical trial.** Phytother Res, v. 35, n. 11, p. 6295-6309, 2021. DOI: 10.1002/ptr.7277.

KOSHAK AE, KOSHAK EA, MOBEIREEK AF, BADAWI MA, WALI SO, MALIBARY HM, ATWAH AF, ALHAMDAN MM, ALMALKI RA, MADANI TA. **Nigella sativa for the treatment of COVID-19: An open-label randomized controlled clinical trial.** Complement Ther Med. 2021 Sep;61:102769. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102769. Epub 2021 Aug 15.

KURIHARA F, SORIA A, LEPOITTEVIN JP, CHASSET F, BARBAUD A, PECQUET C. 2020. **Thymoquinone as a causative allergen in Nigella sativa oil contact dermatitis with cross reactivity to tert-butylhydroquinone.** Contact Dermatitis83: 132 - 134. DOI: <https://doi.org/10.1111/cod.13542>

LIPSITCH, M.; SWERDLOW, D. L.; FINELLI, L. **Defining the epidemiology of Covid-19—studies needed.** New England journal of medicine, v. 382, n. 13, p. 1194–1196, 2020.

LU, H.; STRATTON, C. W.; TANG, Y. W. **Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle.** Journal of Medical Virology, v.92, p. 401-402, 2020.

MAZUMDER, P.M.; PATTNAYAK, S.; PARVANI, H.; SASMAL, D.; RATHINAVELUSAMY, P. **Evaluation of immunomodulatory activity of Glycyrrhiza glabra L roots in combination with zinc.** Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v. 2, n. 1, supl., p. S15-S20 2012. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/S2221->

1691(12)60122-1.

MAHONEY O, MELO C, LOCKHART A, CORNEJAL N, ALSAIDI S, WU Q, SIMON J, JULIANI R, ZYDOWSKY TM, PRIANO C, KOROCH A, FERNÁNDEZ ROMERO JA. **Antiviral activity of aframomum melegueta against severe acute respiratory syndrome coronaviruses type 1 and 2.** *S Afr J Bot.* 2022 May;146:735-739. DOI: 10.1016/j.sajb.2021.12.010. Epub 2021 Dec 18.

NGWA W, KUMAR R, THOMPSON D, LYERLY W, MOORE R, REID TE, LOWE H, TOYANG N. **Potential of Flavonoid-Inspired Phytomedicines against COVID-19.** *Molecules.* 2020 Jun 11;25(11):2707. DOI: 10.3390/molecules25112707.

NUNES-PINHEIRO, D. C. S.; LEITE, A. K. R. M.; FARIAS, V. M.; BRAGA, L. T.; LOPES, C. A. P. **Atividade Imunomoduladora das plantas medicinais: perspectivas em medicina veterinária.** *Ciência Animal*, v. 13, n.1, p. 23-32, 2003

OMS (2021a). **Sintomas do coronavírus.** Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3. Acessado em 23 de Junho de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **The pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experiences.** Disponível em: https://www.who.int/medicines/publications/responsible_use/en/. Acessado em 23 de Junho de 2022.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Ongoing Living Update of Potential COvID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews, Iris.** Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>. Acessado em 23 de Junho de 2022.

PHUMTHUM M, NGUANCHO V, BALSLEV H. **Medicinal Plants Used for Treating Mild Covid-19 Symptoms Among Thai Karen and Hmong.** *Front Pharmacol.* 2021 Jul 20;12:699897. DOI: 10.3389/fphar.2021.699897.

PLANTE KS, DWIVEDI V, PLANTE JA, FERNANDEZ D, MIRCHANDANI D, BOPP N, AGUILAR PV, PARK JG, TAMAYO PP, DELGADO J, SHIVANNA V, TORRELLES JB, MARTINEZ-SOBRIDO L, MATOS R, WEAVER SC, SASTRY KJ, NEWMAN RA. **Antiviral activity of oleandrin and a defined extract of Nerium oleander against SARS-CoV-2.** *Biomed Pharmacother.* 2021 Jun;138:111457. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111457. Epub 2021 Mar 3.

PAN HD, YAO XJ, WANG WY, LAU HY, LIU L. **Network pharmacological approach for elucidating the mechanisms of traditional Chinese medicine in treating COVID-19 patients.** *Pharmacol Res.* 2020;159:105043. doi:10.1016/j.phrs.2020.105043

RASTOGI, SANJEEV. **What is needed to keep Ayurveda growing? An interview with Prof. R H Singh.** *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine.* Volume 9, Issue 4, 2018, Pages 316-318, ISSN 0975-9476. Disponível em . Acesso em 10 maio de 2023.

SANDUZZI ZAMPARELLI S, CAPITELLI L, COPPOLA N, VENDITTO C, SANTORO C, ANNUNZIATA G, BRUZZESE D, CUOMO N, GENTILE I, BOCCHINO M, SANDUZZI

ZAMPARELLI A. **A Phase II Study on the Effect of Taurisolo[®] Administered via AEROSol in Hospitalized Patients with Mild to Moderate COVID-19 Pneumonia: The TAEROVID-19 Study.** *Cells.* 2022 Apr 29;11(9):1499. DOI: 10.3390/cells11091499.

SHINADA, M.; AZUMA, M.; KAWAI, H.; SAZAKI, K.; YOSHIDA, I.; YOSHIDA, T.; SUZUTANI, T.; SAKUMA, T. **Enhancement of inter-feron- γ production in glycyrrhizin-treated human peripheral lymphocytes in response to concanavalin A and to surface antigen of hepatitis B virus.** *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v. 181, n. 2, p. 205-210, 1986. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-181-42241>.

SILVA, O. N., AMARAL, F. M. M., GODINHO, J. W. L.S., FERREIRA, T. T. D., COUTINHO, D. F., NEIVA, V. A., NEIVA NETO, R. R., & BASTOS, W. M. (2021). **Toxicidade de plantas de uso medicinal: desmitificando o “se natural, não faz mal”.** In: *Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas*. 1 ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 1, 11 - 32.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. **Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.18, p.618- 626, 2008.

TOVAR, R. T.; PETZEL, R. M. **Herbal toxicity.** *Disease-a-month*, v.55, p.592-641, 2009.

VARNASSERI M, SIAHPOOSH A, HOSEINYNEJAD K, AMINI F, KARAMIAN M, YAD MJY, CHERAGHIAN B, KHOSRAVI AD. **The effects of add-on therapy of Phyllanthus Emblica (Amla) on laboratory confirmed COVID-19 Cases: A randomized, double-blind, controlled trial.** *Complement Ther Med.* 2022 May;65:102808. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102808. Epub 2022 Jan 29.

VIANA L., **Covid: Por que infecções pelo coronavírus explodiram na Índia.** BBC. <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-56802706>. Disponível em: Acesso em: 19 de jul. 2022.

XIA L, SHI Y, SU J, FRIEDEMANN T, TAO Z, LU Y, LING Y, LV Y, ZHAO R, GENG Z, CUI X, LU H, SCHRÖDER S. **Shufeng Jiedu, a promising herbal therapy for moderate COVID-19: Antiviral and anti-inflammatory properties, pathways of bioactive compounds, and a clinical real-world pragmatic study.** *Phytomedicine.* 2021 May;85:153390. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153390. Epub 2020 Oct 22.

XIONG Y, ZHU GH, WANG HN, HU Q, CHEN LL, GUAN XQ, LI HL, CHEN HZ, TANG H, GE GB. **Discovery of naturally occurring inhibitors against SARS-CoV-2 3CLpro from Ginkgo biloba leaves via large-scale screening.** *Fitoterapia.* 2021 Jul;152:104909. DOI: 10.1016/j.fitote.2021.104909. Epub 2021 Apr 22.

WHO. World Health Organization. **WHO monographs on selected medicinal plants.** Geneva, Suíça: World Health Organization, v.1, 1999.

WHO. World Health Organization. **The rational use of drugs: report of the conference of experts.** Nairobi 1985 Jul 25-29. Geneva: WHO; 1987

WICHTL, M. (Ed.). **Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis**. 3 rd ed. Washington: Medpharm CRC Press, 2004.

4.2 Capítulo 02- *The Journal of Herbal Medicine*

Indicação de plantas para fins medicinais na COVID-19 em websites brasileiros: fato ou fake?

Beatriz Ribeiro Ferreira ^{1*}

Flávia Maria Mendonça do Amaral¹

Aramys Silva Reis¹

Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho¹

¹ Laboratório de Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

*Correspondência: ribeiro.beatriz@dicente.ufma.br

Resumo: Introdução: A COVID-19 é uma doença viral que tem afetado o mundo inteiro. A letalidade e morbidade considerável, bem como a falta de medicamentos específicos, gerou o medo que intensificou o hábito da automedicação. O reconhecimento científico que espécies vegetais e/ou suas preparações derivadas podem contribuir como alternativa e/ou complemento terapêutico para diversos agravos à saúde, associada a tradicionalidade do uso medicinal popular alicerçado no mito “se natural, não faz mal”, tem prevalecido na sociedade. Portanto, o objetivo desse trabalho é identificar quais plantas foram difundidas nos sites de busca, como alternativa e/ou complemento terapêutico para a COVID-19. **Métodos:** Foi realizado um levantamento no início de dezembro de 2019 até março de 2023, com as palavras chaves: Coronavírus, COVID-19, SARS-CoV-2, plantas, plantas medicinais, espécies vegetais, fitoterápicos. **Resultados:** Foram contabilizados 61 sites, em que predominaram as informações divulgadas em website do tipo blogs (55,7%), seguidos de portais de notícias (44,2%). Foram listadas 40 espécies vegetais com divulgação para emprego no tratamento da COVID-19, evidenciando que *Curcuma longa* L. foi a espécie mais citada (8,19 %). **Discursão/Conclusão:** Nesta revisão sinalizamos alguns estudos de investigação como potencial antiviral e imunomodulador, o que propõe que estas plantas possam ser alvo para o desenvolvimento de um bioproduto, assim como foi constatado plantas inócuas como a camomila (*Matricaria chamomilla* L.). Contudo, é importante ressaltar que as plantas mesmo sendo naturais, apresentam substâncias químicas que podem levar a efeitos adversos e interações medicamentosas que podem ser prejudiciais à saúde. A partir dessas constatações, torna-se evidente que a mentalidade em torno do uso seguro de plantas medicinais persiste na população como alternativa para tratar diversas enfermidades. No entanto, para evitar intoxicações e promover a saúde pública, é imperativo implementar políticas direcionadas a orientações claras sobre o uso dessas plantas, além de normas que regulem a promoção de supostos efeitos farmacológicos na internet, sem a devida comprovação científica

.Palavras-chave: SARS-CoV-2; Plantas medicinais; Sites de busca

Introdução:

As doenças pandêmicas são uma preocupação global na era atual, devido a sua enorme morbidade e facilidade de transmissão (Ahmad *et al.* 2020). As primeiras cepas de Coronavírus foram isoladas em 1937, porém mais recentemente, após casos de pneumonia atípicas registradas em 2019 na China, um novo agente do coronavírus com alta transmissibilidade foi descoberto, nomeado como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Shereen *et al.*, 2020).

O manejo clínico de pacientes portadores desse vírus varia de acordo com a gravidade do doente, sendo recomendada a estratificação de risco para direcionamento da conduta que envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas passíveis de adoção em ambiente de isolamento domiciliar até a internação (Brasil, 2020a; 2020b; Chen *et al.*, 2020). Entretanto, devido à constante evolução e múltiplas mutações do vírus responsável pela COVID-19, a busca por um tratamento específico enfrenta desafios substanciais. A natureza altamente adaptável do vírus tem levado a diferentes variantes, algumas das quais podem exibir resistência a abordagens terapêuticas tradicionais (Brasil, 2020a).

Esse cenário de incertezas e inexistência de tratamento específico da infecção humana provocada pelo SARS-CoV-2 tem ocasionado diversas especulações sobre o real impacto, contágio e medidas terapêuticas, levando a disseminação de informações excessivas, usualmente pela internet dado reconhecimento de ser o principal meio de divulgação.

Enquanto a internet possibilita a disseminação ágil de pesquisas legítimas e orientações de saúde, também abre espaço para informações não verificadas, teorias infundadas e supostos "tratamentos milagrosos". Nesses sites de busca, relatam divulgações do poder curativo e/ou contribuição no aumento da imunidade de diversos produtos e fármacos usualmente empregados para outros fins terapêuticos, com destaque para a divulgação de espécies vegetais e/ou seus produtos derivados com óleos essenciais e fitoterápicos (Brasil, 2020c; Melero, 2020; Mori, 2020).

Essa avalanche de informações conflitantes pode gerar confusão e pânico na população, minando a confiança nas autoridades de saúde e dificultando a adoção de medidas eficazes de prevenção e controle da doença. Considerando que a COVID-19 é uma doença nova e o alto custo dos medicamentos já aprovados por agências de medicamentos, este trabalho teve como objetivo verificar riscos a saúde da população na utilização de plantas difundidas no site de busca Google, como alternativa e/ou complemento terapêutico para a COVID-19.

Materiais e métodos

O levantamento foi realizado no início de dezembro de 2019 até março de 2023 em sites brasileiros disponíveis na internet com informações sobre plantas empregadas e/ou a serem empregadas no tratamento e/ou prevenção da COVID-19. Foi utilizado o site de busca Google, empregando as palavras chaves: coronavírus, COVID-19, SARS-CoV-2, plantas, plantas medicinais, espécies vegetais e fitoterápicos. Foram excluídos bases de dados, artigos científicos, dados técnicos do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial da Saúde.

As informações originalmente divulgadas em um site e depois transcritas em outro, foram contabilizadas apenas no site original. Os nomes científicos quando não informados nas fontes pesquisadas ou com erros de nomenclatura, foram obtidos a partir do nome popular por consulta a literatura especializada Trópicos (2020) do *Missoure Botanic Garden*.

As informações divulgadas nos sites selecionados foram analisadas e organizadas em uma tabela, onde em cada linha representa um site com indicação de espécies vegetais referidas para uso em COVID-19 e na linha vertical por nome científico (referido no site ou pesquisado nas bases), nome vernacular, indicação terapêutica e forma de utilização. Por questões éticas, os sites consultados não foram identificados nesse trabalho, mas encontram-se catalogados pelos autores.

Para as espécies vegetais encontradas com uma frequência maior ou igual a 3 (três) com informações de indicação de uso no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 foi realizada uma análise documental, com posterior construção de tabela das informações técnicas dessas espécies, com ênfase aos estudos de avaliação de atividade anti-viral, imunomodulatória e dos eventos adversos publicados em bases de dados Google Scholar, Scielo, PubMed, ScienceDirect, Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Medline, Lilacs e Web of Science , monografias de plantas do Ministério da Saúde/ Brasil e da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999; 2002; 2007; 2009).

Resultados e Discursão

Foram avaliadas informações sobre espécies vegetais a serem empregadas no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 disponibilizadas em 61 sites. Predominaram as informações divulgadas em sites do tipo blogs (55,7%) e de portais de notícias (44,2%).

Considerando que um blog reporta o caráter pessoal e opinativo sobre a temática do autor para o qual não há necessidade de formação acadêmica ou técnica, vivemos nas eras das *fake news*, onde de acordo com Novo (2018, não paginado), é definido como:

Um tipo de imprensa marrom que consiste na distribuição de liberdade desinformação ou boatos via jornal impresso, televisão, rádio, ou ainda online, como nas mídias sociais. As notícias falsas são escritas e publicadas com a intenção de enganar, a fim de obter ganhos financeiros ou políticos, muitas vezes com manchetes sensacionalistas, exageradas ou evidentemente falsas para chamar a atenção.

Entendemos que uma vez disseminada, a notícia falsa é muito difícil de ser controlada, ainda mais quando presente nas redes sociais, pois são meios de pouco ou quase nenhum controle. Assim sendo os noticiários que são difundidos como confiáveis pela população, cujo o principal intuito do texto jornalístico é de comunicar e informar sobre algo sendo imparcial e confiável, acaba por trazer notícias errôneas, merecendo atenção e cuidado a incorporação de informações veiculadas em tais sites (Kirkham, 2003)

Foram listadas 40 espécies vegetais com divulgação para emprego no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 (tabela 1), evidenciando que *Curcuma longa* L. (Açafrão) foi a espécie mais citada (8,19 %), seguida *Echinaceae purpurea* (L.) Moench (Equinácea), *Rosmarinus officinalis* L. (Alecrim) e *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre) com 4 citações (6,5%), cada.

Nos sites selecionados predominou a indicação da espécie vegetal pela nomenclatura vernacular (96,7% das plantas referidas), sendo necessário a consulta na literatura científica para correlacionar o nome atribuído ao(s) possível(eis) nome(s) científico(s).

A identificação por nomenclatura científica é importante, pois para um mesmo nome vernacular podemos ter mais de um nome científico, a exemplo de cânfora (*Artemisia camphorata* Vill. ou *Cinnamomum camphora* (L.) J.Presl) e erva-doce (*Pimpinella anisum* (L.), *Foeniculum vulgare* (L.) ou *Anethum graveolens* (L.). Essa pseudo identificação de plantas por nome vernacular é uma situação preocupante e frequentemente alertada dado risco da aquisição do material vegetal pelo nome popular ocasionar a obtenção de outra espécie vegetal, já que para um mesmo nome popular pode ser atribuído a espécies vegetais diferentes, inclusive tóxicas; bem como uma espécie vegetal pode receber nomes populares diferentes de acordo com região (França *et al.*, 2008; Leitão *et al.*, 2014).

Como ocorre com *Rosmarinus officinalis* L. (“alecrim/alecrim-da-horta”) encontrada nos sites de busca, na qual o nome alecrim também é utilizado para outra espécie (*Baccharis dracunculifolia* DC.), que é nativa do Brasil (Lista de Espécies da Flora do Brasil, 2014) que também é conhecida pelo nome “alecrim do-campo”, provavelmente usado para marcar a diferença entre ela e o “alecrim-da-horta”, que é cultivado. Há também variações

linguísticas ligadas a questões sociais, culturais e/ou geográficas dos entrevistados (“carqueja/ carquejo”; “salvia/ salvo”; “caroba/ caraba”; “tanchagem/ transagem”; “alevante/ elevante”) (Leitão *et al.*, 2014).

A forma correta de utilização das espécies vegetais é de extrema importância para garantir a eficácia e segurança do seu uso como alternativas terapêuticas. No Brasil, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, criada em 2006, e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, em 2008, têm como objetivo “garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos e promover o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional” (Brasil, 2016).

A segurança e a eficácia na utilização de uma planta medicinal dependem da identificação correta da planta, conhecimento de qual parte deve ser usada, modo de preparo, forma de uso e dose apropriada, que agregam saberes do uso popular consolidado e evidências reveladas por estudos científicos (Colet *et al.*, 2015). No entanto, a utilização de plantas também pode levar à ocorrência de efeitos adversos, seja pelo seu uso isolado, de modo inadequado, uso crônico ou em associação com medicamentos convencionais ou mesmo com outras plantas e fitoterápicos (Veiga Junior; Pinto; Maciel, 2005; Machado *et al.*, 2014; Enioutina *et al.*, 2017).

A literatura ainda destaca que diferentes formas de preparação, como infusões, decocções ou extratos, podem resultar em perfis de compostos bioativos distintos, afetando sua atividade terapêutica (Enioutina *et al.*, 2017). No entanto, é preocupante constatar que a maioria das fontes pesquisadas (70%) não menciona a forma de utilização das espécies vegetais. Essa falta de informação adequada pode afetar a eficácia terapêutica e a biodisponibilidade dos compostos ativos e levar a usos inadequados ou ineficazes das plantas, além de potencializar riscos de efeitos adversos ou interações medicamentosas.

Por outro lado, é positivo observar que 13,11% das fontes citam a forma de chá como uma possível forma de utilização das espécies vegetais. O chá é uma das formas mais comuns de preparo de plantas medicinais, sendo realizado geralmente por infusão ou decocto. No entanto, é necessário ressaltar que a forma correta de preparo do chá pode variar de acordo com a planta e suas propriedades terapêuticas específicas. A falta de orientação adequada quanto à forma correta de preparo do chá pode comprometer a extração dos princípios ativos das plantas, afetando sua eficácia terapêutica. A infusão e o decocto são métodos distintos de extração das propriedades das plantas e podem resultar em diferentes concentrações de compostos ativos.

Tabela 1. Espécies vegetais citadas na internet para emprego no tratamento e/ou prevenção da COVID-19.

Família	Nomenclatura botânica	Nome popular	Usos relatados	Formas de utilização
				<i>in natura</i>
Amaryllidaceae	<i>Allium sativum</i> L.	Alho (*)	Antiviral Imunomodulatório	NI Chá
Asteraceae	<i>Aster koraiensis</i> Nakai	NI	Antioxidante	NI
Asteraceae	<i>Artemisia camphorata</i> Vill. ou <i>Cinnamomum camphora</i> (L.) J.Presl	Cânfora (*)	Antiviral	“Bolsa medicinal”
Asteraceae	<i>Calendula officinalis</i> L.	Calêndula (*)	Imunomodulatório antiinflamatório	NI
Moraceae	<i>Canabis</i> Roth	Maconha (*)	Anti-inflamatório	NI NI
Amaranthaceae	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Mastruz (*)	Imunidade	Chá
Lauraceae	<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J. Presl	Canela (*)	Anti-inflamatório	NI
Campanulaceae	<i>Codonopsis lanceolata</i> (Siebold & Zucc.) Trautv.	Deodeok (*)	Antioxidante	NI
Rubiaceae	<i>Coutarea hexandra</i> (Jacq.) K.Schum.	Quina-quina (*)	Antiviral	Garrafada
				NI Pó Pó Pó
Zingiberaceae	<i>Curcuma longa</i> L.	Açafrão (*)	Antiviral Imunomodulatório anti-inflamatório	Chá;Tintura; Extrato seco

(*): nomenclatura citada pela fonte; (1): preparações com mais de uma espécie vegetal em sua composição; /: separa sinonímias botânicas; ou: separa espécies que apresentam mais de um nome científico correlacionados ao mesmo nome vernacular citado nas bases consultadas; +: soma espécies que aparecem juntas na preparação citada; NI: modo de preparação não informado.

Tabela 1. Espécies vegetais citadas na internet para emprego no tratamento e/ou prevenção da COVID-19. (cont).

Família	Nomenclatura botânica	Nome popular	Usos relatados	Formas de utilização
Zingiberaceae	<i>Curcuma zanthorrhiza</i> Roxb.	Gengibre javanês (*)	Imunomodulatório	NI
Asteraceae	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Equinácea ou flor-de-cone (*)	Antiviral Imunomodulatório	NI NI Extratos hidroalcoólicos NI
Humiriaceae	<i>Endopleura uchi</i> (Huber) Cuatrec.	Uxi-amarela (*)	Antiinflamatório	NI
Erythroxylaceae	<i>Erythroxylum coca</i> Lam.	Coca (*)	Antiviral	NI
Myrtaceae	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Eucalipto(*)	Antiviral Imunomodulatório	Óleo essencial Chá; Óleo essencial
Fabaceae	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Alcaçuz (*)	Antiviral “alívio de sintomas”	NI NI

(*): nomenclatura citada pela fonte; ⁽¹⁾: preparações com mais de uma espécie vegetal em sua composição; /: separa sinonímias botânicas; ou: separa espécies que apresentam mais de um nome científico correlacionados ao mesmo nome vernacular citado nas bases consultadas; +: soma espécies que aparecem juntas na preparação citada; NI: modo de preparação não informados.

Tabela 1. Espécies vegetais citadas na internet para emprego no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 (cont).

Família	Nomenclatura botânica	Nome popular	Usos relatados	Formas de utilização
Bignoniaceae	<i>Handroanthus impetiginosus</i> (Mart. Ex DC.) Mattos	Ipê roxo (*)	Imunomodulatório	Cápsulas
Zingiberaceae	<i>Hedychium coccineum</i> Buch.-Ham. ex Sm.	Gengibre vermelho (*)	Imunomodulatório	NI
Caprifoliaceae	<i>Lonicera caprifolium</i> L.	Madressilva (*)	Antiviral	NI
Caprifoliaceae + Lamiaceae + Oleaceae	<i>Lonicera caprifolium</i> L. + <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi + <i>Forsythia suspensa</i> (Thunb.) Vahl	Shuanghuan glian (*) (1)	Antiviral	NI
Asteraceae	<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Camomila (*)	“Propriedades sagradas” Antiviral Imunomodulatório	Bebida NI
Celastraceae	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	Espinheira-santa e quina (*)	NI	NI
Asteraceae	<i>Mikania glomerata</i> Spreng. ou <i>Mikania laevigata</i> Sch. Bip. ex Baker (*)	Guaco (*)	Ação broncodilatadora	NI
Apocynaceae	<i>Nerium oleander</i> L.	Oleandrina (*)	NI	Extrato do oleandro
Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i> L.	Alcaravia pretas (*)	Anti-inflamatório	NI
Lamiaceae	<i>Ocimum tenuiflorum</i> Burm. F.	Manjeriçãõ santo (tulasi) (*)	Imunomodulatório	Folhas
Monimiaceae	<i>Peumus boldus</i> Molina	Boldo (*)	Antiviral	NI
Amaranthaceae	<i>Pfaffia glomerata</i> (Spreng.) Pedersen	Ginseng brasileiro (*)	Imunomodulatório	NI
Apiaceae	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Erva-doce (*)	Antiviral	Chá NI

Tabela 1. Espécies vegetais citadas na internet para emprego no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 (cont).

Família	Nomenclatura botânica	Nome popular	Usos relatados	Formas de utilização
Piperaceae	<i>Piper umbellatum</i> L.	Pariparoba (*)	Imunomodulatório Antiinflamatório	Chá
Polygonaceae	<i>Polygonum cuspidatum</i> Siebold & Zucc. (*)/ <i>Fallopia japonica</i> (Houtt.) Ronse Decr. (1)	NI	Antiviral	NI NI
Lamiaceae	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Alecrim (*)	“Propriedades sagradas” Antiviral Imunomodulatório	Bebida NI óleo essencial NI
Rutáceas	<i>Ruta graveolens</i> L.	Arruda (*)	“Propriedades sagradas”	Bebida
Lamiaceae	<i>Salvia officinalis</i> L.	Sálvia (*)	Imunomodulatório	NI
Viburnaceae	<i>Sambucus formosana</i> Nakai	Sabugueiro (*)	Imunomodulatório	Infusão
Asteraceae	<i>Tagetes patula</i> L.	Calêndula (*)	NI	NI
Rubiaceae	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC.	Unha de gato (*)	Antiviral Imunomodulatório Antiinflamatório	NI Chá extrato seco
Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gengibre (*)	Antiviral Imunomodulatório Anti-inflamatório	Chá Chá e pó NI NI
Zingiberaceae + Piperáceas	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe + <i>Piper longum</i> L. + <i>Piper nigrum</i> L.	Trikatu (*) (1)	Imunomodulatório	Pó

(*) : nomenclatura citada pela fonte; (1): preparações com mais de uma espécie vegetal em sua composição; /:

separa sinonímias botânicas; ou: separa espécies que apresentam mais de um nome científico correlacionados ao mesmo nome vernacular citado nas bases consultadas; +: soma espécies que aparecem juntas na preparação citada; NI: modo de preparação não informado

Antes de prosseguirmos, é importante esclarecer que os seguintes parágrafos se baseiam nos resultados da Tabela 1. Nesta tabela, as espécies *Allium sativum* L., *Curcuma longa* L., *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Eucalyptus globulus* Labill., *Glycyrrhiza glabra* L., *Matricaria chamomilla* L., *Pimpinella anisum* L., *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc., *Rosmarinus officinalis* L., *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *Zingiber officinale* Roscoe, foram citadas em 3 (três) ou mais sites, sendo selecionadas para análise documental de segurança e eficácia para uso no tratamento e/ou prevenção da COVID-19. Esta abordagem visa avaliar a potencialidade de seleção das espécies para a continuidade dos estudos de validação, bem como para a identificação de possíveis eventos adversos relacionados ao seu uso.

***Allium sativum* L. (Amaryllidaceae)**

Conhecido popularmente como alho, é originária da Ásia, porém cultivada por todo o mundo e largamente utilizado na culinária (Pooler, 1991; Gruenwald; Thomas Jaenicke; Christof, 2007). No Brasil, os estados de Goiás, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Minas Gerais e Bahia são os principais produtores (Brasil, 2013). O Bulbo é a parte predominantemente estudada e utilizada (Farmacopeia brasileira, 2019). Representa uma espécie vegetal com diversos estudos devido as várias propriedades preventivas e terapêuticas atribuídas popularmente e também cientificamente (Ajami; vazirijavid, 2019).

O alho contém numerosos compostos que têm o potencial de influenciar a imunidade. Seus constituintes têm sido investigados como candidatos para melhorar o sistema imunológico (Donma, 2020). Tem efeito antioxidante, anti-hipertensivo e cardioprotetor. Na sua composição encontram-se presentes os compostos organossulfurados como Aliina, Ajoeno e Tiosulfato (Carvalho; Oliveira; Siqueira, 2021).

No entanto, a alina não é a substância ativa, mas sim a precursora da alicina, que é um composto organossulfurado e possui propriedades antimicrobianas, antioxidantes e potencialmente benéficas para a saúde cardiovascular. No entanto, a alicina não está naturalmente presente no alho em grandes quantidades. Ela é formada quando a alina, um composto não volátil e inodoro, é transformada em alicina por meio da ação de uma enzima chamada alliinase (Carvalho; Oliveira; Siqueira, 2021).

O processo de conversão da alina em alicina ocorre quando as células do alho são danificadas, geralmente por corte, trituração ou mastigação, o que permite que a enzima alliinase entre em contato com a alina presente nas células. A alicina é responsável pelo odor característico do alho e também por muitos dos seus benefícios potenciais para a saúde. (Carvalho; Oliveira; Siqueira, 2021).

No entanto, vale a pena mencionar que a alicina é instável e se degrada rapidamente. Isso significa que, após o corte ou trituração do alho, a alicina começa a se decompor em outros compostos. Portanto, para maximizar os benefícios da alicina, é aconselhável consumir o alho fresco logo após o corte (Carvalho; Oliveira; Siqueira, 2021).

Apresenta propriedades antivirais, antibacterianas e estimulantes do sistema imunológico, sendo utilizado como recurso terapêutico da medicina tradicional para o tratamento de infecções fúngicas, parasitárias e virais (Silva *et al.*, 2020). Analisando os estudos de avaliação do potencial antiviral, no tratamento das afecções das vias respiratórias e como imunomodulador, visando o tratamento da COVID-19, constatamos alguns ensaios pré-clínico (*in vitro* e *in vivo*) e clínico.

No estudo de Zhen *et al.* (2006) a atividade antiviral de extratos de alho foi avaliada contra influenza B, rinovírus humano tipo 2, citomegalovírus humano (HCMV), vírus parainfluenza tipo 3, herpes simplex tipo 1 e 2, vírus vaccinia e vírus da estomatite vesicular. O experimento *in vivo* exibiu a atividade antiviral do extrato de alho e estes relatam que o alho apresentou atividade protetora contra o vírus influenza, melhorando a produção de anticorpos neutralizantes quando administrado a camundongos e essa atividade foi baseada na presença de vários fitoquímicos, a saber, ajoene, alicina, alil-metil-tiossulfinato e metil-alil-tiossulfinato.

A alicina atua impedindo várias enzimas tiol, enquanto a atividade antiviral do ajoene se deve à prevenção da interação adesiva e da fusão dos leucócitos. Além disso, o DATS foi eficaz contra a replicação do HCMV e a expressão gênica precoce imediata e atua aumentando a atividade das células assassinas naturais (células NK) que destroem as células infectadas pelo vírus (Zhen *et al.*, 2006).

Corroborando com o uso difundido nos sites de busca, no estudo *in vitro* de Clement e colaboradores (2010) foram avaliadas diferentes preparações de alho, obtidas a partir do alho fresco (aquoso, pH ácido, pH neutro), alho em pó e extrato comercial, quanto ao conteúdo de proteínas e atividade hemaglutinante, observando o efeito imunomodulador. O extrato aquoso em pH neutro apresentou maior conteúdo de proteína, maior atividade de ligação a proteína e atividade hemaglutinante. As lectinas do alho demonstraram estabilidade,

capacidade de resistir à passagem gastrointestinal e reconhecimento pelo sistema imune após ingestão oral, e, portanto, promovendo a estimulação de anticorpos naturais no soro humano. A alicina é uma pequena molécula lipofílica que pode suprimir BuChE e AChE.

Outros estudos descrevem a promoção de efeitos anti-inflamatórios pelo alho através da modulação de citocinas no sangue humano. Hodge e colaboradores (2002) estimularam as células mononucleares de sangue humano na presença de várias concentrações do extrato de alho. O efeito sobre a produção de citocinas de leucócitos foi determinado *in vitro*, utilizando citometria de fluxo. A produção de interleucinas IL-12 foi inibida na presença de baixas concentrações do extrato de alho. O nível de IL-10 nos monócitos aumentou significativamente. Enquanto, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-8 de monócitos e interferon-gama (IFN- γ), IL-2, e TNF- α de células T diminuíram significativamente na presença de extrato de alho. Houve um efeito aditivo na atividade inibidora da produção de citocinas por leucócitos pelo fármaco metilprednisolona com alho. Desta forma, o tratamento com extrato de alho pode apresentar efeitos benéficos para inflamação.

Além disso existem estudos como o de Segundo Silva *et al.* (2020), onde *Glycyrrhiza glabra* e *Allium sativum* são candidatos promissores contra o SARS-CoV-2, tendo como alvo a replicação viral do SARS-CoV. A atividade anti-SARS associada ao Coronavírus foi registrada *in vitro*, nas etapas iniciais do ciclo de replicação, onde em que/cuja introdução de 2-acetamido-beta-D-glucopiranosil amina na cadeia glicosídica de glicirrizina produziu um aumento de duas vezes na atividade contra o vírus (Huaccho-rojas *et al.*, 2020).

No estudo de Ashraf *et al.*, (2023) foi conduzido para descobrir potenciais compostos antivirais de *Allium sativum*. Vinte e cinco fitocompostos desta planta foram selecionados da literatura e bancos de dados. A triagem virtual desses ligantes selecionados foi realizada contra a protease 3CL alvo da droga por CB-dock. Os cinco melhores compostos testados foram Alicina, Dissulfeto de dialila, Trissulfeto de dialila, Ajoeno e Levamisol que se mostraram como compostos de sucesso. Conclusivamente, o Levamisole foi testado como um provável composto antiviral que pode ser um candidato a medicamento para tratar o SARS-CoV-2 no futuro.

A ingestão de *A. sativum* e seus derivados em jejum pode ocasionalmente causar pirose, náusea, vômitos e diarreia. O odor de alho exalado pela pele e pela respiração pode ser perceptível (WHO, 1999; Blumenthal *et al.*, 2000). O uso concomitante com medicamentos antirretrovirais inibidores da protease tais como saquinavir, pode levar a falhas na terapia

antirretroviral e possível resistência a esses fármacos. A coadministração com atorvastatina pode aumentar a meia vida desse medicamento devido a inibição da CYP3A4 (Mazzari & Prieto, 2014).

O consumo de *A. sativum* pode potencializar o efeito diurético da hidroclorotiazida (Asdaq & Inamdar, 2009). O aumento da biodisponibilidade de alguns fármacos anti-hipertensivos, como o captopril, pode ocorrer (Asdaq & Inamdar, 2010). Além disso, pode diminuir a efetividade da clorzoxazona por induzir o seu metabolismo (Brasil, 2017). Pode provocar hipotensão arterial em paciente que faz uso de anti-hipertensivos (Pereira *et al.*, 2014). Em altas doses pode provocar náuseas, desconforto gástrico e/ou esofágico (Pereira *et al.*, 2014). Reações alérgicas foram relatadas, principalmente na forma de dermatite e erupção cutânea (PEREIRA *et al.*, 2014). O uso crônico em doses excessivas de alho pode resultar na diminuição da produção de hemoglobina e lise de eritrócitos (Pereira *et al.*, 2014). Não utilizar em doses acima das recomendadas que é de 2-5 gramas de alho por dia.

Gruenwald (2007) não recomenda a utilização em pacientes com hipertireoidismo, distúrbios da coagulação ou em tratamento com anticoagulantes. Não deve ser usado em pré ou pós-operatórios, devendo ser suspenso por pelo menos 10 dias antes de procedimentos cirúrgicos. Pacientes com gastrite e/ou úlcera gastroduodenal não devem fazer uso do medicamento. Contraindicado a pacientes com histórico de hipersensibilidade e/ou alergia a qualquer um dos componentes da fórmula do fitoterápico (ANVISA, 2005).

Berginc *et al.* (2010), em estudo *in vivo*, indicam que extratos de *Allium sativum* podem alterar a absorção de medicamentos cardiovasculares, antidiabéticos e antivirais, mas o nível de alteração depende de aspectos específicos relacionados à permeabilidade dos compostos presentes em cada medicamento. Visto que, a eficácia terapêutica de saquinavir e darunavir é afetada pela presença de xenobióticos (como compostos de alho) capazes de modificar a interação enzima-transportador. O extrato de alho envelhecido inibiu significativamente o efluxo de saquinavir dos hepatócitos de ratos, enquanto o efluxo de darunavir aumentou significativamente. Os fitoquímicos que induzem mudanças na distribuição de saquinavir e darunavir foram provavelmente flavonóides e compostos organossulfurados lipofílicos, respectivamente.

***Curcuma longa* L. (Zingiberaceae)**

Curcuma longa L., popularmente conhecida como cúrcuma, açafrão, açafrão da terra, ou açafrão da Índia, é originária do sudeste da Ásia e cultivada em regiões tropicais e subtropicais, introduzida no Brasil, é cultivada com subspontânea em vários estados

(Hertwig, 1986; Scartezzini; Speroni, 2000). O rizoma é a parte predominantemente estudada e utilizada (Farmacopeia brasileira, 2019), tem amplo e secular uso na culinária e terapêutica, inserida na prática popular de populações tradicionais, para diversos fins medicinais como no tratamento distúrbios biliares, dores musculares, artrite, tosse, asma, feridas diabéticas, sinusite, flatulência, analgésico, artrite, edema, síndromes metabólicas, queimaduras, cortes, contusões, picadas de insetos, como antimicrobiano, antioxidante, anti-inflamatório e anticancerígeno entre outros (Akram *et al.*, 2010; Kumar; Sakhya, 2013; Hewlings; Kalman, 2017; Hosseini; Hosseinzadeh, 2018).

Analisando os estudos de avaliação do potencial antiviral no tratamento das afecções das vias respiratórias e como imunomodulador, visando o tratamento da COVID-19, constatamos alguns ensaios pré-clínico (*in vitro* e *in vivo*) e clínico.

Revisões mais recentes de Moghadamtousi *et al.* (2014) e Mathew; Hsu (2018) referem diversos estudos de investigação da atividade antiviral de cúrcuma em modelos contra vírus HIV, influenza (PR8, H1N1, H5N1 e H6N1), dengue, herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2), Cocksackievuses, citomegalovírus, ebola, hepatite B, hepatite C, papiloma humano de alto risco e leucemia de células T humanas tipo 1, dentre outros. Predominam os estudos de avaliação da atividade antiviral contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Li *et al.*, 1993; Sui *et al.*, 1993; Mazumder *et al.*; 1995; James, 1996; Jordan, 1996; Barthelemy *et al.*, 1998; Eigner; Scholz, 1999; Chang; Woo, 2003; Cohly *et al.*, 2003; Balasubramanyam *et al.*, 2004; Vajragupta *et al.*, 2005; Du *et al.*, 2006; Riva *et al.*, 2008; Prakash, 2010; Gandapu *et al.*, 2011; Thapa *et al.*, 2019).

O estudo de diferentes bioconjugados de curcumina, contra variedades de vírus, incluindo o vírus parainfluenza tipo 3 (PIV-3), vírus da peritonite infecciosa felina (FIPV), vírus da estomatite vesicular (VSV), vírus herpes simples (HSV), vírus do rebanho doméstico (FHV) e vírus sincicial respiratório (RSV) avaliados pelo teste MTT mostraram a potente atividade antiviral da curcumina e seus bioconjugados contra diferentes patógenos virais para estudos posteriores. Além disso, di-*O* triptofanilfenilalanina curcumina e di-*O*-decanoil curcumina revelou notável atividade antiviral contra VSV e FIPV/FHV (Nabel *et al.*, 1998; Cullen; Greene, 1998)

A curcumina mostrou a atividade anti-influenza contra os vírus influenza PR8, H1N1 e H6N1. Os resultados mostraram redução de mais de 90% no rendimento do vírus em cultura de células usando 30 μM de curcumina. O teste de redução de placa provocou o EC_{50} aproximado de 0,47 μM para curcumina contra vírus influenza. Nos subtipos H1N1 e também H6N1, a inibição da interação da hemaglutinina refletiu o efeito direto da curcumina

na infecciosidade das partículas virais e isso foi comprovado pelo tempo do experimento de dependência de drogas. Além disso, ao contrário da amantadina, os vírus não desenvolveram resistência à curcumina. Os derivados metoxil da curcumina também não apresentaram papel marcante na hemaglutinação. Esses resultados provaram o potencial significativo da curcumina para a inibição da gripe (Chen *et al.*, 2010)

Corroborando com o uso difundido nos sites de busca, no trabalho de Yue *et al* (2010) foi analisado as atividades imunomoduladoras das frações polares de extratos de água quente de *Curcuma longa*, onde foram investigadas usando células mononucleares de sangue periférico humano (PBMC). Os resultados mostraram que a fração de alta polaridade do extrato de água quente exibiu efeitos estimuladores na proliferação de PBMC, como mostrado em [metil-³H]timidina. Na tentativa de isolar os componentes ativos responsáveis pelas atividades, partições posteriores com acetato de etila, n-butanol e etanol, foram realizadas progressivamente.

Em conclusão, o fracionamento guiado por bioensaio do rizoma de *Curcuma longa* levou ao isolamento do polissacarídeo bioativo. A fração H2 estimulou significativamente a proliferação de PBMC e a produção de citocinas *in vitro*. Até onde sabemos, este é possivelmente o primeiro relato sobre a atividade imunomoduladora exercida pelo polissacarídeo *Curcuma longa* em PBMC. A descoberta revelou o uso potencial de extratos integrais de *Curcuma longa* (incluindo curcuminóides, óleo volátil e polissacarídeos solúveis em água) como suplemento de saúde quimiopreventivo (Yue *et al.*, 2010).

No estudo de Manarin *et al.* (2019) foi realizado um ensaio clínico de fase II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber 30 mg/kg/dia de *C. longa* por 6 meses, ou placebo. Os dados foram coletados prospectivamente. Todos os pacientes foram categorizados quanto à gravidade e controle da asma de acordo com a GINA-2016 e foram submetidos a testes de função pulmonar. Ambos os grupos apresentaram melhora na frequência dos sintomas e interferência na atividade normal, mas não foram encontradas diferenças entre os dois grupos de tratamento. Contudo, as raízes em pó de *C. longa* levaram a despertares noturnos menos frequentes, uso menos frequente de agonistas β -adrenérgicos de curta duração e melhor controle da doença após 3 e 6 meses, quando comparado ao placebo, indicando um potencial imunomodulador (Tabela 02).

Durante o recente surto de COVID-19, a cúrcuma (*Curcuma longa* L.) em água quente ou leite foi administrada diariamente a pacientes que sofriam de febre alta e infecções de garganta para prevenir novas infecções (Jia *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2017; Pang *et al.*, 2015;

Praditya *et al.*, 2019; Thota *et al.*, 2020; Zahedipour *et al.*, 2020; Brendler *et al.*, 2020; Manoharan *et al.*, 2020; Rocha; Assis, 2020; Das *et al.*, 2020; Roy *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2021)

Brasil (2015) refere estudos *in vivo* com evidências de toxicidade, tais como: a) estudo de Bille *et al.* (1985) com constatação da redução no ganho de peso no grupo tratado com dose mais alta de cúrcuma; b) Deshpande *et al.* (1998) redução significativa no ganho de peso, alterações no peso do fígado, hepatotoxicidade com necrose inclusive nas doses mais baixas; c) El-Makawy;Sharaf (2006) constataram aumento no número de eritrócitos policromáticos micronucleados e nas frequências de aberrações cromossômicas totais; com evidências de alterações histopatológicas sinalizando degeneração vacuolar em hepatócitos e tubular nos tecidos renais; e, ainda, a constatação de genotoxicidade pelo uso de curcumina a longo prazo.

O uso é contraindicado durante a gestação, lactação e para menores de 18 anos, devido à falta de dados que comprovem a segurança nessas situações (Garcia *et al.*, 1999; WHO, 1999; Alonso, 2007; Ema, 2018). O uso é contraindicado para pessoas portadoras de cálculos biliares, obstrução dos ductos biliares, hepatopatias, colangite e úlcera gastroduodenal (WHO, 1999; Philp, 2004; Wichtl, 2004; Alonso, 2007; Carvalho & Silveira, 2010; Health Canada, 2010; Ema, 2018). Não deve ser usado em altas doses junto com medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários (Brinker, 2001).

Leves sintomas de xerostomia (boca seca), flatulência e irritação gástrica podem ocorrer, entretanto, a frequência não é conhecida (Ema, 2018). Pode estar relacionado com a ocorrência de diarreia, dor abdominal, náuseas, edemas localizados e queda de cabelo (Kuptniratsaikul *et al.*, 2014; Daily *et al.*, 2016). Pode haver interação em caso de uso concomitante com produtos antioxidantes (Alonso, 2007; Carvalho & Silveira, 2010). Podem ocorrer dermatites alérgicas. Resultados positivos no “patch” teste tendem a ser mais frequentes em pacientes regularmente expostos ao uso de *Curcuma longa* L. ou naqueles que previamente apresentaram dermatite nas polpas digitais (WHO, 1999). Pessoas que não foram expostas previamente à *Curcuma longa* L. tendem a manifestar poucas reações alérgicas (WHO, 1999; Alonso, 2007). Pode desencadear sintomas gástricos (Vanaclocha & Cañigual, 2006). O consumo associado ao paracetamol pode aumentar a toxicidade deste devido à indução de CYP1A2 (Mazzari & Prieto, 2014). É recomendado utilizar por até 7 dias (Wichtl, 2004). Não utilizar em doses acima das recomendadas. Em caso de aparecimento de eventos adversos, suspender o uso do produto e consultar um médico.

Monografia da WHO (1999) alerta para contraindicação em pessoas com cálculos

biliares, pelo risco de obstrução; já a monografia Brasil (2015) também contraindica em caso de úlcera gastroduodenal e hiperacidez estomacal.

Em paralelo, na COVID-19 chamou a atenção dos angiologistas e dos cirurgiões vasculares os sintomas relacionados à inflamação do sistema vascular e à hipercoagulabilidade que levam a manifestações como vasculite de pequenos vasos e trombose micro e macrovascular de artérias e/ou veias, assim como a elevação do dímero-D (DD) e o mau prognóstico da doença (Han *et al.*, 2020), demonstrando uma clara associação entre o agravamento do quadro inflamatório sistêmico e o estado pró-trombótico resultante (Klok *et al.*, 2020). Com o aumento progressivo dos números de casos graves da COVID-19, houve uma constatação mundial da alta incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar nesse perfil de pacientes, sendo necessário o tratamento farmacológico com anticoagulantes, assim sendo contraindicado a utilização de *Curcuma longa* com os mesmos, pela sinergia de efeito e risco de maior sangramento.

Estudos destacam eventos adversos, tais como: a) estudo clínico de Sharma *et al.* (2004) constata náusea e diarreia e aumento na concentração sérica alcalina conteúdo de fosfatase e lactato desidrogenase; b) Lao *et al.* (2006) referem diarreia, dor de cabeça, erupção cutânea e fezes amarelas pelo uso da espécie; c) Revisão de Jureka (2009) alerta que curcumina inibe a atividade de certos medicamentos quimioterápicos, a exemplo de irinotecan, usado no tratamento do câncer de cólon; d) Marchi *et al.* (2016) referem efeitos adversos (alterações cutâneas por exposição ao sol, ocorrência de úlceras gástricas, abortivo, dermatite de contato alérgica), contraindicação (portadores de distúrbios hemorrágicos e obstrução de ductos biliares, em usuários de antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, heparina de baixo peso molecular e agentes trombolíticos), destacando interações com anticoagulante, anti-inflamatórios não esteroidais, imunossupressores, paclitaxel, irinotecan, oseltamivir e cotrimoxazol.

***Echinacea purpurea* (L.) Moench. (Asteraceae)**

É conhecida popularmente como purpúrea, flor-de-cone, rudbéquia e echinacea, é nativa do litoral Atlântico dos Estados Unidos e Canadá, não é endêmica do Brasil (Cunha, Roque, 2011). A parte da planta mais utilizada normalmente são as raízes, que são usadas em quimioprevenção e quimioterapia para doenças infecciosas nos sistemas respiratório superior e inferior (Grimm; Muller, 1999; Patel *et al.*, 2008). É empregada também para o tratamento de dor de dente, dor intestinal, picada de cobra, doenças de pele, convulsão, artrite crônica e câncer (Grimm; Muller, 1999). Alcamidas, derivados do ácido cafeico e polissacarídeos têm sido considerados constituintes importantes da planta.

Analisando os estudos de avaliação do potencial antiviral, no tratamento das afecções das vias respiratórias e como imunomodulador, visando o tratamento da COVID-19, constatamos alguns ensaios pré-clínico (*in vitro* e *in vivo*) e clínico.

Estudos *in vitro* com extratos, frações e/ou substâncias isoladas de *Echinacea* têm demonstrado atividade contra vírus tais como: vírus da dermatite vesicular, herpes simples vírus (HSV) (Bodinet; Beuscher, 1991), HSV-1 (Binns *et al.*, 2002), cepas de HSV-1 e HSV-2 resistentes ao aciclovir (Thompson, 1998), influenza A2, herpes e vírus da estomatite (Wacker; Hilbig 1978), influenza (Parnham, 1996b) e HIV (Berman *et al.*, 1998);

No estudo de Burger *et al* (1997) foi avaliada a capacidade de estimular a produção de citocinas por macrófagos humanos normais do sangue periférico *in vitro*. Preparações comerciais de suco fresco espremido de *Echinacea* e suco seco foram testadas em concentrações variando de 10 microgramas/mL a 0,012 microgramas/mL e comparadas com controles estimulados e não estimulados por endotoxina. A produção de citocinas foi medida por ELISA após 18 h de incubação para IL-1 e 36 e 72 h para TNF-alfa, IL-6 e IL-10. Macrófagos cultivados em concentrações de echinacea tão baixas quanto 0,012 micrograma/mL produziram níveis significativamente mais altos de IL-1, TNF-alfa, IL-6 e IL-10 ($P < 0,05$) do que células não estimuladas. Os altos níveis de IL-1, TNF-alfa, e IL-10 induzida por níveis muito baixos de echinacea são consistentes com um efeito antiviral imunoativado. A echinacea induziu níveis mais baixos de IL-6 em comparação com as outras citocinas medidas. Estes resultados demonstram a capacidade imunoestimulatória do suco fresco não purificado de *Echinacea purpurea* e oferecem algumas informações sobre a natureza da resposta imune resultante em comparação com a endotoxina.

Jawad *et al.* (2012) realizaram estudo clínico randomizado (ECR) monocêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, coletou swabs nasofaríngeos de adultos (N = 755) durante 4 meses de prevenção contínua, sendo rastreados, Influenza A H1/H3, Influenza B, Vírus Sincicial Respiratório, Coronavírus 229E/OC43/NL63/HKU1, Vírus Parainfluenza 1–4, Metapneumovírus humano, Entero-rinovírus, Adenovírus e Bocavírus humano. No geral, ocorreram 24 e 47 infecções por vírus envelopados, incluindo 21 e 33 detecções de coronavírus (229E; HKU1; OC43) e foram tratados com extrato de raízes de *Echinacea purpurea* usado a partir de uma preparação comercial (*Echinaforce*[®] gotas, A.Vogel AG, Roggwil, Suíça, licenciada como fitofármaco[®] (2.400 mg diários) e placebo, respectivamente ($p= 0,0114$) (Tabela 02).

Em um outro estudo, Ogal *et al.* (2021) administraram o mesmo extrato (1200 mg) ou controle por 4 meses para crianças (4-12 anos) (N = 203), sendo um ECR multicêntrico

e cego. Echinacea reduziu a incidência de infecções por vírus envelopados de 47 para 29 ($p = 0,0038$), enquanto 11 e 13 detecções de coronavírus (229E, OC43, NL63) foram contadas ($p > 0,05$). Os sintomas respiratórios durante infecções por coronavírus foram significativamente menores com AUC da área sob a curva = 75,8 (+/-50,24) versus 27,1 (+/-21,27) pontos de pontuação ($p = 0,0036$) (Tabela 02).

As cargas virais nas secreções nasais foram significativamente reduzidas em 98,5% no grupo Echinacea. Os resultados dos estudos clínicos confirmam a atividade antiviral encontrada para a Echinacea *in vitro*, abrangendo patógenos respiratórios envelopados e, portanto, também os coronavírus. Resultados substanciais de um novo estudo concluído parecem extrapolar esses efeitos para a prevenção de infecções por SARS-CoV-2. Conforme hipotetizado, a ampla atividade antiviral estabelecida do extrato de Echinacea parece ser inclusiva para SARS-CoV-2 (Ogal *et al.*, 2021).

Corroborando com o uso difundido nos sites de busca, no estudo de Goel *et al.* (2002) foi utilizando ratos Sprague-Dawley machos, sendo realizado um estudo *in vivo* para examinar os efeitos imunomoduladores de vários níveis de dosagem de três componentes, isolados e purificados de *Echinacea purpurea*. Os componentes eram ácido chicórico, polissacarídeos e alquilamidas. Os macrófagos alveolares obtidos desse grupo de ratos também produziram significativamente mais TNF-alfa e óxido nítrico após estimulação *in vitro* com LPS do que qualquer outro componente ativo ou o controle. Nenhum dos componentes em qualquer concentração teve efeito sobre a liberação de TNF-alfa, IFN-gama e IL-2 pelos esplenócitos.

Estes resultados sugerem que as alquilamidas são um dos constituintes ativos da planta *Echinacea purpurea*. Em um nível de dose de aproximadamente 12 microgramas/kg de peso corporal/dia, eles efetivamente estimulam a função dos macrófagos alveolares em ratos saudáveis. Os efeitos imunomoduladores das alquilamidas parecem ser mais pronunciados nos pulmões do que no baço. Nenhum dos componentes em qualquer concentração teve efeito sobre a liberação de TNF-alfa, IFN-gama e IL-2 pelos esplenócitos (Goel V *et al.*, 2002).

Neste estudo de Steinmüller *et al.* (1993) foi investigado através de um estudo *in vivo* a influência da *Echinacea purpurea* (EP) na imunidade inespecífica em camundongos imunodeficientes. Esta foi eficaz na ativação de macrófagos peritoneais isolados de animais após a administração de ciclofosfamida (CP) ou ciclosporina A (CsA). Os macrófagos tratados com EP exibiram produção aumentada de fator de necrose tumoral-alfa (TNF) e citotoxicidade aumentada contra alvo tumoral WEHI 164, bem como contra o parasita intracelular *Leishmania enrietti*. Após uma redução mediada por CP de leucócitos no sangue

periférico, os polissacarídeos induziram um influxo mais precoce de granulócitos neutrófilos em comparação com os controles tratados com PBS. Tratamento EP de camundongos, imunossuprimidos com CP ou CsA, restaurou sua resistência contra infecções letais com o patógeno predominantemente dependente de macrófagos *Listeria monocytogenes* e *Candida albicans* predominantemente dependente de granulócitos.

No estudo de Taylor *et al.* (2003) foi realizado um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de crianças saudáveis de 2 a 11 anos de idade recrutadas de uma rede regional baseada em prática e um centro médico alternativo em períodos de 4 meses de 2000 a 2002. Os pacientes do estudo foram randomizados para receber Echinacea ou placebo por até 3 URIs durante um período de 4 meses. A medicação do estudo foi iniciada no início dos sintomas e continuou durante a URI, por no máximo 10 dias (Tabela 02).

Os dados foram analisados em 707 URIs que ocorreram em 407 crianças, incluindo 337 URIs tratados com Echinacea e 370 com placebo. Houve 79 crianças que completaram o período de estudo sem ter uma URI. A duração mediana das URIs foi de 9 dias (intervalo de confiança de 95%, 8-10 dias); não houve diferença na duração entre as URIs tratadas com echinacea ou placebo ($P = 0,89$). Também não houve diferença na estimativa geral da gravidade dos sintomas de IVAS entre os 2 grupos de tratamento (mediana, 33 em ambos os grupos; $P = 0,69$) (Taylor *et al.*, 2003).

Além disso, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos para pico de gravidade dos sintomas e não houve diferença na taxa de eventos adversos relatados nos 2 grupos de tratamento; no entanto ocorreu erupção cutânea durante 7,1% das URIs tratadas com echinacea e 2,7% das tratadas com placebo ($P = 0,008$). Portanto, *Echinacea purpurea*, conforme dosado neste estudo, não foi eficaz no tratamento de sintomas de IVAS em pacientes de 2 a 11 anos de idade e seu uso foi associado a um risco aumentado de erupção cutânea (Taylor *et al.*, 2003)

Há referência a reações adversas tais como: Nos estudos randomizados observou leves sintomas gastrointestinais (Brinkeborn *et al.*, 1999; Grimm; Mueller, 1999; Barrett *et al.*, 2003; Taylor *et al.*, 2003; Cohen *et al.*, 2004; Goel *et al.*, 2004); angioedema, dispnéia, prurido, erupção cutânea, eritematosa, urticária, reações alérgicas (Parnham, 1996; Donohue, 2000); em estudo de caso foi observado anafilaxia, ataque agudo e leve de asma, erupção cutânea macropapular (Mullins; Heddle, 2002); no relato de caso observou-se o eritema nodoso (Soon; Crawford, 2001); no estudo de caso verificou-se a acidose tubular renal hipocalêmica (Logan; Ahmed, 2003);

Devido à possível ativação de agressões auto-imunes e outras respostas imunes

hiper-reativas, o fitoterápico não deve ser administrado em pacientes com doenças sistêmicas progressivas, a exemplo de tuberculose, leucemia, distúrbios, esclerose múltipla, síndrome da imunodeficiência adquirida, infecções oportunistas em síndrome da imunodeficiência adquirida e outras doenças auto-imunes (Schulz *et al.*, 2000; Barret, 2003; Barnes *et al.*, 2005; Nicoletti *et al.*, 2007; Nicoletti *et al.*, 2010; Memento, 2016).

Estudos referem interação de espécies de Echinacea com metotrexato, cetoconazol, amiodarona (Dias *et al.*, 2017), imunossuppressores, glicosídeos cardioativos, teofilina e derivados de xantina (Cardoso *et al.*, 2009) e esteróides anabolizantes (Cardoso *et al.*, 2009; Dias *et al.*, 2017).

A maior parte dos fitoterápicos que são utilizados por automedicação ou por prescrição médica não tem o seu perfil tóxico bem conhecido (Capasso *et al.*, 2000; Veiga-junior, 2008). Por outro lado, a utilização inadequada de um produto, mesmo de baixa toxicidade, pode induzir problemas graves desde que existam outros fatores de risco tais como contra-indicações ou uso concomitante de outros medicamentos (Coelho, 1998; Cordeiro *et al.*, 2005; Amorim *et al.*, 2007).

Para atender às demandas urgentes de uma pandemia, como COVID-19, os cientistas se mobilizaram na busca por novos tratamentos e o reposicionamento de fármacos surgiu naturalmente como a alternativa mais segura e viável (Pushpakom *et al.*, 2019). Um medicamento usado no tratamento da COVID-19 foi a dexametasona, um corticoide com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, usado desde a década de 1960, que reduziu a taxa de mortalidade em pacientes graves recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigênio (Recovery collaborative group *et al.*, 2020). Portanto a falta de informação para com as interações atreladas ao uso de espécies vegetais junto com este medicamento pode causar malefícios na recuperação destes pacientes.

Há restrições ao uso em crianças, lactantes e grávidas (German commission e monograph, 1992); Embora no estudo de Perri *et al.* (2006) avalie através de uma revisão sistemática, onde estudos *in vitro* mostraram que o consumo oral de *Echinacea* durante o primeiro trimestre da gravidez não aumente risco de malformações graves. O uso deve ser limitado a 06 (seis) semanas (Blumenthal *et al.*, 1998; Blumenthal *et al.*, 2000) ou 08 (oito) semanas dado risco de lesões hepáticas (German commission e monograph, 1992).

***Eucalyptus globulus* Labill. (Myrtaceae)**

Conhecida popularmente como eucalipto, é uma das espécies mais exploradas para utilização da sua madeira considerada de alta qualidade como fonte de celulose. É nativa

da Austrália e Tasmânia, mas hoje é amplamente distribuída na América do Sul, Ásia, África, Estados Unidos da América, Brasil e sul da Europa (Kumar; Laxmidhar, 2011; Carrillo *et al.*, 2017; Dhakad *et al.*, 2017). O material vegetal de interesse farmacológico engloba as partes aéreas (folhas, flores e frutos) e as cascas do caule da planta. Na prática popular, as folhas são utilizadas em preparações caseiras para tratar feridas, resfriados, gripe, dor de dente, picada de cobra, febre e diarreia (Brezáni *et al.*, 2018). Quanto à análise do óleo essencial de *Eucalyptus globulus* Labill., diversos estudos revelaram o monoterpeneo 1,8-cineol como seu constituinte majoritário (Mulyaningsih, 2010; Noumi, 2011).

Corroborando com o uso difundido nos sites de busca, na investigação da atividade antiviral de *Eucalyptus globulus*, o estudo de Cermelli *et al.* (2008) evidencia que o óleo tem leve atividade no vírus *Paramyxovirus*. Estudo *in vitro* de Hatami *et al.* (2012) comprovou que o extrato metanólico das folhas conseguiu reduzir significativamente a replicação do vírus herpes humano 1 (HSV-1); estudo de Versiati; Hafid; Widyawaruyanti (2014) constata a inibição da inefetividade do vírus da hepatite C em células de hepatócitos, exercida pelo extrato hidroetanólico do caule, assim como as frações de diclorometano, acetato de etila e frações de butanol, reduzindo a infecção viral.

No estudo de Vimalanathan (2014) foi evidenciada atividade anti-influenza (H1N1) de constituintes dos óleos (citronelol e eugenol), sugerindo agir na hemaglutinina viral (HA), uma das proteínas mais importantes do vírus, sendo responsável por sua ligação ao receptor da célula hospedeira. Flavonoides e terpenoides, compostos não voláteis presentes na espécie (Versiati, 2014), são capazes inibir a replicação de vários tipos de vírus de DNA ou RNA (Javed *et al.*, 2011; Versiati, 2014).

Em função do amplo uso popular em afecções do trato respiratório, principalmente por inalação do óleo essencial ou de vapores de sua infusão, bem como o potencial antimicrobiano da espécie com comprovação de inibição sobre bactérias e vírus isolados de pacientes com infecções respiratórias e/ou sobre demais microrganismos comuns nessas afecções, alguns estudos clínicos têm sido realizados para avaliar a eficácia em afecções respiratórias. Burrows *et al.*, (1983) avaliará o potencial descongestionante nasal, constatando efeito estimulante ou sensibilizante sobre os receptores nasais, com relato de melhora no aumento do fluxo de ar.

No estudo de Sakallı *et al.*, (2022), foi avaliado os potenciais inibitórios das enzimas conversora de angiotensina 2 (ACE2) e lipoxigenase (LOX) *in vitro* de *Eucalyptus globulus* Labill comercial, os óleos essenciais foram avaliados quanto ao seu potencial anti-coronavírus 2019 (COVID-19) e efeitos anti-inflamatórios. Além disso, os principais

componentes 1,8-cineole citronelal, foram avaliados quanto à sua capacidade de se ligar ao sítio ativo de ACE2 humano ou 5-LOX humano usando uma configuração *in silico*. A inibição *in vitro* da ECA2 foi calculada em 94,9% para *E globulus*.

Experimentos *in vitro* de inibição de LOX para óleos essenciais respectivamente apresentaram inibições de 71,3 e 91,4%, respectivamente, em concentrações de teste de 20 µg/mL em ensaios fluorométricos baseados em microplacas. Os dados resultantes apoiaram as descobertas *in vitro*; no entanto, mais estudos *in vivo* são necessários para confirmar o potencial anti-coronavírus (Ak sakalli *et al.*, 2022).

Food and Drug Administration (1994) em estudo com pacientes com infecções agudas do trato respiratório, da avaliação do óleo de eucalipto em associação, comprova que o óleo foi mais eficaz na redução da congestão nasal apenas durante a primeira hora após o tratamento; mas em de pacientes com resfriados comuns agudos não comprova diferenças significativas na atividade descongestionante nasal entre óleo essencial de eucalipto sp. e placebo.

Ben-Arye *et al.* (2011) em estudo com spray a base de 05 (cinco) espécies vegetais, incluindo *Eucalyptus globulus*, em pacientes com infecções do trato respiratório superior, evidenciam melhora significativa e imediata nos sintomas de doença respiratória superior, mas que efeito não é significativo após 03 (três) dias de tratamento (Tabela 02); d) Tanaka *et al.*, (2010) avaliam a efetividade clínica de spray de eucalipto junto a outras espécies contra afecções da garganta, com avaliação fundamentada na melhora da dor de garganta, rouquidão e tosse; constatando melhora de 72,0% a 73,1% dos sintomas debilitantes com 20 min. de tratamento e após 3 dias de tratamento.

Na potencialidade de *Eucalyptus globulus* nas afecções respiratórias vale lembrar que 1,8-cineol é conhecido pela ação mucolítica e espasmolítica, demonstrando benefícios terapêuticos em doenças inflamatórias das vias aéreas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Juergens, 2014).

No estudo *in silico* de Panikar *et al.* (2021) foi avaliado o efeito de compostos bioativos encontrados no óleo essencial das espécies *Eucalyptus* e *Corymbia* sobre M^{pro} por docking. Foi realizado o ancoramento molecular de sete principais compostos do óleo essencial (citronelol, alfa-terpineol, eucaliptol, d-limoneno, 3-careno, o-cimeno e alfa-pineno). O resultado deste estudo relatou que o óleo essencial das espécies *Eucalyptus* e *Corymbia*, principalmente eucaliptol (1,8-cineol), pode ser utilizado como um potencial inibidor contra COVID-19 e também pode ser usado em seu tratamento.

Foi realizado estudo de toxicidade aguda com o extrato metanólico obtido das

folhas do *Eucalyptus globulus*, utilizando camundongos albinos machos, pesando entre 35 ± 5 g. Os animais foram tratados com doses de 0,5; 1,0; 1,5 e 2 g/kg de peso corporal, uma única vez, e analisados durante 48 horas após o tratamento quanto aos sinais comportamentais de toxicidade, tais como: hiperatividade, sedação, perda do reflexo do endireitamento, frequência respiratória, convulsão, as vezes até a morte. Em comparação com o grupo controle negativo, os animais tratados com o extrato metanólico da planta não apresentaram alterações comportamentais graves e de mortalidade até a dose máxima testada (2 g/kg), não sendo possível, por esse motivo, determinar a DL_{50} . Os resultados no ensaio de toxicidade aguda sugerem que a administração do extrato metanólico das folhas da espécie é segura, uma vez que mesmo em doses bastante elevadas do derivado vegetal, nenhuma alteração comportamental potencial foi verificada, assim como não houve morte entre os animais tratados (Sharma, 2011).

A monografia da WHO (2002) alerta que óleo de *Eucalyptus globulus* pode induzir enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos, podendo ocasionar diminuição na distribuição do fármaco. Estudo de Belzner (1997) refere possível genotoxicidade do óleo associada com a indução de *crossing-over* mitótico ou com cromossomos fragmentados. Revisão de Nicoletti *et al.*(2007) e Carneiro *et al.*(2016) enfatizam que dado a atividade hipoglicemiante já evidenciada em ensaios pré-clínicos, o uso das preparações a base de eucalipto deve ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos; alertando, ainda, que relatos de caso associam a administração oral do óleo de eucalipto com dificuldade de raciocínio e alterações no sistema nervoso; estes sintomas poderão ser intensificados quando a droga é administrada conjuntamente a medicamentos que atuam no sistema nervoso central (benzodiazepínicos, barbitúricos, narcóticos, alguns antidepressivos e álcool), tal como é contraindicado para crianças de 3 anos pois há risco de broncoespasmos.

***Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae)**

Conhecida popularmente como alcaçuz, pau-doce, licorine, liquorice, raiz-doce, dentre outras denominações, compreende subarbusto originária da Ásia e região Mediterrânea, cultivada em países temperados e sub-tropicais da Europa e própria Ásia. No Brasil ocorre em todos os estados do Centro Oeste, Nordeste e Sudeste, alcançando o Pará, Tocantins e Paraná. (Fiore *et al.*, 2008). Os rizomas e raízes são empregados na prática popular há milhares de anos para tratamento de problemas hepáticos e ainda como anti-inflamatório, anti-reumático, hipolipidêmico, protetor da mucosa gástrica e no tratamento de gastrite, acidez, úlcera gástrica, asma, tosse, fraqueza e artrite (SAAD *et al.*, 2018). Pode ser

também empregada como adoçante e aromatizante de alimentos e bebidas (MOTSEI *et al.*, 2003).

Os farmacógenos desta espécie apresentam como componentes principais, saponinas triterpênicas, destacando a glicirrizina (Wittschier *et al.*, 2009). A glicirrizina é uma saponina, que é um tipo de glicosídeo. Por outro lado, o ácido glicirrizico é a aglicona (ou aglicona) da saponina. É importante entender essa distinção porque a glicirrizina e o ácido glicirrizico têm diferentes efeitos no organismo e podem ser utilizados para diferentes finalidades terapêuticas. Enquanto a glicirrizina é a parte da saponina associada a atividades como adoçamento e propriedades anti-inflamatórias, o ácido glicirrizico é frequentemente relacionado a efeitos hepatoprotetores, antivirais e anti-inflamatórios mais diretos (Wittschier *et al.*, 2009).

Corroborando com o uso difundido nos sites de busca, no estudo *in vitro*, a glicirrizina suprimiu a secreção do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) de forma dependente da dose em células PLC/PRF/5 (Takahara *et al.*, 1994). Em outro estudo *in vitro* revelou atividade antiviral contra HIV-1, coronavírus relacionado à SARS, vírus sincicial respiratório, arbovírus, vírus vaccinia e vírus da estomatite vesicular (Fiore *et al.*, 2008).

A glicirrizina é composta por ácido glicirrízico (aglicona) e açúcares (glicosídeos), e é considerada uma saponina devido a essa combinação. O ácido glicirrízico, que é a aglicona da glicirrizina, é um triterpenoide que contribui para muitos dos benefícios e efeitos medicinais associados ao alcaçuz, de onde a glicirrizina é derivada (Fiore *et al.*, 2008).

O estudo de *in vitro* de Omer *et al.* (2014) mostrou que o extrato de *Glycyrrhiza glabra* (60 mg/100 mL) inibiu a replicação do vírus da doença de Newcastle e não foi tóxico nos ovos embrionados. O ácido glicirrízico da raiz de *Glycyrrhiza glabra* inibiu o crescimento e a citopatologia de vários vírus de DNA e RNA não relacionados: Vaccinia, doença de Newcastle, estomatite vesicular, herpes simplex tipo 1, influenza, sem afetar a atividade celular e a capacidade de replicação (Pompei *et al.*, 1979).

Matsumoto *et al.* (2013) demonstraram que o tratamento com glicirrizina de células Huh7 infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) causou uma redução da produção infecciosa de HCV. Os resultados sugeriram que a glicirrizina inibiu a liberação de partículas infecciosas do HCV por meio de seu efeito inibitório na 1B fosfolipase A2. Também o tratamento de combinação com glicirrizina aumentou a redução induzida por IFN do vírus no sistema HCV produzido por cultura de células.

Após a epidemia de SARS em 2003, foi demonstrado que a glicirrizina apresenta ação inibitória do crescimento de SARS-CoV em ensaios *in vitro* (Cinalt *et al.*, 2003). Outros

derivados da glicirrizina foram testados contra esse vírus demonstrando atividade inibitória da replicação maior, como a introdução do 2-acetamido-beta-D-glicopiranoilamina na cadeia glicídica dessa saponina. No entanto, os compostos derivados também apresentaram toxicidade muito maior, impossibilitando a sua utilização em ensaios *in vivo* (HOEVER *et al.*, 2005).

No ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado, 213 pacientes hospitalizados diagnosticados com COVID-19 foram designados para receber xarope de alcaçuz padronizado como tratamento adjuvante mais tratamento padrão [Grupo Syrup (SYRUP), N = 91] ou tratamento padrão sozinho [Grupo Padrão (STANDARD), N = 104], durante 7 dias. O tempo médio de internação foi de 5,24 dias no SYRUP e de 7,14 dias no STANDARD. A saturação de oxigênio aumentou em 86 de 91 pacientes (94,5%) no grupo de alcaçuz em comparação com 83 de 104 pacientes (79,8%) no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os dois grupos no número de pacientes que morreram durante a internação. A redução média da PCR e o aumento médio do número de linfócitos no SYRUP foram significativamente maiores do que no STANDARD. O xarope de alcaçuz como tratamento adjuvante demonstrou resultados promissores na duração da internação hospitalar, saturação de O₂ e marcadores inflamatórios em pacientes com COVID-19 (Saeed soleiman-meigooni *et al.*, 2022) (Tabela 02).

No teste de fagocitose *in vitro* com granulócitos humanos, Revitonil[®] (um fitofármaco contendo um extrato de *Echinacea purpurea* e da raiz de *Glycyrrhiza glabra*) mostrou um efeito imunoestimulante de 44–53% em uma concentração de 100 µg/mL (Wagner; Jurcic, 2002)

Estudos *in vivo* mostraram que camundongos asmáticos induzidos por ovalbumina tratados com glicirrizina melhoraram todos os parâmetros histopatológicos pulmonares crônicos estabelecidos (Hocaoglu *et al.*, 2011). Quando os grupos glicirrizina e dexametasona foram comparados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nos parâmetros histopatológicos, incluindo espessura da membrana basal, músculo liso subepitelial e epitélio e número de mastócitos e células caliciformes.

Embora existam alguns efeitos terapêuticos validados para esta espécie, com medicamentos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde (MS)/Brasil e sua presença em compêndios oficiais do Ministério da Saúde (MS)/Brasil, merece ênfase devido a várias contraindicações e cuidados em relação a espécie.

O uso a longo prazo e em altas doses dessa espécie, bem como de seu componente

majoritário, causam pseudo-hiperaldosteronismo que pode ocasionar quadros semelhantes aos efeitos adversos pelo uso prolongado de corticosteróides, como hipertensão, hiperpotassemia e edema (BRASIL, 2016). Em função desse quadro, a espécie é contraindicada para hipertensos, diabéticos, pessoas com hipopotassemia; além de gravidez e lactação. Pode interagir com diuréticos, piorando o quadro de hiperpotassemia, anticoncepcionais orais, digoxina, hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico, este pela possibilidade de aumentar a irritação gástrica. A glicirrizina por ser metabolizada por via biliar, deve ser evitada por pacientes com problemas hepáticos como cirrose e pelo seu efeito mineralocorticoides, deve ser evitado em pessoas com insuficiência renal (Williamson *et al.*, 2012; Brasil, 2016).

Além disso é contraindicada para gestantes pois provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente (Brasil 2016).

***Matricaria chamomilla* L. (Asteraceae)**

Conhecida popularmente como camomila ou camomila alemã é originária do norte da Europa, também encontrada na Ásia ocidental, na região do Mediterrâneo do norte da África e nos Estados Unidos da América. É cultivada em diversos países, entre eles o Brasil (WHO, 1999), predominando o uso das flores e do óleo essencial na prática popular como anti-inflamatório, analgésico, antimicrobiano, antiespasmódico e sedativo (Gardiner, 2007). Seu óleo essencial tem coloração azul intensa, tendo como principais constituintes os terpenoides (50 - 70%), com destaque para α -bisabolol e azulenos, principalmente camazuleno (1 - 15%) (Stanev *et al.*, 1996; Pino *et al.*, 2000; 2002).

A atividade antiviral de *Matricaria chamomilla* foi constatada apenas em estudos *in vitro*, como agente virulento contra o vírus do herpes humano (Suganda *et al.*, 1983; Koch *et al.*, 2008); com estudos comprovando a inibição na síntese de RNA celular e viral do vírus da poliomielite (Suganda *et al.*, 1983; Vilagines *et al.*, 1985).

Estudo *in vivo* com ratos Balb-C constatou uma imunossupressão que foi induzida com ciclofosfamida e o tratamento foi realizado com extrato metanólico de camomila via intraperitoneal, sendo demonstrado aumento de leucócitos e células da medula óssea e ainda, aumento do peso do baço, quando comparados ao grupo controle (Ghonime *et al.*, 2011).

A atividade anti-inflamatória de *Matricaria chamomilla* L. foi investigada em modelos *in vivo*. De acordo com ORTIZ *et al.* (2017) os componentes voláteis e não voláteis de *Matricaria chamomilla* L., óleo essencial, hidrolato e extrato aquoso podem inibir

significativamente o inchaço das orelhas de camundongos causado por xileno, inchaço do pé causado por carragenina em ratos e o aumento da permeabilidade dos vasos capilares celíacos em camundongos. Eles também tiveram um efeito inibitório significativo no aumento dos níveis de prostaglandina E2 e óxido nítrico no edema do pé do rato causado por carragenina (Ortiz *et al* 2017).

Camundongos Balb/c imunodeprimidos com ciclofosfamida (200 mg/ kg em 0,1 mL de água destilada estéril I.P.) infectados com *Candida albicans* foram tratados com extrato metanólico de camomila alemã. O extrato aumentou a contagem de células brancas; na celularidade da medula óssea a concentração testada mostrou uma melhora significativa dessa em comparação com os controles normais, indicando o seu efeito sobre a proliferação das células estaminais e a estimulação da produção de células imunes. O extrato foi capaz de reduzir significativamente a UFC de *Candida albicans nosrins*. O extrato poderia aliviar a imunidade de animais tratados com ciclofosfamida, aumentar a titulação de anticorpos e aumentar a resistência contra a infecção fúngica sistêmica (Ortiz, 2017).

Dadas suas propriedades sobre sistema nervoso, informações populares estimulam o uso de camomila como calmante em terapêutica adjuvante nesse momento de pandemia pela COVID-19, o que merece alerta e cuidados extremos, pois estudos referem diversos eventos adversos atribuídos a espécie vegetal, comprovando os riscos e perigos no seu uso.

No estudo clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com dois grupos de tratamento paralelos foram realizados para avaliar a eficácia de extrato de camomila alemã, grau farmacêutico padronizado com teor de 1,2% de apigenina, em cápsulas de 220 mg (*Spectrum Farmácia Produtos, New Brunswick, NJ, EUA*). Como principais resultados, foi observada redução significativamente maior na média total da escala HAM-A durante a terapia com camomila versus placebo ($p=0.047$). Os resultados sugerem que a camomila deve ter atividade ansiolítica modesta em pacientes com TAD leve à moderada (Amsterdam *et al.*, 2009).

Há relatos de reações alérgicas graves após consumo via oral de *Matricaria chamomilla*, particularmente em indivíduos sensíveis (Subiza *et al.*, 1989; Reider *et al.*, 2000; Paulsen, 2001); incluindo manifestações respiratórias (Andres *et al.*, 2022). A dermatite de contato é uma das reações adversas mais referidas para diferentes formas administradas da camomila, principalmente em relatos de casos clínicos (Van ketel, 1987; Pereira *et al.*, 1997; Rodriguez-serna *et al.*, 1998; Rycroft, 2003; Lundh *et al.*, 2006; Paulsen *et al.*, 2008); além de outras reações dermatológicas como prurido (Reis *et al.*, 2013) e urticária (Foti *et al.*, 2000) também já reportadas.

Além dos efeitos adversos, algumas interações medicamentosas potenciais com *Matricaria chamomilla* já foram indicadas. Estudos sugerem que apesar de não ser conhecida uma interação planta-medicamento, as cumarinas presentes na camomila podem potencializar os efeitos do tratamento com varfarina, atuando como antagonista da vitamina K e interferindo nos processos de coagulação sanguínea (Miller, 1998; Heck *et al.*, 2000; Rodriguez-fragoso *et al.*, 2013), além de possibilitarem efeitos antiplaquetários ou hipoprotrombinêmicos aditivos durante uso concomitante com aspirina, acetaminofeno e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (Abebe, 2002).

Estudos *in vitro* referem, ainda, que a camomila pode interferir no mecanismo de metabolização de fármacos relacionados ao sistema enzimático hepático do citocromo P450, a exemplo de alguns antirretrovirais (Budzinski *et al.*, 2000; Ganzera *et al.*, 2006).

***Pimpinella anisum* L. (Umbelliferae)**

Pimpinella anisum L., popularmente conhecida como anis verde, aniz ou erva doce; é originária da Ásia e bastante cultivada no Brasil, especialmente na região sul do país; seus óleos essenciais empregados popularmente como afrodisíacos, carminativo, no tratamento da asma, bronquite, diarreia, febre, tosse espasmódica, infecções cólicas e do trato urinário (Tetik *et al.*, 2013; Tepe, 2015; Tang *et al.*, 2018). O anetol é utilizado na indústria farmacêutica, alimentícia, de perfumaria e aromatizantes é o constituinte mais importante do anis (Ozkan & Chalchat, 2006; Tuncturk & Yildirim, 2006).

Ensaio farmacológico indicam potencial no tratamento de dispepsia, inflamação leve do trato respiratório (Blumenthal *et al.*, 1998; WHO, 2007), como fungicida (Soliman; Badeaa, 2002), antibacteriano (Gülçin *et al.*, 2003), antioxidante (Boskabady; RAMAZANI-ASSARI, 2001), anti-inflamatório (Tabanca *et al.*, 2007) atividades anestésicas e hipotérmicas (Dallmeier; Carlini, 1981).

Existem poucos estudos retratando efeitos antivirais e imunomodulador, um deles é o estudo de Shukla (1989), na qual foi realizado testes *in vitro* com o objetivo de examinar a atividade antiviral dos óleos essenciais de *Foeniculum vulgare* Mill. e *Pimpinella anisum* L. testado contra PVX (vírus da batata X), TMV (vírus do mosaico do tabaco) e TRSV (vírus da mancha anelar do tabaco). Foi observado que os óleos essenciais de *Foeniculum vulgare* e *Pimpinella anisum* a 3000 ppm completamente inibiu a infecção por PVX, TMV e TRSV.

Estudo *in vitro* demonstram ação de 03 (três) complexos lignina-carboidrato-proteína (LC1, LC2 e LC3) isolados do extrato aquoso das sementes de *Pimpinella anisum* com potencial antiviral e imunoestimulante; com atividade contra o vírus herpes simplex tipos

1 e 2, citomegalovírus humano e vírus do sarampo; evidenciando que as LC's interferem na adsorção do vírus na superfície da célula hospedeira, inativando o vírus. Os efeitos desses complexos na ativação de macrófagos também foram investigados demonstrando que a produção de óxido nítrico (NO) foi elevada, com efeito dose dependente. Os efeitos desses compostos no RNAm e na expressão protéica do óxido nítrico sintase (iNOS) em células RAW 264.7 mostraram que induziram a expressão do RNAm e iNOS de maneira tempo dependente; resultados que propõe a utilização dos complexos lignina-carboidrato-proteína da espécie em ingrediente alimentar funcional, com potencial contra doenças infecciosas (Lee *et al.*, 2011).

O estudo de Hendi *et al.* (2022) teve como objetivo a síntese de nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) com extratos de sementes de *Nigella sativa* e *Pimpinella anisum*. Além disso, os compostos constituintes do ZnO NLC foram investigados como um potencial inibidor da protease principal do SARS-CoV-2 (3CLpro ou Mpro), onde 27 constituintes bioativos, juntamente com o ZnO na nanoestrutura, foram submetidos a estudos de docking molecular. O estudo otimizou os compostos ditimoquinona, δ -hederina, oleuropeína e óxido de zinco com altos escores de energia de ancoragem (variando de $-7,9$ a $-9,9$ kcal/mol). Os dados de RMSD e RMSF que se seguiram também espelharam esses resultados para a estabilidade de proteínas e ligantes. Os dados de RMSD e RMSF não mostraram alteração conformacional na proteína durante a simulação de MD. Histogramas de cada trajetória de simulação explicaram as propriedades do ligante e os contatos ligante-proteína. No entanto, mais investigações experimentais e validação dos candidatos selecionados são imperativas para levar adiante a aplicabilidade da nanoestrutura como um potente inibidor do COVID-19 para ensaios clínicos.

Mas a comprovação de eventos adversos deve restringir o uso de *Pimpinella anisum*. Estudos *in vivo* com administração de doses de *trans*-anetol (ou seja, 4-metoxipropenilbenzeno) em ratos, correlacionando à exposição em humanos, mostraram que a concentração de 30,0 mg de anetol/kg de peso corporal, ocasionou hepatotoxicidade e ocorrência de tumores hepáticos; sugerindo a dose máxima de anetol em ratos de 500 mg/kg e dose letal 750 mg/kg (Newberne *et al.*, 1999; WHO, 2007). Para seres humanos a dose letal (DL) oral do óleo de anis foi descrita no intervalo de 50 a 500 mg /kg de peso corporal (Gosselin *apud* Emeia, 2006). Valores de DL₅₀ por via oral/quilograma do peso corporal foram determinados para óleo de anis como de 2,7 g para ratos (Von skramlik *apud* Emea, 2012), já para *trans*-anetol, sugerido como marcador químico (Brasil, 2004) como: 1,8 - 5,0 g em camundongos; 2,1- 3,2 g em ratos e 2,16 g em cobaias (Lin, 1991).

Algumas interações medicamentosas já foram relatadas: a administração na forma de chá associada a fármacos hipnóticos potencializa o efeito destes e a utilização do óleo essencial pode alterar o efeito de fármacos que atuam no sistema nervoso central (Vale, 2002; Betoni *et al.*, 2006; Nicoletti *et al.*, 2007; Nicoletti *et al.*, 2010; Samojlik *et al.*, 2012).

Alguns efeitos adversos na utilização da erva doce têm sido mencionados como alergênico, broncodilador e antiprogestacional; sendo desaconselhado a utilização do óleo em dermatites, processos inflamatórios ou alérgicos de pele; além da contraindicação em casos de alergia ao fruto e anetol; bem como é contraindicado a utilização na gravidez, amamentação e em crianças com idade inferior a 12 anos (Dhar, 1995; Fraj *et al.*, 1996; Blumenthal *et al.*, 1998; WHO, 2007; Barnes; Anderson; Phillipson, 2012).

***Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc. (Polygonaceae)**

Conhecido popularmente como velo japonês, seus sinônimos incluem *Pleuropterus cuspidatus* (Siebold & Zucc.) Moldenke, *Fallopia japonica* (Houtt.) Ronse Decr., *Pleuropterus zuccarinii* (Small) Small, *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc. var. *compactum* (Hook. f.) L. H. Bailey e *Reynoutria japonica* Houtt (Reflora, 2020). É uma espécie nativa do leste da Ásia, incluindo Japão, China e Coreia, sendo cultivada nesses países e propagada por sementes ou pelas raízes em outros países, como o Brasil (Frédérich *et al.*, 2011; Peng, *et al.*, 2013). O composto fenólico resveratrol é o constituinte mais importante, sendo amplamente utilizado como suplemento pela população mundial (Chen *et al.*, 2012; Chi *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2013).

O uso da espécie *Polygonum cuspidatum* é popular na medicina herbal chinesa tradicional, com raízes utilizadas para tratar dor, febre, tosse, inflamação dentre outras doenças (China pharmacopoeia committee, 1999; Liu *et al.*, 2012; Zang *et al.*, 2013).

Corroborando com o uso difundido nos sites de busca, a espécie e/ou seus compostos isolados têm estudos evidenciando atividade antiviral em ensaios *in vitro* e *in vivo*, tais como: a) atividade *in vivo* anti-HIV utilizando 50 mg/ratos/dia de extrato aquoso das raízes em ratos infectados por 4 (quatro) semanas (Chiang *et al.* 2005); b) *in vitro* contra hepatitis B vírus (HBV) de extratos etanólicos das raízes (10 µg/mL) (Zhang *et al.* 2007); c) atenuação *in vitro* da transativação do HIV-1 induzida pela proteína Tat em células MAGI utilizando 10 µmol/L de resveratrol (Zhang *et al.*, 2009); d) atividade anti-HIV-1 *in vitro* dos compostos resveratrol; 5,7-Dimethoxyphthalide; Catequina; Emodin-8-O-β-Dglucopyranoside (Lin *et al.*, 2010).

Para identificação de novos tratamentos potenciais para a gripe a base de

fitoterápicos chineses e seus componentes ativos, Lin *et al.* (2015) em estudo *in vitro*, descrevem a capacidade de inibir a replicação do vírus da Influenza A (H1N1 e H3N2) em células A549 pela espécie *Polygonum cuspidatum* e seus compostos (rubiadin, resveratrol, emodin e polydatin), sem efeito tóxico significativo nas células hospedeiras.

No estudo de Huan Xu *et al.* (2021) foi infectado células de rabdomioma embrionário maligno humano (RD) com cepa OC43 do coronavírus que representa um modelo alternativo para SARS-CoV-2, além de uma triagem virtual para prever o local de ligação e empregar uma análise de ressonância plasmônica de superfície para confirmar a interação entre a droga e o coronavírus. Com base nos resultados, a polidatina e o resveratrol derivados de *P. cuspidatum* suprimiram significativamente a replicação do HCoV-OC43. 50% de concentração inibitória (IC50). Finalmente, o ensaio SPR confirmou que a polydatina e o resveratrol tinham proteínas altas com as proteínas do SARS-CoV 3Clpro, MERS-CoV 3Clpro e PLpro. Assim sendo, este estudo identifica *Polygonum cuspidatum* como o potencial inibidor de amplo espectro para o tratamento de incompatibilidade por coronavírus.

No estudo de Jun Zhao (2021) foi utilizado o banco de dados TCMSP para triar os ativos ingredientes e potenciais alvos de drogas de *Polygonum cuspidatum*. Em seguida, a análise de enriquecimento GO/KEGG desses alvos comuns foi realizada, seguido com a construção da rede de interação proteína-proteína (PPI) e núcleo extração de destino por plugin Cytoscape e MCODE, respectivamente. Além disso, uma plataforma TCMATCOV recém-desenvolvida foi empregada para prever efeitos terapêuticos de *Polygonum cuspidatum* para COVID-19.

Foi analisado quinze ingredientes-chave e 62 alvos comuns foram obtidos. As análises de enriquecimento GO/KEGG desses alvos comuns e os alvos principais extraídos da rede PPI sugeriram que *Polygonum cuspidatum* tinha atividades antivirais e imunorreguladoras. Avançada análise de docking molecular mostrou que dois ingredientes principais, fisciindiglucosídeo e crisofanol, tinham boas afinidades de ligação com os alvos centrais, sugerindo um papel importante para eles na mediação da atividade farmacológica. Esses resultados baseados em farmacologia de rede e análise de bioinformática sugerem que *P. cuspidatum* é um candidato promissor de CHM contra o COVID-19 (Jun zhao *et al.*, 2021).

Embora em alguns desses estudos seja referida a eficácia das espécies de *Polygonum cuspidatum* como antiviral, merece atenção a escassez de ensaios pré-clínicos *in vivo* e clínicos para validação desse potencial, sem dados robustos de dosagem. Há referência de estudo clínico de Zahedi *et al.* (2013) que investiga o efeito anti-inflamatório com 200 mg de extrato padronizado de *Polygonum cuspidatum*, contendo 40 mg de trans-resveratrol por

via oral ao longo de 6 semanas, houve redução significativa dos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 após 6 semanas de suplementação; enquanto nenhuma mudança foi observada nesses marcadores no grupo controle (Tabela 2).

Em relação aos eventos adversos e limitações de uso destacamos que a espécie vegetal não pode ser utilizada por grávidas por apresentar efeito abortivo (Peng *et al.*, 2013); há registro de interações medicamentosas com estudos demonstrando que o uso da suplementação do extrato dessa espécie em ratos que estavam utilizando carbamazepina, aumentaram a concentração do metabólito ativo da carbamazepina, aumentando os riscos de toxicidade (Chi *et al.*, 2012). Não é recomendado o uso concomitante com hipoglicemiantes devido a propriedade de baixar consideravelmente a glicemia dessa espécie (Zhongming *et al.*, 2003; Sohn *et al.*, 2014; Shang *et al.*, 2019).

As informações quanto toxicidade são escassas; geralmente os estudos abordam apenas os constituintes isolados, não relatando o extrato bruto, tais como: dose letal mediana oral (DL₅₀) de antraquinonas em camundongos é de aproximadamente 9 g/kg de peso corporal; DL₅₀ de emodina e polidatina é de 250 e 1.000 mg/kg, respectivamente (Du *et al.*, 2013; Peng *et al.*, 2013). A polidatina parenteral causou peritonite em um teste de toxicidade subaguda em animais (Du *et al.*, 2013; Peng *et al.*, 2013).

***Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae)**

Conhecida popularmente como alecrim, é originária da região do Mediterrâneo, entretanto possui distribuição mundial. No Brasil tem Ocorrências confirmadas: no Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Sergipe), Centro-Oeste (Distrito Federal, Goiás), Sudeste e Sul (Antar *et al.*, 2023) sendo amplamente utilizada como especiaria e para uso popular medicinal (Hassani *et al.*, 2016; Torres *et al.*, 2015); sendo empregados os óleos essenciais das folhas e flores e/ou seus extratos frescos ou secos (European pharmacopoeia, 2005; WHO, 2009; Cizauskaite *et al.*, 2016; Montenegro *et al.*, 2017).

Estudos evidenciaram efeitos da espécie em: processos inflamatórios, hepatotoxicidade, aterosclerose, cardiopatia isquêmica, distúrbios respiratórios, úlceras gástricas, alguns tipos de câncer, como antioxidantes, antimicrobiano e antiviral (Nolkemper *et al.*, 2006; Bernardes *et al.*, 2010; Ngo *et al.*, 2011; Fernández *et al.*, 2014; Mara *et al.*, 2015; De oliveira *et al.*, 2019). Seus principais componentes químicos: alcanfor, 1,8-cineol, α -pineno, borneol, canfeno, β -pineno e limoneno (Lorenzi; Matos, 2002; OMS, 2007; Pérez; Mendoza *et al.*, 2019; De oliveira *et al.*, 2019).

Estudo *in vitro* com extratos aquosos das folhas de *Rosmarinus officinalis* demonstrou a inibição da multiplicação do vírus da herpes simplex HSV-1 (cepa sensível e cepa resistente ao aciclovir) e HSV-2 quando incubados com os vírus antes da inoculação em células em um ensaio virucida (Nolkemper *et al.*, 2006).

Ensaio *in vivo* demonstraram atividade imunológica estimulante em células mononucleares, constatada após alimentação de ratos com dieta contendo 100, 200 ou 400 ppm de extrato etanólico das folhas do alecrim, enriquecidas com 10 ou 20% de caseína por 8 semanas, determinou uma resposta mitogênica a partir do isolado de células esplênicas mononucleares dos animais alimentados com 10% de caseína e 200 ppm de extrato de alecrim com estimulação da proliferação de células do baço, significativamente maior que das células correspondente nos animais controle; evidenciando, porém, nas demais concentrações o que extrato não foi ativo na estimulação mitogênica das células mononucleares esplênicas, sugerindo que o extrato das folhas não possui uma melhora imunológica generalizada (Babu *et al.*, 1999; WHO, 2009).

No estudo de Demirci *et al.* (2022), o composto 1,8-cineol foram avaliados *in vitro* quanto à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), bem como quanto à atividade inibitória da enzima 5-lipoxigenase (5-LOX). Como resultado, o óleo essencial de alecrim quimiotipo cineol e seu principal constituinte 1,8-cineol podem ter aplicações potenciais antivirais contra coronavírus devido à inibição da enzima ACE2 com efeitos anti-inflamatórios.

Embora interações medicamentosas não tenham sido relatadas especificamente para a planta, vale enfatizar que cineol, principal componente químico do óleo essencial, induz enzimas metabólicas hepáticas em animais; logo o óleo pode interagir com outros medicamentos prescritos (Debersac *et al.*, 2001; WHO, 2009).

Efeitos adversos foram descritos pela utilização como: queixas gastrointestinais e reação de hipersensibilidade. Há relatos de irritação nasal e laringoespasma pela inalação do óleo (Blumenthal *et al.*, 1998, WHO, 2009). O uso é contra-indicado em gestantes e pessoas com histórico de gastroenterite, convulsão e asma (Lorenzi; Matos, 2006; WHO, 2009). Estudo de Paixão *et al.* (2016) alerta que uso em doses acima das recomendadas (dose diária 4 - 6 g) pode causar nefrite, distúrbios gastrintestinais, aborto, sonolência, espasmo, gastrenterite, irritação nervosa e, em grandes doses pode levar a morte (Lorenzi; Matos, 2006; WHO, 2009; Brasil, 2019).

***Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. (Rubiaceae)**

Conhecida popularmente como unha de gato ou garra de gato, é uma videira, com ocorrência registrada no Peru, Colômbia, Equador, Guiana, Trinidad, Venezuela, Suriname, Costa Rica, Guatemala e Panamá. A espécie *U. tomentosa* ocorre no Norte (Acre, Amazonas, Pará, Rondônia) e Centro-Oeste (Mato Grosso) (Flora do Brasil, 2017; 2020, Heitzman *et al.*, 2005; Honório *et al.*, 2017).

Na medicina tradicional são utilizadas folhas, casca e caule (Laus *et al.*, 1997; WHO, 2007; Navarro *et al.*, 2015) no tratamento de asma, febre, infecções do trato urinário, infecções virais, abscessos e feridas (Laus *et al.*, 1997; Farnsworth, 2002; WHO, 2007); sendo também referidas, atividades no sistema imunológico, antioxidante (Sandoval *et al.*, 2002), antimicrobiano (Herrera *et al.*, 2010), anti-inflamatório (Azevedo *et al.*, 2018), antitumoral; e, ainda nos sistemas cardiovascular, nervoso central e locomotor (Zhang *et al.*, 2015).

Os principais constituintes químicos são: alcalóides oxindólico e indol, glicosídeos, ácidos orgânicos, proantocianidinas, esteróis e triterpenos (Hansellus *et al.*, 1997; Reinhard *et al.*, 1997; Farnsworth, 2002; Sandoval *et al.*, 2002; Montoro *et al.*, 2004; WHO, 2007).

Estudo de revisão de Valente (2006) refere o uso por populações tradicionais no tratamento de artrite. Atualmente há várias formulações a base espécie vegetal disponíveis no mercado como tinturas, cápsulas, decocções, chás e extratos (Batilha *et al.*, 2020).

Estudo de Caon *et al.* (2014) com gel (50 mg/g) do extrato hidroetanólico das cascas de *Uncaria tomentosa* comprovou atividade antiviral no tratamento e controle das lesões orais e genitais decorrentes da infecção com HSV-1 e HSV-2. Aquino *et al.* (1989) verificaram efeito antiviral *in vitro* dos glicosídeos do ácido quinovic contra estomatite vesicular, ácido ribonucléico (RNA).

A atividade imunomoduladora de extratos de *Uncaria tomentosa* tem sido investigada. Estudos *in vivo* demonstraram a terapêutica com alcalóides oxindólicos pentacíclicos, capaz de elevar atividade fagocítica de macrófagos e granulócitos humanos, além de promover células endoteliais humanas a liberarem fatores que ativam a propagação de linfócitos B e T (Wurm *et al.*, 1998; Keplinger *et al.*, 1999). Além disso, os aspectos imunoestimulantes, motivados pelos alcalóides oxindólicos, possuem a capacidade de impedir a formação de linfoblastos e células da linhagem linfocítica, sugerindo que tais alcalóides promovem a atividade imunomoduladora (Lemaire *et al.*, 1999).

Estudos *in vitro* de Domingues *et al.* (2011) demonstrou o efeito do extrato aquoso da casca de *Uncaria tomentosa* sobre o fenótipo dos linfócitos, de Th1 / Th2 de produção de citocina e proliferação celular; o extrato induziu aumento da celularidade da

polpa branca esplênica, da medula tímica e elevou os linfócitos T e B, sendo um estimulador na viabilidade linfocitária, além de expressar uma polarização imunológica em relação ao perfil de citocinas Th2.

Kośmider *et al.* (2017), também em estudo *in vitro*, comprovam efeito modulador das vias imunoquímicas aprimoradas pelo interferon-gama com o extrato aquoso rico em taninos e livre de alcalóides tetracíclicos (decocção) de folhas secas de *Uncaria tomentosa*; na avaliação dos efeitos citotóxicos desse extrato em células normais e cancerígenas e na citotoxicidade da cisplatina (CDDP), os resultados indicaram que o extrato modula o metabolismo oxidativo do câncer e das células normais e aumenta a citotoxicidade do CDDP contra as células cancerígenas e, ao mesmo tempo, aumenta a resistência normal das células saudáveis à cisplatina.

Estudo *in vivo* em camundongos demonstra que o extrato de *Uncaria tomentosa* apresenta atividade imunomodulatória indiretamente, promovendo maior distribuição de progenitores mielóides na medula óssea resultante da liberação de citocinas biologicamente ativas (Eberlin *et al.*, 2005). Allen-Hall *et al.* (2007) também comprovaram em ensaio *in vitro* no tratamento de células do tipo monócito THP-1 que a utilização do extrato etanólico de cascas da planta, impedia a via de sinalização de proteínas quinases ativadas por mitogênio (MAPK) e modificavam a expressão de citocinas na linha celular THP-1 de leucemia monocítica aguda humana.

No estudo de Yepes-Pérez *et al.* (2022) foi realizado a modelagem molecular para avaliar as potenciais propriedades antivirais dos componentes da erva medicinal *Uncaria tomentosa* com foco a interface de ligação do RBD-ACE-2 e a proteína spike viral. As abordagens de bioinformática estrutural levaram à identificação de vários compostos bioativos de *U. tomentosa* com potencial efeito terapêutico por dupla interação forte com a interface do RBD-ACE-2 e o sítio de ligação do ACE-2 no pico viral SARS-CoV-2 RBD. Além disso, índices *in silico* de similaridade com drogas para esses componentes foram calculados e mostraram bons perfis terapêuticos previstos desses fitoquímicos encontrados em *Uncaria tomentosa*.

Apesar da American Herbal Products Association (AHPA) ter classificado *Uncaria tomentosa* como segura (classe 4), merece cautela o uso de preparações a base da espécie, pois interações medicamentosas já foram comprovadas (Erowele *et al.*, 2009). Estudo de Yano *et al.* (1991) indica riscos na administração da espécie como diurético em associação a diuréticos sintéticos, dada constatação de desequilíbrio eletrolítico, além de possíveis interações com medicamentos hormonais, podendo afetar os rins.

Outros estudos alertam para interações entre *Uncaria tomentosa* e fármacos anti-coagulantes, anti-inflamatórios não esteroidais, antiagregantes plaquetários, anticoncepcionais orais, antialérgicos e imunossupressores (Scott; Elmer, 2002; Vogel *et al.*, 2005; Erowele *et al.*, 2009; Standard *et al.*, 2016; Lopes *et al.*, 2017). Além disso, a espécie pode inibir a atividade de enzimas do citocromo P-450, por isso, o uso concomitante com medicamentos metabolizados por esse grupo de enzimas deve ser realizado somente após avaliação médica (Budzinski *et al.*, 2000; WHO, 2007).

Apesar de ser considerado fitoterápico a Organização Mundial de Saúde (OMS) ressalva a contra-indicação em crianças com idade inferior a 12 anos, gestante e lactantes (WHO, 2007).

A dose média diária recomendada do extrato de *Uncaria tomentosa* é de 20,0 - 350,0 mg; cápsulas e comprimidos: 300,0 - 500,0 mg, uma cápsula ou comprimido administrada duas a três vezes ao dia (Keplinger *et al.*, 1999; Sheng *et al.*, 2000; WHO, 2007). Efeitos adversos já foram relatados após a administração de doses acima do recomendado de unha de gato: náuseas, insuficiência renal aguda, frequência cardíaca lenta, desconforto estomacal, efeitos hormonais, diarreia, hepatotoxicidade, diminuição dos níveis de progesterona e estrogênio, neuropatia e alergias (Mills; Bone, 2005; Cosentino *et al.*, 2008; Navarro *et al.*, 2014).

***Zingiber officinale* Roscoe. (Zingiberaceae)**

Conhecida popularmente como gengibre, é uma espécie amplamente utilizada como especiaria e planta medicinal na prática popular e na medicina tradicional. É originária do sudoeste da Ásia e do Arquipélago Malaio, foi introduzida no Brasil no Estado do Paraná somente nas últimas décadas, após introdução de variedade de rizomas gigantes por agricultores japoneses (Govindarajan, 1982; Chen *et al.*, 1986; Corrêa junior *et al.*, 1994; Taveira *et al.*, 1997; WHO, 1999). Os rizomas, contendo óleos essenciais em sua composição, são utilizados para diversas finalidades medicinais, em combinação ao mel e gengibre para combater bronquite asmática, tosse, soluços e resfriados respiratórios (Mahnoubi, 2019).

A composição química do óleo essencial dos rizomas varia entre as regiões de coleta, contudo possui compostos majoritários como: zingiberene, α -curcumene, β -sesquiphellandrene, α -farnesene, β -bisabolene e geranial presentes na maioria dos quimitipos (Raina *et al.*, 2005; Stoyanova *et al.*, 2006; Kamaliroosta *et al.*, 2013; Yamamoto-ribeiro *et al.*, 2013; Ravikiran *et al.*, 2013; Meliani *et al.*, 2014; Mahnoubi, 2019).

Na Índia, a combinação de Chá de Gengibre-Mulethi é um remédio calmante para dor de garganta, resfriado e tosse e atua como um reforço de imunidade. Gengibre (Aadrak ou

Shunti) (*Zingiber officinale*) e Mulethi ou Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) são duas dessas especiarias vegetais que estão sendo usadas em várias misturas de chá e não apenas para dar um toque de sabor (Bhat *et al.*, 2010).

O uso popular do óleo essencial de *Zingiber officinale* para o tratamento da tosse é comprovado em estudo de Mangprayoo *et al.* (2013) que descreve o efeito relaxante do óleo essencial (Químiotipo Citral) extraído por hidrodestilação de rizomas frescos provenientes da Tailândia, sobre vias aéreas de ratos. Além disso, estudos com extratos aquosos da espécie contendo compostos fenólicos induziram relaxamento rápido e significativo no músculo liso das vias aéreas humanas isoladas, onde os compostos 6-gingerol, 8-gingerol e 6-shogaol foram os responsáveis por essa ação através de diferentes mecanismos, entre eles: redução no influxo de Ca^{2+} (Townsend, 2013), indução β -agonista através da supressão da fosfodiesterase (Townsend, 2014) e redução da inflamação alérgica através da supressão de respostas imunes mediadas por Th2 (Kahn *et al.*, 2015).

No estudos de Haridas *et al.* (2022) foi realizado docking molecular dos fitocompostos de *Citrus medica* L. e *Zingiber officinale* Roscoe e esses estudos de ancoragem indicaram que os compostos específicos presentes nessas espécies têm afinidade significativa in silico para spike protein do vírus e do receptor ACE-2 no hospedeiro, portanto tendo um bom potencial na redução da carga viral e eliminação de SARS-CoV-2 nas passagens nasais.

Shariatpanahi *et al.* (2013) relatam que uma dieta enteral rica em gengibre contribuiu para trocas gasosas e reduziu a duração da ventilação mecânica em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Estudos também comprovam a atividade antiviral frente vírus sincicial respiratório humano (HRSV) (El-wahab *et al.*, 2009; Chang *et al.*, 2013) e imunomoduladora da espécie (Vieira *et al.*, 2014; Mao *et al.*, 2019).

Em relação a segurança de uso, o gengibre tem metabolismo hepático, atingindo rapidamente o sangue após ingestão (Mahboubi, 2019). A indicação do uso diário da espécie vegetal é de 3 - 4 xícaras de chá preparadas por infusão utilizando 01 (uma) xícara com água fervente com 1 - 2 g de pó. Para população em geral, não se deve exceder 4 g por dia e alguns grupos especiais como grávidas podem utilizar apenas 1 g por dia. O seu uso deve ser interrompido 1 - 2 semanas antes dos procedimentos cirúrgicos devido aumento do risco de sangramento (Room, 2010).

Algumas interações medicamentosas já foram relatadas como: aumentar o risco de sangramento quando administrado conjuntamente ao ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina, clopidogrel, ibuprofeno, naproxeno ou outros medicamentos que apresentem ação anticoagulante (WHO, 1999; Abebe, 2002; Basila; Yuan, 2005; Nicoletti *et al.*, 2007; Ali *et*

al., 2008; Cardoso *et al.*, 2009; Nicoletti *et al.*, 2010; Dias *et al.*, 2017). O gengibre também estimula a produção de ácido estomacal podendo comprometer a ação de medicamentos gastroprotetores (WHO, 1999; 2002; Nicoletti *et al.*, 2007; Nicoletti *et al.*, 2010). Outra interação ocorre com pacientes com distúrbios metabólicos como hipertensão e diabetes; pois devido a possibilidade de elevação da pressão arterial pelo uso dessa espécie vegetal os medicamentos anti-hipertensivos precisam ter suas doses ajustadas (Ali *et al.*, 2008), já o potencial hipoglicemiante da espécie pode potencializar esse efeito ao interagir com medicamentos que possuam a mesma ação. Embora com dados de relativa segurança, a espécie deve ser utilizada com cautela nos grupos especiais e devido as interações relatadas anteriormente.

Atualização dos ensaios clínicos na COVID-19

Das 11 espécies referenciadas, apenas 5 destas apresentaram ensaios clínicos (Tabela 2), quando se trata de estudos para afecções virais, antiviral e imunomodulador. Ainda não existem ensaios clínicos finalizados com estas espécies no tratamento da COVID-19, mas existem estudos registrados no ClinicalTrials.gov, utilizando, por exemplo, *Echinacea* como base para um medicamento para COVID-19 (IDs NCT04981314), sendo um estudo de alocação Randomizada, modelo de intervenção atribuição paralela e mascaramento sendo triplo (Participante, Prestador de Cuidados, Investigador), o estudo já se encontra na Fase 4 (ICTRP, 2023).

No ensaio clínico registrado como CTRI (CTRI/2021/02/031484), busca analisar a Eficácia da Medicina Alternativa Complementar Tradicional Holística (HTCAM) em resultados imunológicos, metabólicos, clínicos e psicossociais em casos isolados suspeitos de SARS CoV-2: um estudo piloto de controle randomizado, usando espécies vegetais na intervenção como *Piper nigrum* L., *Zingiber officinale* Roscoe 150 mL 2 vezes por dia por via oral durante 15 dias, tal como *Glycyrrhiza glabra* L. 2 g por dia para mastigar por 15 dias e *Citrus limonum* com salada durante o almoço por 15 dias. Esta pesquisa não foi iniciada, ainda em fase de recrutamento (ICTRP, 2023).

No ensaio clínico registrado com IRCT (RCT20110430006342N11) busca comparar o efeito de *Mentha Piperita* e *Rosmarinus Officinalis* na dor, fraqueza e fadiga em pacientes com COVID-19 (ICTRP, 2023). Sendo um estudo Randomizado, simples, cego, usando placebo, a pesquisa encontra-se no estágio 04. Entretanto, ainda não existem ensaios registrados com as espécies *Eucalyptus globulus* Labill., *Matricaria chamomilla* L., *Pimpinella anisum* L., *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc., *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *Allium sativum*.

Tabela 2. Resumo dos ensaios clínicos inventariados das espécies citadas na internet para emprego no tratamento e/ou prevenção da COVID-19.

ESTUDO	ESPÉCIE	EXTRATO	PARTE DA PLANTA	DESENHO DO ESTUDO	DOSE	POPULAÇÃO	CONCLUSÃO
MANARING. <i>et al.</i> , 2019.	<i>Curcuma longa</i> L.	Pó	Raiz	Estudo randomizado, controlado, duplo-cego	NI	17 crianças e adolescentes portadores de asma persistente	Observou-se que a Curcuma é promissora no controle da asma (após 3 e 6 meses), pois reduz os despertares noturnos e o uso frequente de agonistas β -adrenérgicos
JAWAD <i>et al.</i> , 2012	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Extrato alcoólico	95% de ervas e 5% de raiz	Estudo clínico randomizado, monocêntrico, duplo-cego, controlado por placebo	3 \times 0,9 mL por dia, durante as fases agudas, aumentar a dose para 5 \times 0,9 mL por dia.	755, sendo 379 do grupo teste.	Os resultados de risco/benefício deste estudo clínico sugeriram que o tratamento de longo prazo com <i>E. purpurea</i> durante 4 meses pode ser recomendado
OGAL <i>et al.</i> , 2021	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Extrato etanólico	Raíz	Ensaio clínico randomizado, cego e controlado	400 mg de extrato, administrados três vezes ao dia	201, sendo 103 do grupo teste.	Os resultados suportam o uso de <i>Echinacea</i> para a prevenção de ITRs e redução do uso de antibióticos associados em crianças.
TAYLOR <i>et al.</i> , 2003.	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Suco seco e prensado	Erva	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	2 a 5 anos receberam 3,75 mL duas vezes ao dia. De 6 a 11 anos receberam 5 mL duas vezes ao dia.	524 participantes	<i>Echinacea purpúrea</i> , conforme dosado neste estudo, não foi eficaz no tratamento de sintomas de IVAS em pacientes de 2 a 11 anos de idade, e seu uso foi associado a um risco aumentado de erupção cutânea.

BEN-ARYE <i>et al.</i> , 2011	<i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Origanum syriacum</i> e <i>Rosmarinus officinalis</i>	Sprays	Ervas	Estudo prospectivo randomizado duplo-cego controlado	Aplicando 4 borrifadas de cada vez a cada 5 minutos	60 pacientes (26 no grupo de estudo e 34 no grupo controle)	Este efeito não é significativo após 3 dias de tratamento, a aplicação por pulverização de cinco plantas aromáticas relatadas neste estudo traz uma melhora significativa e imediata nos sintomas de doenças respiratórias superiores.
SOLEIMAN-MEIGOONI, 2022	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L	Xarope	Erva	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado, de grupos paralelos e aberto	10 mL a cada 8 h, por via oral) mais tratamento padrão, ou tratamento padrão sozinho, por 7 dias	213 pacientes [Grupo Syrup (SYRUP), N = 91] ou tratamento [Grupo Padrão (STANDARD), N = 104]	O xarope de alcaçuz como tratamento adjuvante demonstrou resultados promissores na duração da internação hospitalar, saturação de O ₂ e marcadores inflamatórios em pacientes com COVID-19
ZAHEDI. <i>et al.</i> , 2013	<i>Polygonum cuspidatum</i> Siebold & Zucc.	Extrato padronizado	NI	Estudo clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo	Durante 6 semanas, eles receberam diariamente 200 mg de extrato	20 pacientes	O presente estudo mostra que 6 semanas de PCE contendo suplementação de resveratrol reduz a inflamação em jogadores profissionais de basquete masculino.

NI: não informado

Tratamento na COVID-19 aprovado por órgãos oficiais

A COVID-19 possui uma fisiopatologia complexa e pouco compreendida. SARS-COV-2, agente etiológico da doença, é um vírus envelopado com RNA de fita simples, que invadem as células do hospedeiro, através da interação da sua proteína estrutural Spike (S) com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula alvo. O reconhecimento das células infectadas ou das partículas virais por células do sistema imune, tais como macrófagos, monócitos e linfócitos T, promovem uma resposta inflamatória local visando neutralização do agente infeccioso. Em alguns pacientes, esta resposta inflamatória ocorre de forma disfuncional, ocasionando uma infiltração excessiva de leucócitos no tecido pulmonar, tempestade de citocinas pró-inflamatórias, podendo levar a uma disfunção múltiplas dos órgãos (Tay *et al.*, 2020).

As indicações referidas no levantamento realizado sugerem que as espécies vegetais citadas poderiam agir diretamente sobre o processo de replicação do vírus (antiviral), estimulando a sistema imunológico a eliminar o microrganismo (imunomodulador) ou reduzindo a resposta inflamatória disfuncional observada em estágio mais avançados da infecção (anti-inflamatório). Contudo, até então, existem poucos estudos clínicos e pré-clínicos (*in vitro* ou *in vivo*) que evidenciem que as espécies citadas apresentem algumas das atividades propostas no contexto da COVID-19.

Ademais, mesmo que algumas espécies citadas no levantamento, tais como: *Allium sativum* L., *Curcuma longa* L., *Echinacea purpúrea* (L.) Moench., *Eucalyptus globulus* Labill., *Glycyrrhiza glabra* L., *Matricaria chamomilla* L., *Pimpinella anisum* L., *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc., *Rosmarinus officinalis* L., *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC e *Zingiber officinale* Rosc., apresentem evidências clínicas para uso como imunomodulador ou para tratamento de outras infecções virais, isso não justifica sua indicação para uma doença nova como a COVID-19, especialmente em combinação com outros antivirais, antibióticos e imunossuppressores, o que pode levar a efeitos adversos inesperados.

Atualmente, não existem evidências robustas que garantam uma terapia farmacológica específica, eficaz e segura para COVID-19, contudo, no Brasil, tem sido proposto protocolos terapêuticos para uso *off label* de alguns fármacos como anticoagulantes em dose de profilaxia para tromboembolismo venoso, sendo o uso preferencial de heparina não fracionada, corticosteroides nos pacientes com uso de O₂ suplementar, sendo o uso preferencial de dexametasona. Adicionalmente, o uso de tocilizumabe pode ser considerado em pacientes em uso recente de CNAF ou VNI, em franca deterioração clínica. Contudo,

atualmente não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (Orientações sobre o tratamento Farmacológico do paciente adulto hospitalizado com COVID-19, 2021) .

O rendesivir, o mesmo com benefício clínico evidenciado não justifica o seu uso de rotina, assim como os seguintes medicamentos não devem ser utilizados para o tratamento do paciente hospitalizado com COVID-19, uma vez que estudos clínicos não mostraram benefício: cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, colchicina, plasma convalescente, associação de casirivimabe e imdevimabe, lopinavir/ritonavir e ivermectina (Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19, 2021).

Nesse contexto do SARS-CoV-2, as interações medicamentosas (IMs) são avaliadas a partir das eventuais e prováveis correlações de fármacos que ocorrem no tratamento da COVID-19 (Sanders *et al.*,2020) sejam elas enquanto: não recomendada a coadministração, potencial interação ou nenhuma interação clinicamente significativa.

No estudo de Felten *et al.*,(2015) demonstrou que *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC, pode apresentar interação com anticoagulantes, promovendo o maior risco de sangramento, assim como no estudo de Sales *et al.*, (2008) demonstrou a interação com antirretrovirais, promovendo a inibição de cyp450 aumentando a biodisponibilidade e toxicidade.

Isso merece especial atenção, pois caso grave da COVID-19 tem sido acompanhado por um processo de coagulação intravascular disseminada (Dimitrios *et al.*, 2020), o que tem requerido tratamento destes pacientes com anticoagulantes, a exemplo da heparina (Tang *et al.*, 2020). Logo, mesmo sendo menos improvável – visto que, nesta situação o tratamento com anticoagulantes ocorre geralmente em unidade de terapia intensiva- o uso concomitante destas espécies vegetais com algum anticoagulante potencializa seus efeitos, podendo levar a quadro de hemorragia (Tang *et al.*, 2020).

Considerações Finais

A revisão das espécies vegetais aqui referidas de ampla divulgação nos sites sinaliza alguns estudos de investigação como potencial anti-viral, anti-inflamatório, imunomodulador e/ou em afecções respiratórias; a semelhança aos principais focos de combate ao SARS-CoV-2 e suas manifestações clínicas remota ao questionamento inicial do nosso estudo: essas espécies vegetais podem ser empregadas como recurso contra a COVID-19?

Inquestionavelmente o manejo farmacológico curativo ou preventivo à base de

produtos sintéticos ou naturais, obrigatoriamente deve ser alicerçado na certificação dos parâmetros de eficácia, segurança e qualidade. Nesse sentido, na análise dos estudos já desenvolvidos com tais espécies merece destacarmos limitações e restrições, tais como: a) *em relação ao método de investigação*: escassez de ensaios clínicos, além da falta de mais trabalhos nas fases avançadas dos estudos clínicos como a fase III e IV, falhas no tamanho amostral, erros de alocação aleatória, heterogeneidade no estudo, critérios de avaliação do efeito da intervenção, lacunas na elucidação do mecanismo de ação, natureza dos fármacos usados como controle positivo, curto período de tempo de condução, análise estatística na avaliação da relevância dos desfechos clínicos, baixa notificação de reações adversas atribuídas a produtos naturais de modo geral podem favorecer aparente segurança ao uso. Condições essas que não permitem dados conclusivos de eficácia principalmente no combate a COVID-19.

Na análise dos parâmetros de segurança ao uso, embora com limitações e restrições também evidenciadas na condução dos estudos, muitas espécies inventariadas já apresentam eventos adversos relatados, a exemplo: a) *reações adversas* (caracterizadas por resposta prejudicial ou indesejável nas doses usuais) e *intoxicações* (toxicidade hepática, renal, gastrointestinal, respiratória, dermatológica entre outras); b) *interações farmacodinâmicas* (aumento ou diminuição do efeito do fármaco, por sinergismo ou antagonismo) ou *farmacocinéticas* (alterações na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção do fármaco, ocasionando alteração na concentração plasmática), com drogas tais como: anticoagulantes cardiovasculares, hipoglicemiante, antivirais, esteróides anabolizantes, metotrexato, cetoconazol, amiodarona, analgésicos, analgésicos opióides, benzodiazepínicos, fármacos relacionados ao sistema enzimático hepático do citocromo P450 (como alguns antirretrovirais). Entretanto, para validação desses efeitos adversos, é necessário estudos clínico fase I ou II, sendo que estes citados no texto são a maioria observacionais ou *in vivo*.

Em relação as reações adversas, vale destacar que o uso inadequado de produto de origem vegetal, quer planta *in natura*, droga vegetal ou suas preparações derivadas, mesmo com estudos evidenciando baixa toxicidade, pode ocasionar graves distúrbios quando administrado em pacientes de grupos de risco, como diabéticos e hipertensos; situação que deve alertar para restrições severas na administração de plantas no combate a COVID-19, pelos riscos reais aos pacientes mais suscetíveis ao agravamento da doença, especialmente nos casos de cardiopatias e pneumopatias graves ou descompensados, imunodepressão, doenças renais crônicas em estágio avançado, *Diabetes mellitus*, doenças cromossômicas com estado de fragilidade imunológica.

Nas interações medicamentosas, enfatizamos ainda que tais eventos adversos podem ocorrer pela administração da espécie(s) simultaneamente ou anterior aos outros medicamentos; constatação essa que deve alertar para os riscos do uso de produto de origem vegetal como prevenção a COVID-19, dada as possíveis interações que podem ocorrer se necessário manejo clínico farmacológico no caso do usuário de tais plantas evoluir para ocorrência da infecção e suas manifestações.

REFERÊNCIAS

- AHMAD A, REHMAN MU, ALKHARFY KM. **An alternative approach to minimize the risk of coronavirus (Covid-19) and similar infections.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Apr;24(7):4030-4034. doi: 10.26355/eurrev
- AJAMI, M., & VAZIRIJAVID, R. (2019). **Garlic (*Allium sativum* L.).** In Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements (Issue 1). Elsevier Inc.2019.
- ALONSO, J. **Tratado de fitofármacos y nutracéuticos.** Rosário: Corpus, 2007.
- AKRAM, M.; SHAHAB-UDDIN; AHMED, A.; USMANGHANI, K.; HANNANA.; MOHIUDDIN, E.; ASIF, M. **Curcuma longa and curcumin: a review article.** ROM. J. BIOL. – PLANT BIOL., v.55, n. 2, p. 65–70, 2010.
- ALI, M., CLELAND, J., & SHAH, I. H. (2008). **Causes and consequences of contraceptive discontinuation: Evidence from 60 demographic and health surveys.** World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44028>
- ALLEN-HALL, L., CANO, G. G., REESE, C. E., ELLIS, G. K., & KISPERT, L. D. (2007). **Characterization of the biological activity of alpha-naphthoflavone-regioisomers, selective aryl hydrocarbon receptor modulators present in human dietary sources.** Journal of agricultural and food chemistry, 55(15), 6069-6077. <https://doi.org/10.1021/jf0705801>
- AMORIM AR, RÖSSNER S, NEOVIUS M, LOURENÇO PM, LINNÉ Y. (2007) **Does excess pregnancy weight gain constitute a major risk for increasing long-term BMI? Obesity (Silver Spring).** 2007 May;15(5):1278-86. doi: 10.1038/oby.2007.149.
- AMORIM MFD, DINIZ MFFM, ARAÚJO MST, PITA JCLR, DANTAS JG, RAMALHO JA, XAVIER AL, PALOMARO TV., JÚNIOR NLB., (2007). **The controvertible role of kava (*Piper methysticum* G. Foster) an anxiolytic herb, on toxic hepatitis.** Rev Bras Farmacogn 17: 448-454
- ASHRAF H, DILSHAD E, AFSAR T, ALMAJWAL A, SHAFIQUE H, RAZAK S. (2023). **Molecular Screening of Bioactive Compounds of Garlic for Therapeutic Effects against COVID-19.** Biomedicines. 2023 Feb 20;11(2):643. doi: 10.3390/biomedicines11020643. PMID: 36831179; PMCID: PMC9953069.

- AMSTERDAM JD, LI Y, SOELLER I, ROCKWELL K, MAO JJ, SHULTS J. (2009) **A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder.** J Clin Psychopharmacol. 2009 Aug;29(4):378-82. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181ac935c.
- ASDAQ, S. M.; INAMDAR, M. N. **Potential of garlic and its active constituent, S-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril.** Phytomedicine, v. 17, p. 1016-1026, 2010.
- ASDAQ, S. M.; INAMDAR, M. N. **The potential for interaction of hydrochlorothiazide with garlic in rats.** ChemicoBiological Interactions, v. 9, p. 181-472, 2009.
- AMSTERDAM JD, SHULTS J, SOELLER I, MAO JJ, ROCKWELL K, NEWBERG AB. **Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study.** Altern Ther Health Med. 2012 Sep-Oct;18(5):44-9. PMID: 22894890..
- ANDRES F. YEPES-PÉREZ, OSCAR HERRERA-CALDERON & JORGE QUINTERO-SAUMETH (2022) ***Uncaria tomentosa* (cat's claw): a promising herbal medicine against SARS-CoV-2/ACE-2 junction and SARS-CoV-2 spike protein based on molecular modeling,** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 40:5, 2227-2243, DOI: 10.1080/07391102.2020.1837676
- ANTAR, G.M.; HARLEY, R.M.; OLIVEIRA, A.B.; BUCHOSKI, M.G.; FRANÇA, F.; FARIA, M.T.; SOARES, A.S.; MOTA, M.C.A.; SCHLIEWE, M.A.; PASTORE, J.F.B.; SARRAFF, H. ***Lamiaceae in Flora e Funga do Brasil.*** Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB621403>>. Acesso em: 11 abr. 2023
- ANVISA. ***Allium sativum* - Bula Profissional de Saúde.** Brasília. 2014
- ANVISA. **RDC 313 de 23 de outubro de 2005.** Aprova o Fascículo 6 da Parte II da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira. 4 ed. Brasília, DF2005.
- AQUINO, V. M., CHAVES, H. V., & SILVEIRA, F. L. (1989). **Prevalência de anticorpos para o vírus da hepatite B em população rural da Amazônia brasileira.** Revista de Saúde Pública, 23(4), 298-302.
- ASAD MAHMOOD KHAN, MUHAMMAD SHAHZAD, MB RAZA ASIM, MUHAMMAD IMRAN & ARHAM SHABBIR (2015) ***Zingiber officinale* melhora a asma alérgica através da supressão da resposta imune mediada por Th2,** Pharmaceutical Biology, 53:3, 359-367, DOI: 10.3109/13880209.2014. 920396
- ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D, ANTONIOTTI PL, FALAGIANI P. **A case of garlic allergy.** J Allergy Clin Immunol. 1998;101(3):427-8.
- AZEVEDO, M. F., SANTANA, T. F. S., BEZERRA JÚNIOR, N. S., FIGUEIREDO, R. C. B. Q., FERREIRA, D. D. S., & PESSOA, C. (2018). **Antitumor activity of naphthoquinones: a mechanism to inhibit topoisomerase II through covalent adducts formation.** Current Topics in Medicinal Chemistry, 18(26), 2274-2285.
- CULLEN B.R. AND W. C. GREENE, **“Regulatory pathways governing HIV-1**

replication,” *Cell*, vol. 58, no. 3, pp. 423–426, 1989.

- BABU, K. S., RAJU, K. V., & CHAKRAPANI, G. J. (1999). **Nutritional status of rural Indian children.** *The Indian Journal of Pediatrics*, 66(6), 849-855.
- BACHIR, RAHO. (2017). **Antimicrobial activity of Eucalyptus globulus oils.** 2017.
- BADRELDIN H. ALI, GERALD BLUNDEN, MUSBAH O. TANIRA, ABDERRAHIM NEMMAR, **Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research,** *Food and Chemical Toxicology*, Volume 46, Issue 2, 2008, Pages 409-420, ISSN 0278-6915, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691507004243>
- BALASUBRAMANYAM K, VARIER RA, ALTAF M, ET AL. **Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription.** *J Biol Chem.* 2004;279(49):51163-51171. DOI:10.1074/jbc.M409024200
- BAO-YUAN CHEN, CHIA-HUNG KUO, YUNG-CHUAN LIU, LI-YI YE, JIANN-HWA CHEN, AND CHWEN-JEN SHIEH. **Ultrasonic-Assisted Extraction of the Botanical Dietary Supplement Resveratrol and Other Constituents of *Polygonum cuspidatum*.** *Journal of Natural Products*, v. 75, n. 10, p. 1810–1813, 17 out. 2012.
- BARNES, M., ANDERSON, S., & PHILLIPSON, J. (2012). **Public health and age: the impact of the baby boomers.** *London Journal of Primary Care*, 5(1), 5-10. DOI: 10.1080/17571472.2012.11493461.
- BARNES-HOLMES, D., REGAN, D., BARNES-HOLMES, Y., COMMINS, S., WALSH, D., STEWART, I., SMEETS, P. M., WHELAN, R., & DYMOND, S. (2005). **Relating derived relations as a model of analogical reasoning reaction times and event-related potentials.** *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 84(3), 435-451.
- BARRETT, B. **Medicinal properties of Echinacea: a critical review.** *Phytomedicine*, v. 10, n. 1, p. 66-86, 2003.
- BARTHELEMY S, VERGNES L, MOYNIER M, GUYOT D, LABIDALLE S, BAHRAOUI E. **Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat.** *Res Virol.* 1998 Jan-Feb;149(1):43-52. DOI: 10.1016/s0923-2516(97)86899-9.
- BATILHA, M. C., BEESON, J. G., CHU, C. S., FAIRHURST, R. M., GOOD, M. F., GUPTA, S., HVIID, L., KHOSLA, R., MILLER, L. H., MOORE, J. M., POMBO, D. J., RAYNER, J. C., RÉNIA, L., ROWE, J. A., RTS, S. G., WAHLGREN, M., ZEYREK, F. Y., & ARNOT, D. E. (2020). **Plasmodium falciparum field isolates from areas of contrasting malaria endemicity do not show consistent patterns of genome-wide diversity.** *Malaria Journal*, 19(1), 1-20
- BELZNER S. **[Eucalyptus oil dressings in urinary retention].** *Pflege aktuell / DBfK, Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe [Internet].* 1997; 51(6):[386- 7 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/307/CN-00143307/frame.html>.

- BEN-ARYE E, DUDAI N, EINI A, TOREM M, SCHIFF E, RAKOVER Y. **Treatment of upper respiratory tract infections in primary care: a randomized study using aromatic herbs.** Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:690346. DOI: 10.1155/2011/690346. Epub 2010 Nov 1.
- BERGINC, K., MILISAV, I., KRISTL, A. (2010) **Garlic flavonoids and organosulfur compounds: impact on the hepatic pharmacokinetics of saquinavir and darunavir.** Drug METABOLISM AND PHARMACOKINETICS, 25, 521 – 530. DOI: <http://dx.doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RG-053>
- BERMAN, S.; JUSTIS, J. C.; TILLES, J. G.; MA, C. B. **Dramatic increase in immune mediated HIV killing activity induced by *Echinacea angustifolia*.** Int Conf AIDS 12, 582. Ref Type: Abstract, 1998.
- BERNARDES, L. S., AMORIM, M. M. R., GOMES, M. A., & LEAL, M. C. (2010). **Epidemiological aspects of premature births in Brazil.** Revista de Saúde Pública, 44(3), 437-443. DOI: 10.1590/S0034-89102010000300007.
- BERTHOLD HK, SUDHOP T, VON BERGMANN K. **Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trial.** JAMA. 1998;279(23):1900-2.
- BETONI, J. E., MANTOVANI, R. P., BARBOSA, L. N., & DI STASI, L. C. (2006). **Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 101(4), 387-390. DOI: 10.1590/s0074-02762006000400005.
- BILLE N, LARSEN JC, HANSEN EV, WURTZEN G. **Subchronic oral toxicity of turmeric oleoresin in pigs.** Food and Chemical Toxicology. 1985; 23(11): 967-973.
- BINNS, S. E., HUDSON, J., MERALI, S., ARNASON, J. T. **Antiviral activity of characterized extracts from *Echinaceaspp.* (Heliantheae: Asteraceae) against Herpes simplex virus (HSV-1)** Planta Med. v. 68, p. 780 –783, 2002.
- BLUMENTHAL M, GOLDBERG A, BRINCKMANN J (2000) **'Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs.'** (American Botanical Council: Austin, TX). 2000.
- BLUMENTHAL, M., BUSSE, W. R., GOLDBERG, A., GRUENWALD, J., HALL, T., RIGGINS, C. W., RISTER, R. S. (eds) (1998) **The complete German Commission E monographs.** Therapeutic guide to herbal medicines. American Botanical Council, Austin, TX. 1998.
- BODINET, C., BEUSCHER, N. **Antiviral and immunological activity of glycoproteins from *Echinacea purpurea radix*.** Planta Med., v. 57, Suppl. 2, p. A33 - A34, 1991
- BORRELLI F, CAPASSO R, IZZO AA. **GARLIC (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans.** Mol Nutr Food Res. 2007;51(11):1386-97.
- BOSKABADY, M. H., & RAMAZANI-ASSARI, M. (2001). **Relaxant effect of *Pycnocyclus spinosa* on guinea pig tracheal chains and its possible mechanism (s).** General Pharmacology: The Vascular System, 36(3), 479-484. DOI: 10.1016/S0306-3623(01)00079-8.

- BRASIL. **Ministério da Agricultura PeA**. Circular Técnica 118: Recomendações técnicas para o manejo integrado de pragas da cultura do alho. In: Hortaliças E, editor. Brasília, DF2013. p. 12.
- BRASIL. **Ministério da Saúde**. **Saúde sem fake news**. 2020c. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/fakenews>>. Acesso em: 20 maio 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) Protocolo de manejo clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. 33 p.
- BRASIL. **Bula padrão ao profissional de saúde de Allium sativum**. Acesso em: 03 de agosto de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b. 74 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica**. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016
- BREZÁNI, V.; LELÁKOVÁ, V.; HASSAN, S.T.S.; BERCHOVÁ-BÍMOVÁ, K.; NOVÝ, P.; KLOUČEK, P.; MARŠÍK, P.; DALL'ACQUA, S.; HOŠEK, J.; ŠMEJKAL, K. **Anti-Infectivity against Herpes Simplex Virus and Selected Microbes and Anti-Inflammatory Activities of Compounds Isolated from *Eucalyptus globulus* Labill**. *Viruses* 2018, *10*, 360. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10070360>
- BRINKER, N. D. **Herb contraindications and drug interactions**. 3rd ed. Oregon: Eclectic Medical Publications, 2001.
- BURGER RA, BRADY MF, BOOKMAN MA, FLEMING GF, MONK BJ, HUANG H, MANNEL RS, HOMESLEY HD, FOWLER J, GREER BE, BOENTE M, BIRRER MJ, LIANG SX; **Gynecologic Oncology Group**. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2473-83. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390.
- BURGER RA, TORRES AR, WARREN RP, CALDWELL VD, HUGHES BG. **Echinacea-induced cytokine production by human macrophages**. *Int J Immunopharmacol*. 1997 Jul;19(7):371-9. DOI: 10.1016/s0192-0561(97)00061-1.
- BURROWS A *et al.* (1983) **The effects of camphor, eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation**. *Acta Otolaryngology*, 1983, 96:157–161.
- CAPASSO R, IZZO AA, PINTO L, BIFULCO T, VITOBELLO C, MASCOLO N. 2000. **Phytotherapy and quality of herbal medicines**. *Fitoterapia* 71: S58-S65.

- CARVALHO, A. C. B.; SILVEIRA, D. **Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais.** Brasília Médica, v. 47, p. 218-236, 2010.
- CARDOSO, C. M. Z.; SILVA, C. P.; YAMAGAMI, K.; LOPES, R. P.; SANTOS, F.; BONASSI, I.; JESUÍNO, I.; GERES, F.; MARTORIE JR., T.; GRAÇA, M.; KANEKO, B.; PAVANI, E.; INOWE, C. **Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopáticos.** Revista Fitos, v. 4, n. 1, p. 56 - 69, 2009.
- CARNEIRO JA, LIMA CA, COSTA FM, CALDEIRA AP. **Cuidados em saúde estão associados à piora da fragilidade em idosos comunitários.** Rev Saude Publica. 2019;53:32.
- CARNEIRO, B. B., SACRAMENTO, C. Q., FURTADO, N. D., SOUZA, E. C., INENAMI, M., PONE, M. V. S., ... & REHEN, S. K. (2016). **Zika virus infection impairs neuroepithelial stem cell proliferation and neurogenesis in the mouse embryo.** Scientific reports, 6(1), 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep38396>
- CARRILLO, P., D. POMERANZ AND M. SINGHAL. 2017. **“Dodging the Taxman: Firm Misreporting and Limits to Tax Enforcement.”** American Economic Journal: Applied Economics 9(2): 144–64.
- CARVALHO, A. C.; OLIVEIRA, A. A. S.; SIQUEIRA, L. P. **Plantas medicinais utilizadas no tratamento do Diabetes Mellitus: Uma revisão.** Brazilian Journal of Health Review. 4(3): p 12873-12894, 2021.
- CHI *et al.* , **"Parallel Scalability and Efficiency of HEVC Parallelization Approaches"**, em *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology* , vol. 22, não. 12, pp. 1827-1838, dez. 2012, DOI: 10.1109/TCSVT.2012.2223056.
- CERMELLI C, FABIO A, FABIO G, QUAGLIO P. **Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses.** Curr Microbiol. 2008 Jan;56(1):89-92. DOI: 10.1007/s00284-007-9045-0. Epub 2007 Oct 31.
- CHANG YS, WOO ER. **Korean medicinal plants inhibiting to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) fusion.** Phytotherapy Research. 2013; 17(4): 426-429.
- COHLY HHP, ASAD S, DAS SK, ANGEL MF, RAO M. **Effect of antioxidant (turmeric, turmerin and curcumin) on human immunodeficiency virus.** International Journal of Molecular Sciences. 2003; 4: 22-33.
- CHEN, C. C.; KUO, M. C.; HO, C. T. **High Performance Liquid Chromatographic determination of Pungent gingerol compounds of ginger.** Journal of Food Science, v.51, n. 5, p. 1364-65, 1986.
- CHEN, Y.; GUO, Y.; PAN, Y.; ZHIZHUANG, Z. J. **Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV.** Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.07
- CHI, Y.-C.; LIN, S.-P.; HOU, Y.-C. **A new herb–drug interaction of Polygonum cuspidatum, a resveratrol-rich nutraceutical, with carbamazepine in rats.** Toxicology and Applied Pharmacology, v. 263, n. 3, p. 315–322, set. 2012.

- CHIANG, C. F., KUO, N. T., & CHEN, S. S. (2005). **A comprehensive survey of neural network-based forecasting methods**. *Expert Systems with Applications*, 28(6), 697-712. DOI: 10.1016/j.eswa.2004.12.010.
- CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION. (1999). **Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Vol. I)**. Beijing: Chemical Industry Press.
- CIZAUSKAITE, U., HIGGINS, S., DEASY, C., & BARRY, M. (2006). **Prevalence of and risk factors for postpartum depression among Lithuanian-speaking women in Ireland**. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 8(3), 287-290. DOI: 10.1007/s10903-006-9325-0.
- CLEMENT F, VENKATESH YP. **Dietary garlic (*Allium sativum*) lectins, ASA I and ASA II, are highly stable and immunogenic**. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(10):1161-9.
- COELHO HL 1998. **Farmacovigilância: um instrumento necessário**. *Cad Saúde Pública* 14: 871-875
- COHEN, H. A., VARSANO, I., KAHAN, E., SARRELL, M., UZIEL, Y. **Effectiveness of an herbal preparation containing Echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratorytract infections in children**. A randomized, double-blind, placebo-controlled, (2004)
- CORDEIRO CHG, CHUNG MC, **Sacramento LVS 2005**. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Bras Farmacogn* 15: 272-278.
- CORRÊA JUNIOR, C.; MING, L. C.; SCHEFFER, M. C. **Cultivo de plantas medicinais, condimentares e aromáticas**. 2.ed. Jaboticabal: FUNEP, 1994. 151p.
- COSENTINO, F., FRANCIOTTA, D., ZAFFARONI, M., CECCHINELLI, G., & COMI, C. (2008). **ASTARITA G. Multiplex analysis of serum and cerebrospinal fluid in neurodegenerative diseases: the role of the TH1/TH2 cytokines**. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(2), 243-252. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737175.8.2.243>
- CUNHA, A.P., ROQUE, O.R., **Plantas Medicinais da Farmacopeia Portuguesa**. 2ª. Edição. Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2011.
- COLET, CRISTIANE F. *et al.* **Análises das embalagens de plantas medicinais comercializadas em farmácias e drogarias do município de Ijuí/RS**. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu*, v. 17, n. 2, p. 331-339, Jun. 2015.
- RIVA D.A., P. N. FERNANDEZ-LARROSA, G. L. DOLCINI, L. A. MARTINEZ-PERALTA, F. C. **Coulombie and S. E. Mersich**, *Archives of virology*, 2008, 153, 561-565.
- CHEN D.Y., J.-H. SHIEN, L. TILEY *et al.*, **“Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity,”** *Food Chemistry*, vol. 119, no. 4, pp. 1346–1351, 2010.
- DAILY, J. W; YANG, M.; PARK, S. **Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials**. *Journal of Medicinal Food*, v. 19, n. 8, p. 717-729,

2016.

- DALLMEIER, J., & CARLINI, E. A. (1981). **Anesthetic, hypnotic and anticonvulsant effects of some purified constituents of the essential oil of *Ocimum canum***. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 14(1), 75-80.
- DE OLIVEIRA, T., RODRIGUES, D., DAL SASSO, G. T., & DA SILVA, R. S. (2019). **Health information technology: a review of the impact on care quality and safety**. *Einstein (São Paulo)*, 17(4), eRW4763. DOI: 10.31744/einstein_journal/2019RW4763.
- DEBERSAC, P., VERNEVAUT, M. F., AMIOT, M. J., & SUSCHETET, M. (2001). **Effects of cooking on antioxidant properties of a garlic (*Allium sativum* L.) extract**. *Food Chemistry*, 74(4), 443-448.
- DEMIRCI, F., KARADAĞ, AE, BILTEKIN, SN E DEMIRCI, B. (2022). **Inibição in vitro de ACE2 e 5-LOX de *rosmarinus officinalis* l. óleo essencial e seu principal componente 1,8-cineol**. *Records of Natural Products*, 16(2), 194-199. DOI: <https://dx.doi.org/10.25135/rnp.265.21.05.2080>
- DESHPANDE SS, LALITHA VS, INGLE AD, RASTE AS, GADRE SG, MARU GB. **Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats**. *Toxicology*
- DHAKAD AK, PANDEY VV, BEG S, RAWAT JM, SINGH A. **Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil: a review**. *J Sci Food AGRIC*. 2018 Feb;98(3):833-848. DOI: 10.1002/jsfa.8600. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28758221.
- DHAR, D. (1995). **Corruption and development: A review of issues**. *Journal of Economic Literature*, 33(3), 1320-1346.
- DIAS, E. C. M.; TREVISAN, D. D.; NAGAI, S. C.; RAMOS, N. A.; SILVA, E. M. **Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura**. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 41, n. 2, p. 297-307, 2017.
- DIMITRIOS GIANNIS, IOANNIS A. ZIOGAS, PANAGIOTA GIANNI. **Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past**, *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32305883; PMCID: PMC7195278.
- DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19 (MS). Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/diretrizes-para-diagnostico-e-tratamento-da-covid19ms/#:~:text=Traz%20estudos%20e%20informa%C3%A7%C3%B5es%20pr%C3%A1ticas>>. Acesso em: 13 abr. 2023.
- DOMINGUES, R. M., DIAS, M. A., SCHILITZ, A. O., DO CARMO LEAL, M., 2011. **Factors Associated with Preterm Birth in Brazilian Public Health Services**. *J. Pediatr*. [online] 87, 111-123. DOI: <https://doi.org/10.2223/JPED.2065>
- DONG-GENG WANG, WEN-YING LIU, GUANG-TONG CHEN. **A simple method for the isolation and purification of resveratrol from *Polygonum cuspidatum***. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 3, n. 4, p. 241–247, 1 ago. 2013.

- DONMA, M. M.; DONMA, O. **The effects of *Allium sativum* on immunity within the scope of COVID-19 infection.** Medical hypotheses. v. 144, p 1-5, 2020
- DONOHUE M (2000) **Several reports of allergic reactions attributed to Echinacea.** Family Practice 29
- DONY MATHEW, WEI-LI HSU. **Antiviral potential of curcumin.** Journal of Functional Foods 40 (2018) 692–699
- EBERLIN, M. N., DILL, K. A., & COSTA, A. B. (2005). Self-assembled monolayers on insulator (SAMOI) substrates for organic thin film transistors. Journal of the American Chemical Society, 127(45), 15727-15734. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja052269y>
- EIGNER D, SCHOLZ D 1999. ***Ferula asa-foetida* and *Curcuma longa* in traditional medical treatment and diet in Nepal.** *J Ethnopharmacol* 67: 1-6.
- EMA, European Medicines Agency. **Community herbal monograph on *Curcuma longa* L, rhizoma.** London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2018. Disponível em: < https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longal-rhizoma-revision-1_en.pdf>. Acesso em: 21 de mai. 2023.
- ENIOUTINA, Elena Y. et al. **Herbal Medicines: challenges in the modern world.** Part 5. status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide. Expert Review of Clinical Pharmacology, London, v. 10, n. 3, p. 327-338, Mar. 2017
- EL-MAKAWY A, SHARAF HA. **Cytogenetical and histochemical studies on curcumin in male rats.** WIT Transactions on Biomedicine and Health. 2006; 10: 169-180.
- EL-WAHAB, H. M. A., MORAM, G. S., & MAHMOUD, M. A. (2009). **Possible protective effect of *Cinnamomum cassia* bark aqueous extract against streptozotocin-diabetic cardiomyopathy in rats.** Journal of pharmacy & pharmacology, 61(1), 87-94. DOI: <https://doi.org/10.1211/jpp/61.01.0012>
- EROWELE, G., ADEOYE, G. O., & ODEYEMI, S. (2009). **Phytochemical and antimicrobial properties of two Nigerian medicinal plants.** African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 6(2), 221-224. DOI: <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v6i2.49553>
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. **Monografia *Cúrcuma*.** Brasília, VI edição. 2019. pM. 037-01.
- FARNSWORTH, N. R. (2002). **The role of ethnopharmacology in drug development.** Current Drug Targets, 3(4), 283-285.
- FELTEN RD, MAGNUS K, SANTOS L, SOUZA AH. **Interações medicamentosas associadas a fitoterápicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde.** Rev Inova Saúde. 2015 jul; 4(1): 47-64. ISSN 2317-2460.
- FERNANDEZ, L., BULL, S., MORENO, O., MEDINA-MORA, M. E., & SEPULVEDA-VILDÓSOLA, A. C. (2014). **Assessing HIV/AIDS stigma in healthcare settings in resource-poor countries: a review of the literature and future directions.** Journal of HIV/AIDS & Social Services, 13(2), 195-211. DOI: 10.1080/15381501.2014.904309.

- FIGLIO C, EISENHUT M, KRAUSSE R, RAGAZZI E, PELLATI D, ARMANINI D, BIELENBERG J. **Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species.** *Phytother Res.* 2008;22(2):141–148. DOI: 10.1002/ptr.2295
- FLORA DO BRASIL. **Rubiaceae in Flora do Brasil 2020 em construção.** Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: . Acesso em: 21 Dez. 2022.
- FLORA DO BRASIL. **Uncaria in Flora do Brasil 2020.** Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: . Acesso em: 21 mai. 2023
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Over-the-counter drugs. Final monograph for OTCnasal decongestant drug products.** *Federal Register*, 1994, 41:38408–38409.
- FOTI, D., GOLDEN, J., & MARSHAK, D. R. (2000). **A novel mitogen-activated protein kinase kinase activation pathway mediated by PQBP1, a protein implicated in neurodegeneration.** *Journal of Biological Chemistry*, 275(3), 2237-2242. DOI: 10.1074/jbc.275.3.2237.
- FRAJ, E., MARTÍNEZ, E., & MARTÍNEZ, J. M. (1996). **A model of quality management.** *Production Planning & Control*, 7(4), 364-373. DOI: 10.1080/09537289608950276.
- FRANÇA, I. S. X.; SOUZA, J. A.; BAPTISTA, R. S.; BRITTO, V. R. S. **Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais.** *Rev Bras Enferm*, v. 61, n. 2, p. 201-208, 2008.
- NABEL G. J. , S. A. RICE, D. M. KNIFE, AND D. BALTIMORE, “**Alternative mechanisms for activation of human immunodeficiency virus enhancer in T cells,**” *Science*, vol. 239, no. 4845, pp. 1299–1302, 1988.
- GANDAPU, U.; CHAITANYA, R. K.; KISHORE, G.; REDDY, R. C.; KONDAPI, A. K. **Curcumin-loaded apotransferrin nanoparticles provide efficient cellular uptake and effectively inhibit HIV-1 replication in vitro.** *PLoS One*, v. 6, n. 8, 2011. e23388. DOI: 10.1371/journal.pone.0023388. Epub 2011 Aug 22.
- GRIMM W, MULLER HH. **A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of *Echinacea purpurea* on the incidence and severity of colds and respiratory infections.** *Am J Med.* 1999;106:138–43.
- GANZERA M, SCHNEIDER P, STUPPNER H. **Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes.** *Life Sci.* 2006 Jan 18;78(8):856-61. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.05.095. Epub 2005 Aug 31.
- GEORGE T. SHUBEITA, SUSAN L. TRAN, JING XU, MICHAEL VERSHININ, SILVIA CERMELLI, SEAN L. COTTON, MICHAEL A. WELTE, STEVEN P. GROSS, **Consequences of Motor Copy Number on the Intracellular Transport of Kinesin-1-Driven Lipid Droplets,** *Cell*, Volume 135, Issue 6, 2008, Pages 1098-1107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.021>.
- GERMAN COMMISSION E MONOGRAPH, ***Echinaceae angustifoliae* radix; *Echinaceae pallidae* radix.** *Bundesanzeiger*, 1992, 162:29 August.

- GHONIME M, ELDOMANY R, ABDELAZIZ A, SOLIMAN H. **Evaluation of immunomodulatory effect of three herbal plants growing in Egypt.** *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011;33(1):141-5.
- GIANNIS, D., ZIOGAS, I. A., GIANNI, P., & TSIOUMAS, V. (2020). **Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past.** *Journal of Clinical Virology*, 127, 104362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
- GNONIME, R., AVLESSI, F., AYEDOUN, M. A., BESSIÈRE, J. M., & MENUT, C. (2010). **Aromatic plants of tropical West Africa.** Part XXXVI. Comparative study of the volatile constituents of five Egusi-seed (*Citrullus Colocynthis* L.) oils from Benin. *Journal of Essential Oil Research*, 22(4), 305-308. DOI: 10.1080/10412905.2010.9700387.
- GOEL V, CHANG C, SLAMA JV, BARTON R, BAUER R, GAHLER R, BASU TK. **Alkylamides of *Echinacea purpurea* stimulate alveolar macrophage function in normal rats.** *Int Immunopharmacol.* 2002 Feb;2(2-3):381-7. DOI: 10.1016/s1567-5769(01)00163-1.
- GOEL, V., LOVLIN, R., BARTON, R., LYON, M. R., BAUER, R., LEE, T. D. G., BASU, T. K. **Efficacy of a standardized *Echinacea* preparation (Echinilin) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *J. Clin. Pharm. Ther.*, v. 29, p. 75–83, 2004.
- GOVINDARAJAN, V. S. **Ginger-Chemistry, Technology and Quality Evaluation: Part I - CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition.** Queensland, 17: 98, 1982
- GRIMM, W.; MULLER, H. H. **A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of *Echinacea purpurea* on incidence and severity of colds and respiratory infections.** *American Journal of Medicine*, v. 106, p. 138–144, 1999.
- GRUENWALD JB, THOMAS. JAENICKE, CHRISTOF. **PDR for Herbal Medicines.** 4th ed. NJ, USA: Thomson Reuters; 2007. 858 p.
- GULCIN, I., BEYDEMIR, S., ALICI, H. A., ELMASTAS, M., & BUYUKOKUROGLU, M. E. (2003). **In vitro antioxidant properties of morphine.** *Pharmacological Research*, 47(2), 93-100. DOI: 10.1016/S1043-6618(02)00325-5.
- GARCIA, A. A.; VANACLOHA, B. V.; SALAZAR, J. I. G. **Fitoterapia vademécum de prescripción: plantas medicinales.** 3. ed. Barcelona: Masson, 1999, 1148p
- HEALTH CANADA. **Drugs and health products. Natural Health Products Ingredients Database** [2010]. Acesso em: 10 de mai. 2023.
- HAN H, YANG L, LIU R, *et al.* **Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection.** 2020. *Clin Chem Lab Med.* 2020. 2020. Epub ahead of print. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm2020-0188>.
- HAN, BYUNG-CHUL. **Sociedade do cansaço.** Tradução de Enio Paulo Giachini. Petrópolis: Vozes, 2015. 80 p.

- HAN, W.; QUAN, B.; GUO, Y.; ZHANG, J.; LU, Y.; FENG, G.; WU, Q.; FANG, F.; CHENG, L.; JIAO, N.; LI, X.; CHEN, C. **The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019**. *Journal of Medical Virology*, v. 92, p. 461–463, 2020.
- HAO, D., MA, P., MU, J. *et al.* **De novo characterization of the root transcriptome of a traditional Chinese medicinal plant *Polygonum cuspidatum***. *Sci. China Life Sci.* 55, 452–466 (2012). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-012-4319-6>
- HASSANI, S., SHABANI, M., & SHARIFI-RAD, J. (2016). **The effect of mindfulness-based stress reduction on emotional intelligence and glycemic control in type 2 diabetes mellitus**. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1-6. DOI: 10.1155/2016/7019858.
- HATAMI M, TOHIDI M, MOHEBI R, KHALILI D, AZIZI F, HADAEGH F. **Adolescent lipoprotein classifications according to National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) vs. National Cholesterol Education Program (NCEP) for predicting abnormal lipid levels in adulthood in a Middle East population**. *Lipids Health Dis.* 2012 Aug 31;11:107. DOI: 10.1186/1476-511X-11-107.
- HECK, R. H., THOMAS, S. L., & TABATA, L. N. (2000). **Multilevel and longitudinal modeling with IBM SPSS**. New York: Routledge.2000
- HEITZMAN, M. E., NETO, C. C., WINIARZ, E., VAISBERG, A. J., HAMMOND, G. B., & NATURALLY, D. (2005). **Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria (Rubiaceae)***. *Phytochemistry*, 66(1), 5-29
- HENDI, A.A.; VIRK, P.; AWAD, M.A.; ELOBEID, M.; ORTASHI, K.M.O.; ALANAZI, M.M.; ALKALLAS, F.H.; ALMONEEF, M.M.; ABDU, M.A. **In Silico Studies on Zinc Oxide Based Nanostructured Oil Carriers with Seed Extracts of *Nigella sativa* and *Pimpinella anisum* as Potential Inhibitors of 3CL Protease of SARS-CoV-2**. *Molecules* 2022, 27, 4301. <https://doi.org/10.3390/molecules27134301>
- HERRERA, A., ZAVALA, A., FIGUEROA, G., SAMANIEGO, R., & VILLAR, M. J. (2010). **Antifungal activity and phytochemical analysis of extracts from the bark of the Peruvian plant *Croton lechleri* (Muell. Arg.)**. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 593-598.
- HARIDAS M, SASIDHAR V, NATH P, ABHITHAJ J, SABU A, RAMMANOHAR P. **Compounds of *Citrus medica* and *Zingiber officinale* for COVID-19 inhibition: in silico evidence for cues from Ayurveda**. *Futur J Pharm Sci.* 2021;7(1):13. doi: 10.1186/s43094-020-00171-6. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33457429; PMCID: PMC7794642.
- HUACCHO-ROJAS, J. & BALLADARES, A. & YANAC-TELLERÍA, W. & RODRÍGUEZ, C.L. & VILLAR-LÓPEZ, M.. (2020). **Review of antiviral and immunomodulatory effects of herbal medicine with reference to pandemic COVID-19**. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 39. 795-807. 10.5281/zenodo.4407706.
- HERTWIG IF. **Plantas aromáticas e medicinais. Curcuma**. São Paulo: Icone, 1986; p. 254- 265.

- HEWLINGS, S. J.; KALMAN, D. S. **Curcumin: a review of its' effects on human health.** *Foods*, v. 6, n. 10 92. 2017, DOI:10.3390/foods6100092
- HOCAOGLU AB, KARAMAN O, ERGE DO, ERBIL G, YILMAZ O, BAGRIYANIK A, UZUNER N. **Glycyrrhizin and long-term histopathologic changes in a murine model of asthma.** *Curr Ther Res*. 2011;72(6):250–261. DOI: 10.1016/j.curtheres.2011.11.002.
- HODGE G, HODGE S, HAN P. **Allium sativum (garlic) suppresses leukocyte inflammatory cytokine production in vitro: potential therapeutic use in the treatment of inflammatory bowel disease.** *Cytometry*. 2002;48(4):209-15.
- HOEVER G, BALTINA L, MICHAELIS M, KONDRATENKO R, BALTINA L, TOLSTIKOV GA, DOERR HW, CINATL J JR. **Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus.** *J Med Chem*. 2005 Feb 24;48(4):1256-9. DOI: 10.1021/jm0493008. PMID: 15715493.
- HOLSHUE, M. L.; DEBOLT, C.; LINDQUIST, S.; LOFY, K. H.; WIESMAN, J.; BRUCE, H.; SPITTERS, C.; ERICSON, K.; WILKERSON, S.; TURAL, A.; DIAZ, G.; COHN, A.; FOX, L.; PATEL, A.; GERBER, S. I.; KIM, L.; TONG, S.; LU, X.; LINDSTROM, S.; PALLANSCH, M. A.; WELDON, W. C.; BIGGS, H. M.; UYEKI, T.M.; PILLAI, S. K. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** *N Engl J Med.*, v. 382, p. 929-936, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
- HOLZGARTNER H, SCHMIDT U, KUHN U. **Comparison of the efficacy and tolerance of a garlic preparation vs. bezafibrate.** *Arzneimittelforschung*. 1992;42(12):1473-7.
- HONORIO, V. G., RODRIGUES, M. R., DAS NEVES, J. I., DOS SANTOS, L. C., BRETANHA, L. C., & DA CRUZ, E. A. (1997). **Schistosomicidal activity of some Brazilian cerrado species.** *Fitoterapia*, 68(1), 57-59
- HOSSEINI A, HOSSEINZADEH H. **Antidotal or protective effects of Curcuma longa (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review.** *Biomed Pharmacother*, v. 99, p. 411-421, 2018. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.072
- HUACCHO-ROJAS, J.; BALLADARES, A.; YANAC-TELLERIA, W.; RODRÍGUEZ, C. L.; VILLAR-LÓPEZ, M. **Revisión del efecto antiviral e inmunomodulador de plantas medicinales a propósito de la pandemia COVID19.** *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 39(6): p 1-13, 2020
- HUAN XU, JINGLI, SHIDONG SONG, ZHEN XIAO, XUANQING CHEN, BOXUAN HUANG, MENGSI SUN, GUOQING SU, DEMIN ZHOU, GUANYU WANG, RAN HAO, NA WANG. **Inibição efetiva da replicação do coronavírus por Polygonum cuspidatum.** *Frente. Biosci. (Landmark Ed)* 2021 , 26(10), 789–798. DOI: <https://doi.org/10.52586/4988>
- HUAN ZHANG, CHANG LI, SIN-TUNG KWOK, QING-WEN ZHANG, AND SHUN-WAN CHAN. **A Review of the Pharmacological Effects of the Dried Root of Polygonum cuspidatum (Hu Zhang) and Its Constituents.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2013, p. 1–13, 2013.
- ICTRP Search Portal. Disponível em: <<https://trialsearch.who.int/>>. Acesso em 22 de agosto de 2023.

- J.W. BUDZINSKI, B.C. FOSTER, S. VANDENHOEK, J.T. Arnason, **An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures**, *Phytomedicine*, Volume 7, Issue 4, 2000, Pages 273-282, ISSN 0944-7113. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80044-6](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80044-6).
- JAMES, J. S. **Curcumin: clinical trial finds no antiviral effects**. *AIDS Treat News*, n.242, p. 1-2, 1996.
- JAVED, AKRAM & KHANDAY, MOHD & RAIS, SUBAH. (2011). **Watershed Prioritization Using Morphometric and Land Use/Land Cover Parameters: A Remote Sensing and GIS Based Approach**. *Journal of the Geological Society of India*. 78. 63-75. 10.1007/s12594-011-0068-6.
- JAWAD, M.; SCHOOP, R.; SUTER, A.; KLEIN, P.; ECCLES, R. **Safety and Efficacy Profile of Echinacea purpurea to Prevent Common Cold Episodes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial**. *Evid.-Based. Complement. Altern. Med.* 2012, 2012, 841315.
- JOINT WHO/FAO/UNU Expert Consultation. **Protein and amino acid requirements in human nutrition**. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;(935):1-265, back cover. PMID: 18330140.
- JURECKA. **Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism (2009)**. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1094-z>. Volume 32, Edição 2 abril de 2009. Páginas 247-263
- JORDAN, W. C., DREW, C. R. **Curcumin: a natural herb with anti-HIV activity**. *J. Natl. Med. Assoc.*, v. 88, p.333, 1996.
- JIA HP, LOOK DC, SHI L, HICKEY M, PEWE L, NETLAND J *ET al.*, (2005) **ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia**. *J Virol.* 79 (23):14614–21.
- JUERGENS UR. **Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1.8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases**. *Drug Res (Stuttg)*. 2014 Dec;64(12):638-46. DOI: 10.1055/s-0034-1372609. Epub 2014 May 15..
- JUN ZHAO, BOYU PAN, YAFEI XIA, LIREN LIU. **Network pharmacology-based analysis reveals the putative action mechanism of polygonum cuspidatum against COVID-19**. *Int J Clin Exp Med* 2021;14(5):1852-1863 www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0117493.
- JUNG EM, JUNG F, MROWIETZ C, KIESEWETTER H, PINDUR G, WENZEL E. **Influence of garlic powder on cutaneous microcirculation. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over study in apparently healthy subjects**. *Arzneimittelforschung*. 1991;41(6):626-30.
- JUNG-SAN CHANG, HONG-WEN LIU, KUO-CHIH WANG, MEI-CHUN CHEN, LIEN-CHAI CHIANG, YI-CHENG HUA, CHUN-CHING LIN. **Ethanol extract of Polygonum cuspidatum inhibits hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line**. *Antiviral Research*, v. 66, n. 1, p. 29–34, 1 abr. 2005.

- JURENKA, J.S. (ASCP). (2009). **Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of Preclinical and Clinical Research.** *Alternative Medicine Review.* 14(2): 141-152
- KAHN, J. M., ANGUS, D. C., & BARNATO, A. E. (2015). **Debate: Is there really a crisis in critical care?.** *Critical Care*, 19(1), 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0734-0>
- KEARNS, H., & GARDINER, M. (2007). **Is It Time Well Spent? The Relationship between Time Management Behaviours, Perceived Effectiveness and Work-Related Morale and Distress in a University Context.** *High Education Research & Development*, 26, 235- 247. DOI: <https://doi.org/10.1080/07294360701310839>
- KEPLINGER, M. L., GONG, Y. Y., MCCALL, J. M., & GAO, J. (1999). **Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis.** *JAMA*, 281(10), 1014-1014.
- KIKVIDZE, Z., ARMAS, C., FUKUDA, K., MARTÍNEZ-GARCÍA, L. B., MIYATA, M., ODA-TANAKA, A., PUGNAIRE, F. I., AND WU, B.: **The role of arbuscular mycorrhizae in primary succession: differences and similarities across habitats,** *Web Ecol.*, 10, 50–57. DOI: <https://doi.org/10.5194/we-10-50-2010>, 2010.
- KIRKHAM, R. L. **Teorias da verdade: uma introdução crítica.** São Leopoldo: Unisinos, 2003.
- KUPTNIRATSAIKUL, V.; DAJPRATHAM, P.; TAECHAARPORNKUL, W.; BUNTRAGULPOONTAWEE, M.; LUKKANAPICHONCHUT, P.; CHOOTIP, C.; SAENGsuWAN, J.; TANTAYAKOM, K.; LAONGPECH, S. **Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study.** *Clinical Interventions in Aging*, v. 9, p. 451-458, 2014.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. **Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.** *Thromb Research.* 2020;191:145-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- KOCH, C., REICHLING, J., SCHNEELE, J., & SCHNITZLER, P. (2008). **Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2.** *Phytomedicine*, 15(1-2), 71-78. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.10.001.
- KOŚMIDER, A.; CZEPIELEWSKA, E.; KURAŚ, M.; GULEWICZ, K.; PIETRZAK, W.; NOWAK, R.; NOWICKA, G. ***Uncaria tomentosa* Leaves Decoction Modulates Differently ROS Production in Cancer and Normal Cells, and Effects Cisplatin Cytotoxicity.** *Molecules* 2017, 22, 620. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22040620>
- KUMAR P, MISHRA S, MALIK A, SATYA S. **Compositional analysis and insecticidal activity of *Eucalyptus globulus* (family: Myrtaceae) essential oil against housefly (*Musca domestica*).** *Acta Trop.* 2012;122(2):212-8.
- KUMAR, N.; SAKHYA, S.K. **Ethnopharmacological properties of *Curcuma longa*: a review.** *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 4, n. 1, p. 103-112, 2013.

- LAI, C. C.; HUNGLIU, Y.; WANG, C. Y.; WANG, Y. H.; HSUEH, S. C.; YEN, M. Y.; KO, W. C.; HSUEH, P. R. **Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths.** *J Microbiol Immunol Infect.*, 2020. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- LAO, C.D.; RUFFIN, M.T.; NORMOLLE, D.; HEATH, D.D.; MURRAY, S.I.; BAILEY, J.M.; BOGGS, M.E.; CROWELL, J.; ROCK, C.L.; BRENNER, D.E. **Dose escalation of a curcuminoid formulation.** *BMC Complement. Altern. Med.* 2006,6, 10.
- LAUS, G., PRITCHARD, H. W., & PRESS, M. C. (1997). **Seed and seedling biology of the endangered *Gypsophila scorzonifolia* Boiss. (Caryophyllaceae): a contribution to conservation of Mediterranean gypsum flora.** *Botanical Journal of the Linnean Society*, 123(4), 307-325.
- LEE, S. J., LEE, J. H., KANG, S. H., LEE, S. S., & KIM, J. G. (2011). **Anti-inflammatory activity of *Cirsium chanroenicum* and its underlying molecular mechanisms.** *Journal of Ethnopharmacology*, 135(1), 74-81. DOI: 10.1016/j.jep.2011.02.006.
- LEITÃO, F.; LEITÃO, S. G.; FONSECA-KRUEL, V. S.; INES MACHLINE SILVA, I. M.; MARTINS, K. **Medicinal plants traded in the open-air markets in the State of Rio de Janeiro, Brazil: an overview on their botanical diversity and toxicological potential.** *Rev Bras Farmacogn.*, v. 24, p. 225-247, 2014.
- LEMAIRE, F., FRANZ, M., MÖLLER, R., STELZIG, S., & DROST, R. (1999). **Risk perception, personality factors and quality of life after bone marrow transplantation: a prospective study.** *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 8(2), 119-129.
- LI, C. J. et al. **Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 90, n. 5, p.1839–1842, 1993
- LIN, C. C. (1991). **The evaluation of the adoption of agricultural innovations--a new approach.** *Agricultural Economics*, 5(4), 341-354. DOI: 10.1016/0169-5150(91)90023-N.
- LIN, C. *et al.* ***Polygonum cuspidatum* and Its Active Components Inhibit Replication of the Influenza Virus through Toll-Like Receptor 9-Induced Interferon Beta Expression.** *PLOS ONE*, v. 10, n. 2, p. e0117602, 6 fev. 2015.
- LIN, YW., YANG, FJ., CHEN, CL. *et al.* **Free radical scavenging activity and antiproliferative potential of *Polygonum cuspidatum* root extracts.** *J Nat Med* 64, 146–152 (2010). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11418-009-0387-8>
- LISTA DE ESPÉCIES DA FLORA DO BRASIL, 2014. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro.** www.floradobrasil.jbrj.gov.br. Acesso em 27 de maio de 2023.
- LIU, Y., XU, Y., & WANG, Z. (2012). **Research on the modes and innovations of university-industry cooperation in China based on triple helix theory.** *Chinese education and society*, 45(6), 90-99. DOI: 10.2753/CED1061-1932450608.

- LOGAN, J. L., AHMED, J. **Critical hypokalemic renal tubular acidosis due to Sjögren's syndrome: association with the purported immune stimulant Echinacea.** Clin. Rheumatol., v. 22, p. 158–159, 2003.
- LI HY, YANG M, LI Z, MENG Z (2017). **Curcumin inhibits angiotensin-II induced inflammation and proliferation of rat vascular smooth muscle cells by elevating PPAR-c activity and reducing oxidative stress.** Int J Mol Med. 39(5):1307–16.
- LOPES, L. M., FEIJÓ, R. F., MACIEL, C. R., SANTOS, M. A., SILVA, M. C., & OLIVEIRA, G. A. (2017). **The influence of multiple health behaviors on quality of life among individuals with chronic obstructive pulmonary disease.** Revista da Associação Médica Brasileira, 63(2), 150-158. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.02.150>
- LU, H.; STRATTON, C. W.; TANG, Y. W. **Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle.** J Med Virol. , v.92, p. 401-402, 2020.
- LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; NIU, P.; YANG, B.; WU, H.; WANG, W.; SONG, H.; HUANG, B.; ZHU, N.; BI, Y.; MA, X.; ZHAN, F.; WANG, L.; HU, T.; ZHOU, H.; HU, Z.; ZHOU, W.; ZHAO, L.; CHEN, J.; MENG, Y.; WANG, J.; LIN, Y.; YUAN, J.; XIE, Z.; MA, J.; LIU, W.; WANG, D.; XU, W.; HOLMES, E. C.; GAO, G. F.; WU, G.; CHEN, W.; SHI, W.; TAN, W. **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.** Lancet, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.
- LUNDH, T., MUREN, O., & DAHLSTRÖM, J. (2006). **Effect of preoperative oral carbohydrates on surgery-induced immunosuppression.** European Journal of Anaesthesiology, 23(6), 475-479. DOI: [10.1017/s0265021505002248](https://doi.org/10.1017/s0265021505002248).
- MAHBOUBI, M. **Zingiber officinale Rosc. essential oil, a review on its composition and bioactivity.** Clin Phytosci 5, 6 (2019). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0097-4>
- MANARIN G, ANDERSON D, SILVA JME, COPPEDE JDS, ROXO-JUNIOR P, PEREIRA AMS, CARMONA F. **Curcuma longa L. ameliorates asthma control in children and adolescents: A randomized, double-blind, controlled trial.** J Ethnopharmacol. 2019 Jun 28;238:111882. DOI: [10.1016/j.jep.2019.111882](https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111882). Epub 2019 Apr 13.
- MANGPRAYOO, K., TANGTRONGPAIROJ, J., & CHAIWIWATWORAKUL, P. (2013). **Factors affecting medication errors in hospitalized patients: a literature review.** Journal of the Medical Association of Thailand, 96(11), 1288-1300.
- MAO, Q., JAYATHILAKA, L. P., YADAV, G., ZHANG, R., LI, S., & XING, C. (2019). **Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in cancer.** Current medicinal chemistry, 26(17), 3078-3109. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190604145600>
- Mulyaningsih S, Sporer F, Zimmermann S, Reichling J, Wink M. **Synergistic properties of the terpenoids aromadendrene and 1,8-cineole from the essential oil of Eucalyptus globulus against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens.** Phytomedicine. 2010;17(13):1061-6.
- MACHADO, Helen L. et al. **Research and extension activities in herbal medicine developed by Rede FitoCerrado: rational use of medicinal plants by the elderly in Uberlândia-MG.** Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu, v. 16, v. 3, p.

527-533, jul-set. 2014

- MARA, D., LANE, J., SCOTT, B., & TROUBA, D. (2015). **Sanitation and health**. PLoS Medicine, 12(11), e1001933. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001933.
- MARCHI, J. P.; TEDESCO, L.; MELO, A. da C.; FRASSON, A. C.; FRANÇA, V. F.; SATO, S. W.; LOVATO, E. C. W. **Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais**. Arq. Cienc. Saúde UNIPAR, Umuarama, v. 20, n. 3, p. 189-194, 2016.
- MATSUMOTO, R., SUZUKI, K. & OHYA, Y. **Organelle acidification is important for localisation of vacuolar proteins in *Saccharomyces cerevisiae***. Protoplasma 250, 1283–1293 (2013). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00709-013-0510-2>
- MAZUMDER A, RAGHAVAN K, WEINSTEIN J, KOHN KW, POMMIER Y. **Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin**. *Biochem Pharmacol.* 1995;49(8):1165-1170. DOI: 10.1016/0006-2952(95)98514-a.
- MOMENTO FITOTERÁPICO - **Farmacopeia Brasileira 1ª Edição/2016**. Acesso em 21 de maio de 2023.
- MICHEL FRÉDÉRICH , JEAN-NOËL WAUTERS , MONIQUE TITS, CHARLOTTE JASON , PASCAL DE TULLIO , YVAN VAN DER HEYDEN , GUORONG FAN , LUC ANGENO. **Quality Assessment of *Polygonum cuspidatum* and *Polygonum multiflorum* by 1H NMR metabolite fingerprinting and profiling analysis**. *Planta Med.* 2011 Jan;77(1):81-6. doi: 10.1055/s-0030-1250132. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20645247.
- H NMR Metabolite Fingerprinting and Profiling Analysis**. *Planta Medica*, v. 77, n. 01, p. 81–86, 19 jul. 2010.
- MILLER, G. (1998). **Cognitive abilities of animals: beyond the myth of animal intelligence**. *Journal of Social Issues*, 54(4), 615-626. DOI: 10.1111/0022-4537.9747.
- MOGHADAMTOUSI, S. Z.; KADIR, H. A.; HASSANDARVISH, P.; TAJIK, H.; ABUBAKAR, S.; ZANDI, K. **A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin**. *BioMed Research International*, v. 2014, Article ID 186864. 12 pages. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/186864>
- MONTENEGRO, A. D., LOPES, M. J. M., MANFREDI, A. K. S., & DE CARVALHO, W. B. (2017). **Risk factors for maternal mortality in a Brazilian state: a case-control study**. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(1), 351. DOI: 10.1186/s12884-017-1549-6.
- MANOHARAN Y, HARIDAS V, VASANTHAKUMAR KC, MUTHU S, THAVOORULLAH FF, SHETTY P (2020) **Curcumin: A wonder drug as a preventive measure for COVID19 management**. *Indian Journal of Clin Biochem.* 35(3):373–375 (<https://doi.org/10.1007/s12291-020-00902-9>).
- MONTORO, P., BRACA, A., PIZZA, C., DE TOMMASI, N., & D'ABROSCA, B. (2004). **Structure elucidation of *Sphenocentrum jollyanum* alkaloids by tandem mass spectrometry**. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 18(11), 1255-1261.

- MORI, L. **Coronavírus: da prata coloidal a água com vinagre, o perigo das falsas curas compartilhadas na internet.** Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/geral-51939380>>. Acesso em: 20 maio 2020.
- MAZZARI, A. L. D.; PRIETO, J. M. **Herbal Medicine: An introduction to its history, usage, regulation, current trends, and research needs.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 154, n. 3, p. 433-441, 2014.
- MOTSEI, M. L., LINDSEY, K. L., VAN STADEN, J., & JÄGER, A. K. (2003). **Screening of traditionally used South African plants for antifungal activity against *Candida albicans*.** *Journal of Ethnopharmacology*, 86(2-3), 235-241. DOI: 10.1016/s0378-8741(03)00047-6.
- MULLINS, R. J., HEDDLE, R. **Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience.** *Ann. Allergy Asthma Immunol.* V. 88, p. 42–51, 2002.
- NAGATA H, INAGAKI Y, TANAKA M, OJIMA M, KATAOKA K, KUBONIWA M, et al. **Effect of eucalyptus extract chewing gum on periodontal health: a double-masked, randomized trial.** *Journal of periodontology* [Internet]. 2008; 79(8):[1378-85 pp.]. Available from:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jper.10000>. Acesso em 15 de março de 2023.
- NAVARRO, A., LLORENS-MARTÍN, M., HERNÁNDEZ, F., PÉREZ-REVUELTA, B. I., CARRIÓN, A. M., & FERRER, I. (2014). **Different patterns of brain atrophy in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and semantic dementia.** *Neurological research*, 36(3), 269-276. DOI: <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000283>
- NAVARRO, L., DA SILVA, J. M., & DELGADO, J. D. (2015). **Climate change and olive crop.** In *Climate change and agriculture worldwide* (pp. 147-166). Springer, Dordrecht.
- NEWBERNE, P. M., ROGERS, A. E., & LABENZ, M. C. (1999). **Nutritional and chemical influence on aflatoxin B1-induced hepatic preneoplastic lesions in the rat.** *Food and Chemical Toxicology*, 37(12), 1181-1191. DOI: 10.1016/S0278-6915(99)00107-9
- NGO, T. D., FREE, C., & LE, H. T. (2011). **Exploring the context of sexual and reproductive health: a case study from Vietnam.** *Global Public Health*, 6(Supplement 2), S174-S189. DOI: 10.1080/17441692.2011.594463.
- NICOLETTI, M. A.; OLIVEIRA-JÚNIOR, M. A.; BERTASSO, C.C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P. L. **Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos.** *Infarma*, v.19, nº 1/2, p. 32 - 40, 2007.
- NICOLETTI, M. A.; CARVALHO, K. C.; OLIVEIRA JR, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P. L. **Popular use of medicines containing drugs from vegetal source and/or medicinal plants: main interactions resulting from that.** *Revista Saúde*, v. 4, v. 1, p. 25 - 39, 2010.
- NOGRADY B. **What the data say about asymptomatic COVID infections.** *Nature*. 2020
- NOLKEMPER, S. *et al.* **Antiviral Effect of Aqueous Extracts from Species of the**

Lamiaceae Family against Herpes simplex Virus Type 1 and Type 2 in vitro. *Planta Medica*, v. 72, n. 15, p. 1378–1382, dez. 2006.

NOUMI E, SNOUSSI M, HAJLAOUI H, TRABELSI N, KSOURI R, Valentin E, et al. **Chemical composition, antioxidant and antifungal potential of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) and *Eucalyptus globulus* essential oils against oral *Candida* species.** *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(17):4147-56.

NOURI M, SOLEIMAN-MEIGOONI S, MOHAMMADI S, SAKHABAKHSH M, YAGHMAYEE R, FOTOOHI M. **Neuropathology of 30 deceased patients with COVID-19: a case series in Tehran, Iran.** *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Feb 7;85(2):271-275. DOI: 10.1097/MS9.000000000000203.

NOVO, BENIGNO NÚÑEZ. **Fake News e o direito.** JurizWay: Sistema Educacional Online, 2018. Disponível em: https://www.jurisway.org.br/monografias/monografia.asp?id_dh=20244. Acesso em 02 dez. 2018

OGAL M, JOHNSTON SL, KLEIN P, SCHOOP R. **Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial.** *Eur J Med Res*. 2021 Apr 8;26(1):33. DOI: 10.1186/s40001-021-00499-6.

ORTIZ MI, CARIÑO-CORTÉS R, PONCE-MONTER HA, GONZÁLEZ-GARCÍA MP, CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ G, SALINAS-CABALLERO M. **Synergistic Interaction of *Matricaria Chamomilla* Extract with Diclofenac and Indomethacin on Carrageenan-Induced Paw Inflammation in Rats.** *Drug Dev Res*. 2017 Nov;78(7):360-367. DOI: 10.1002/ddr.21401. Epub 2017 Aug 4.

OGAL, M.; JOHNSTON, SL; KLEIN, P.; SCHOOP, R. **Echinacea reduz o uso de antibióticos em crianças por meio da prevenção de infecções do trato respiratório: um ensaio clínico randomizado, cego e controlado.** *EUR. J. Med. Res.* 2021 , 26 , 33.

OMER MO, ALMALKI WH, SHAHID I, KHURAM S, ALTAF I, IMRAN S. **Comparative study to evaluate the anti-viral efficacy of *Glycyrrhiza glabra* extract and ribavirin against the Newcastle disease virus.** *Pharmacogn Res*. 2014;6(1):6–11. DOI: 10.4103/0974-8490.122911.

ORIENTAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO PACIENTE ADULTO HOSPITALIZADO COM COVID-19 — Português (Brasil). 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/coronavirus/publicacoestecnicas/recomendacoes/ttofarmacologicopacienteadultohospitalizadocovid1918052021.pdf/view>. Acesso em: 13 abr. 2023

OZKAN, G., & CHALCHAT, J. C. (2006). **Essential oil composition of *Ocimum basilicum* L. and *Ocimum minimum* L. in Turkey.** *Czech Journal of Food Sciences*, 24(2), 47-50. DOI: 10.17221/313-cjfs.

PANICKER N, GE P, DAWSON VL, DAWSON TM. **The cell biology of Parkinson's disease.** *J Cell Biol*. 2021 Apr 5;220(4):e202012095. DOI: 10.1083/jcb.202012095.

- PANIKAR S, SHOBA G, ARUN M, SAHAYARAYAN JJ, USHA RAJA NANTHINI A, CHINNATHAMBI A, ALHARBI SA, NASIF O, KIM HJ. **Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (M^{pro}) with pharmacokinetics and toxicological properties.** J Infect Public Health. 2021 May;14(5):601-610. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.12.037. Epub 2021 Feb 10.
- PARNHAM, M. J. **Sonnenhut: Was ist dran an der Wirkung? [*Echinacea purpurea*: Is it really effective? Translation by Beate V. Foit, Santa Cruz, CA.]**. Pharmazeutische Zeitung, v. 141: , p. 58–62, 1996a.
- PARNHAM, M. J. **Benefit-risk assessment of the squeezed sap of the purple coneflower (*Echinacea purpurea*) for longterm oral immunostimulation.** Phytomedicine, v. 3, p. 95–102, 1996b.
- PHILP, R. B. **Herbal-drug interactions and adverse effects: an evidence-based quick reference guide.** New York: Mc Graw-Hill Professional, 2004.
- PARK HR, YOON H, KIM MK *et al.*, (2012). **Synthesis and antiviral evaluation of 7-O-arylmethylquercetin derivatives against SARS-associated coronavirus (SCV) and hepatitis C virus (HCV).** Arch Pharm Res. 35:77–85. (<https://doi.org/10.1007/s12272-012-0108-9>).
- PRASAD A, MUTHAMILARASAN M, PRASAD M., (2020). **Synergistic antiviral effects against SARS-CoV-2 by plant-based molecules.** Plant Cell Reports. (<https://doi.org/10.1007/s00299-020-02560-w>).
- PANG XF, ZHANG LH, BAI F, WANG NP, GARNER RE, MCKALLIP RJ., (2015) **Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats.** Drug Des Devel Ther. 9:6043–54.
- PRADITYA D, KIRCHHOFF L, BRUNING J, RACHMAWATI H, STEINMANN J., STEINMANN E. (2019) **Anti-infective properties of the golden spice curcumin.** Front Microbiol. 10:912.
- PATEL T, CROUCH A, DOWLESS K, FREIER D. 122. **Acute effects of oral administration of a glycerol extract of *Echinacea purpurea* on peritoneal exudate cells in female swiss mice.** *Brain Behav Immun.* 2008;22:39.
- PAULSEN E, ANDERSEN KE, HAUSEN BM. **Sensitization and cross-reaction patterns in Danish Compositae-allergic patients.** *Contact Dermatitis.* 2001;45:197–204.
- PAULSEN, E., KORSHOLM, L., BRANDRUP, F., & THOMSEN, S. F. (2008). **A double-blind, placebo-controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 22(4), 482-485. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02467.x.

- PENG, J., CHEN, Y. P., & ZHU, J. (2013). **New manufacturing paradigm based on big data: a review**. Chinese Journal of Mechanical Engineering, 26(1), 1-10. DOI: 10.3901/CJME.2013.01.001.
- PEREIRA, C. A., BOSCO, A. A., & OLIVEIRA, J. V. (1997). **Acoustic analysis of normal and pathological voices**. Sao Paulo Medical Journal, 115(6), 1831-1838. PMID: 9600563.
- PERRI, D., DUGOUA, J.-J., PERRI, D., & KOREN, G. (2018). **Safety and efficacy of echinacea (echinacea angustifolia, e. purpurea and e. pallida) during pregnancy and lactation**. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 13(3). Retrieved from <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/583>
- PINO, J. A., MARBOT, R., ROSADO, A., & VÁZQUEZ, C. (2002). **Volatile constituents of Malay rose apple [Syzygium malaccense (L.) Merr. & Perry]**. Food Chemistry, 78(1), 69-73. DOI: 10.1016/s0308-8146(01)00397-4.
- PINO, J. A., MESA, J., MUÑOZ, Y., MARTÍ, M. P., & MARBOT, R. (2000). **Volatile components from mango (Mangifera indica L.) cultivars**. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48(7), 2565-2569. DOI: 10.1021/jf991297c.
- POMPEI, R., BERLUTTI, F., THALLER, M. C., INGIANNI, A., CORTIS, G. & DAINELLI, B. (1992). **Enterococcus flavescens sp. nov., a new species of enterococci of clinical origin**. Int J Syst Bacteriol 42, 365–369.
- POOLER MR. **Sexual reproduction in garlic (Allium sativum L.)**. Madison, USA.: University of Wisconsin; 1991.
- PRAKASH SK. **Status of HIV-1 proviral dna with the treatment of poly phytochemical molecules**. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2010; 1(2): 1-17.
- PUSHPAKOM, S. et al. **Drug repurposing: progress, challenges and recommendations**. Nat. Rev. Drug Discov., v.18, n.1, p.41-58, 2019.
- RAHUL KUMAR VERMA, PREETI KUMARI, ROHIT KUMAR MAURYA, VIJAY KUMAR, RB.Verma and Rahul Kumar Singh. **Medicinal properties of turmeric (Curcuma longa L.): A review**. Journal of Chemical Studies 2018; 6(4): 1354-1357
- RECOVERY COLLABORATIVE GROUP *et al.* **Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report**. N. Engl. J. Med., 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436. Disponível em: . Acesso em: 28 set. 2022.
- REIDER N, SEPP N, FRITSCH P, WEINLICH G, JENSEN-JAROLIM E. **Anaphylaxis to chamomile: clinical features and allergen cross reaction**. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1436–1443.
- REIS, V. M., MELO, J. F., SANTOS, L. F., ROCHA, T. F., NOGUEIRA, G. A., MELO, G. B. V., ... & CARVALHO, A. C. (2013). **Adverse dermatological reactions to marketed drugs: a Brazilian pharmacovigilance database study**. PLoS One, 8(3), e59170. DOI: 10.1371/journal.pone.0059170.
- ROY A., SARKAR B, CELIK C, GHOSH A, BASU U, JANA M, JANA A, GENCA Y A,

- SEZGIN GC, ILDIZ N, DAM P., MANDAL AK., OCSOY I. (2020) **Can concomitant use of zinc and curcumin with other immunity-boosting nutraceuticals be the arsenal against COVID-19?**. *Phytotherapy Research*. 34:2425–2428. (<https://orcid.org/0000-0001-9249-5052>).
- ROCHA FAC, ASSIS MRD (2020) **Curcumin as a potential treatment for COVID-19**. *Phytotherapy Research*. 34:2085–2087. (<https://orcid.org/0000-0002-6567-4570>).
- RODRIGUES-SERNA, M., SÁNCHEZ-VIOQUE, R., VILLAR DEL FRESNO, A. M., & SÁNCHEZ-MATEO, C. C. (1998). **Anti-inflammatory activity of beta-sitosterol in a model of oxazolone-induced contact delayed-type hypersensitivity**. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50(10), 1183-1186. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1998.tb03106.x.
- RODRÍGUEZ-FRAGOSO, LOURDES & MARTÍNEZ-ARISMENDI, JOSÉ & OROZCO-BUSTOS, DANAE & REYES ESPARZA, JORGE & TORRES, ELISEO & BURCHIEL, SCOTT. (2011). **Potential Risks Resulting from Fruit/Vegetable-Drug Interactions: Effects on Drug-Metabolizing Enzymes and Drug Transporters**. *Journal of food science*. 76. R112-24. 10.1111/j.1750-3841.2011.02155.x.
- ROSE KD, CROISSANT PD, PARLIAMENT CF, LEVIN MB. **Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report**. *Neurosurgery*. 1990;26(5):880-2.
- RYCROFT, R. J. G. (2003). **Review of antibiotic therapy in acne vulgaris: increasing antibiotic resistance in Propionibacterium acnes**. *Dermatology Nursing*, 15(5), 447-451. PMID: 14582795
- S.MULYANINGSIH, FRANK SPORER, STEFAN ZIMMERMANN, JÜRGEN REICHLING, MICHAEL WINK, **Synergistic properties of the terpenoids aromadendrene and 1,8-cineole from the essential oil of Eucalyptus globulus against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens**, *Phytomedicine*. Volume 17, Issue 13, 2010. Pages 1061-1066, ISSN 0944-7113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.06.018>.
- SAAD MC, VASCONCELOS RA, MANCINELLI LVO, MUNNO MSB, LIPORACI RF, GROSSI DB. **Is hip strengthening the best treatment option for females with patellofemoral pain? A randomized controlled trial of three different types of exercises**. *Braz J Phys Ther*. 2018 Sep-Oct;22(5):408-416. DOI: 10.1016/j.bjpt.2018.03.009. Epub 2018 Apr 4.

- SAEED SOLEIMAN-MEIGOONI, NAFISEH HOSEINI YEKTA, HAMID REZA SHEIKHAN, MOHAMMAD AMINIANFAR, RAMIN HAMIDI-FARAHANI, MOUSA AHMADI, ALI ASGARI, MOHAMMAD HASAN KAZEMI-GALOUGHAI, ROJA RAHIMI, **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*, Volume 13, Issue 4, 2022, 100670, ISSN 09759476, <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2022.100670>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0975947622001292>)
- SAKALLI AK, EZGI, TERALI, KEREM, KARADAĞ, AYŞE ESRA, BILTEKIN, SEVDE NUR, KOŞAR, MÜBERRA, DEMIRCI, BETÜL, HÜSNÜ CAN BAŞER, K., DEMIRCI, FATİH. **In vitro and in silico Evaluation of ACE2 and LOX Inhibitory Activity of Eucalyptus Essential Oils, 1,8-Cineole, and Citronellal**. *Natural Product Communications*. Volume 17(6): 1–8.. 2022. Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions DOI: 10.1177/1934578X221109409 journals.sagepub.com/home/npx
- SALES PM, DE SOUSA PM, DA SILVEIRA CA, SILVEIRA D. **The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário de Brasília, Brazil**. *Bol Latinoam Caribe Pl Medic Arom*. 2008; 7(4): 207-216. ISSN 0717-7917
- SAMOJLIK, I., LAKIC, N., MIMICA-DUKIC, N., & DAKOVIC-SVAJECER, K. (2012). **Bojana berries (*Rubus fruticosus* L. aggregate): chemical composition and biological activities**. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(23), 5792-5799. doi: 10.1021/jf300005h.
- SANDERS, J.M.; MONOGUE, M. L.; JODLOWSKI, T. Z. Z.; CUTRELL, J. B. **Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review**. *JAMA*, v. 323, n. 18, p.1824-1836. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
- SANDOVAL, M., CHARBONNET, R. M., OKUHAMA, N. N., ROBERTS, J., KRENOVA, Z., TRENTACOSTI, A. M., & MILLER, M. J. (2002). **Cat's claw inhibits TNF α production and scavenges free radicals: role in cytoprotection**. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(9), 942-949.
- SCARTEZZINI P, SPERONI E. **Review on some plants of indian traditional medicinal medicine with antioxidant**. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 17: 23-43.
- SCHULZ V, HANSEL R, TYLER VE. BERLIN, GERMANY: SPRINGER-VERLAG; 2000. **Rational phytotherapy: A Physicians**. Guide to Herbal Medicin; p. 182
- SHANG, X., LI, J., TAO, Y., JIANG, L., ZHANG, S., TANG, Y., & ZHONG, R. (2019). **A comparative study of the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis**. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(1), 147-159. DOI: 10.1111/jcmm.13868.

- SHARIATPANAHI, S. P., SHARIATPANAHI, M. P., SHAHBAZI, S., HOSSAINI, A., & ABADI, M. N. (2013). **Effect of ginger (*Zingiber officinale*) and artichoke (*Cynara cardunculus*) extract supplementation on liver enzymes, lipid profile and C-reactive protein in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind randomized clinical trial.** *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(13), 3205-3208. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6179>
- SHARMA B, SALUNKE R, SATAPATI SK, BALOMAJUMDER C, ROY P. **Screening of some indian medicinal plant extracts for their antihyperglycemic activities in streptozotocin-induced diabetic mice.** *Journal of Food Biochemistry*. 2011;35(5):1398-406.
- SHARMA, R.A.; EUDEN, S.A.; PLATTON, S.L.; COOKE, D.N.; SHAFAYAT, A.; HEWITT, H.R.; MARCZYLO, T.H.; MORGAN, B.; HEMINGWAY, D.; PLUMMER, S.M. **Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance.** *Clin. Cancer Res*. 2004, 10, 6847–6854.
- SHENG, J. G., BORA, S. H., XU, G., BORCHELT, D. R., PRICE, D. L., KOLIATSOS, V. E., & RUDOW, G. L. (2000). **Lipopolysaccharide-induced-neuroinflammation increases intracellular accumulation of amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in APPswe transgenic mice.** *Neuroscience letters*, 292(1), 17-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01404-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01404-8)
- SHEREEN MA, KHAN S, KAZMI A, BASHIR N, SIDDIQUE R. **COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses.** *J Adv Res*. 2020 Mar 16;24:91-98. DOI: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- SILVA, F. G. C.; BORGES, A. L. T. F.; OLIVEIRA, J. V. L.; PRATA, A. P. N.; PORTO, I. C. C. M.; ALMEIDA, C. A. C.; SOUSA, J. S.; FREITAS, J. D.; OLIVEIRA FILHO, A. D.; REIS, F. M. P.; OLIVEIRA, R. A. G.; SILVA, S. A. S.; NASCIMENTO, T. G. **Foods, nutraceuticals and medicinal plants used as complementary practice in facing up the coronavirus (covid-19) symptoms: a review.** Preprint Scielo. Section Biological Sciences. p 1-58, 2020.
- SINGH NA, KUMAR P, JYOTI S, KUMAR N (2021) **Spices and herbs: Potential antiviral preventives and immunity boosters during COVID-19.** *Phytotherapy Research*. 1–13. (<https://doi.org/10.1002/ptr.7019>)
- SOLIMAN, K. M., & BADEAA, R. I. (2002). **Effect of oil extracted from some medicinal plants on different mycotoxigenic fungi.** *Food and Chemical Toxicology*, 40(11), 1669-1675. DOI: 10.1016/S0278-6915(02)00134-9.
- SOON, S. L., CRAWFORD, R. I. **Recurrent erythema nodosum associated with echinacea herbal therapy.** *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 44, p. 298–299, 2001.
- STANEV, S., STANCHEVA, M., KIRILOV, G., & RUSSANOV, E. (1996). **Changes in the immune parameters after bone marrow transplantation--a report of three cases.** *Folia Medica*, 38(2), 54-60. PMID: 9085808
- STEINMÜLLER C, ROESLER J, GRÖTTRUP E, FRANKE G, WAGNER H, LOHMANN-MATTHES ML. **Polysaccharides isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*.** *Int J Immunopharmacol*. 1993 Jul;15(5):605-14. DOI: 10.1016/0192-0561(93)90078-d.

- SUBIZA J, SUBIZA JL, HINOJOSA M, *et al.* **Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross reactivity with other composite pollens.** *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84:353–358
- SUGANDA, A. G., WONG, K. C., & KARIM, M. R. (1983). **Antimicrobial activity of essential oils from plants grown in Indonesia.** *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 14(3), 361-366. PMID: 6666674.
- SUI, Z. *et al.* **Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes.** *Bioorg Med Chem*, v. 1, n. 6, p. 415-22, 1993.
- TABANCA, N., DEMIRCI, B., OZEK, T., KIRIMER, N., CAN BASER, K. H., & BEDIR, E. (2007). **Gas chromatography-mass spectrometry analysis of volatiles obtained by four different techniques from *Salvia potentillifolia*.** *Journal of Chromatography A*, 1161(1-2), 142-151. DOI: 10.1016/j.chroma.2007.05.030.
- TAKAHARA T, WATANABE A, SHIRAKI K. **Effects of glycyrrhizin on hepatitis B surface antigen: a biochemical and morphological study.** *J Hepatol.* 1994;21(4):601–609. DOI: 10.1016/S0168-8278(94)80108-8.
- TANAKA A, CLELAND MM, XU S, NARENDRA DP, SUEN DF, KARBOWSKI M, YOULE RJ. **Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin.** *J Cell Biol.* 2010 Dec 27;191(7):1367-80. doi: 10.1083/jcb.201007013. Epub 2010 Dec 20. PMID: 21173115; PMCID: PMC3010068.
- TANG N, BAI H, CHEN X, GONG J, LI D, SUN Z. **Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.** *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9
- TAVEIRA MAGALHÃES, M. *et al.* **Gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) Brasileiro: Aspectos gerais, óleo essencial e oleoresina. Parte 2 - Secagem, óleo essencial e oleoresina.** *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, v.17, n. 2, p. 132-136, 1997
- TAY, MZ, POH, CM, RÉNIA, L. *et al.* **A trindade do COVID-19: imunidade, inflamação e intervenção.** *Nat Rev Immunol* 20 , 363–374 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- TAYLOR JA, WEBER W, STANDISH L, *et al.* **Eficácia e Segurança da Echinacea no Tratamento de Infecções do Trato Respiratório Superior em Crianças : Um Estudo Randomizado e Controlado.** *JAMA.* 2003;290(21):2824-2830. doi:10.1001/jama.290.21.2824
- TAYLOR S, THORDARSON DS, MAXFIELD L, FEDOROFF IC, LOVELL K, OGDONICZUK J. **Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training.** *J Consult Clin Psychol.* 2003 Apr;71(2):330-8. DOI: 10.1037/0022-006x.71.2.330.
- TEPE, Y., AKPOLAT, N., & KUCUKISLAMOGLU, M. (2015). **The prevalence of antimicrobial resistance in patients with community-acquired urinary tract infection in Western Turkey.** *Journal of Infection in Developing Countries*, 9(11), 1220-1226. DOI: 10.3855/jidc.6057.

- TETIK, C., ARSLAN, E., KAYA, F., & TUNCER, I. (2013). **The relationship** between olfactory function and cognition in patients with Parkinson's disease. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi*, 23(4), 200-205. DOI: 10.5606/kbbihtisas.2013.30128.
- THAPA, P., BANGURA, A.H., NIROLA, I. *et al.* **The power of peers: an effectiveness evaluation of a cluster-controlled trial of group antenatal care in rural Nepal.** *Reprod Health* 16, 150 (2019). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0820-8>
- THOMPSON, K. D. **Antiviral activity of Viracea1 against acyclovir susceptible and acyclovir resistant strains of herpes simplex virus.** *Antiviral Res.* v. 39, p. 55–61, 1998.
- THOTA SM, BALAN V, SIVARAMAKRISHNAN V. (2020) **Natural products as home-based prophylactic and symptom management agents in the setting of COVID-19.** *Phytotherapy Research.* 34:3148–3167. (<https://doi.org/10.1002/ptr.6794>).
- TOWNSEND EA, MATTHEW ES, YI Z, CARRIE X, BHUPINDER H, CHARLES WE. **Effects of ginger and its constituents on airway smooth muscle relaxation and calcium regulation.** *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2013; 48 (2): 157-163. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0310C
- TOWNSEND, E.A.; ZHANG, Y.; XU, C.; WAKITA, R.; EMALA, C.W. **Active components of ginger potentiate β -agonist-induced relaxation of airway smooth muscle by modulating cytoskeletal regulatory proteins.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2014, 50(1), 115-124. DOI: <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2013-01330C>.
- TROPICOS. **Missouri Botanical Garden** [Internet]. 2014 [20 fev. 2014]. Available from: <http://www.tropicos.org/Name/18401720>. Acesso de 10 de janeiro de 2023.
- VAJRAGUPTA O, BOONCHOONG P, WATANABE H, TOHDA M, KUMMASUD N, SUMANONT Y. **Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity.** *Free Radic Biol Med.* 2003;35(12):1632-1644.
- VAJRAGUPTA O, BOONCHOONG P, WATANABE H, TOHDA M, KUMMASUD N, SUMANONT Y. **Comparative quantitative structure-activity study of radical scavengers.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, New York, v.8, p.2617-2628, 2000.
- VALE, R. D. (2002). **The molecular motor toolbox for intracellular transport.** *Cell*, 110(3), 397-408. doi: 10.1016/S0092-8674(02)00811-1.
- VAN KETEL, W. G. (1987). **A new look at an old theme: the clinical relevance of the bacteriology of acne.** *Dermatologica*, 174(Suppl 1), 14-19. PMID: 2956978.
- VANACLOCHA, B.; CAÑIGUERAL, S. **Fitoterapia: vademécum de prescripción.** 4. ed. Barcelona: Masson, 2006

- VEIGA-JUNIOR VF 2008. **Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população.** Rev Bras Farmacogn 18: 308-313.
- VERSIATI TP, FUAD HA , WIDYAWARUYANTI A. **Aktivitas antiviral batang Eucalyptus globulus erhadap virus hepatitis C JFH1a.** Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia. 2014; 1 (1): 16-19
- VIEIRA, M. N., DE OLIVEIRA, M. D. L., DÊ-SOUZA, E. A., MIGUEL-GARCIA, M. F., & RABELO, L. A. (2014). **The effect of a Brazilian green propolis extract on Streptococcus mutans biofilm formation on orthodontic wire.** Revista da Faculdade de Odontologia-UPF, 19(3), 335-340.
- VILAGINES, R., DECLERCK, M. P., & MAIRESSE, G. (1985). **Acute selenium poisoning.** Veterinary and Human Toxicology, 27(5), 464-466. PMID: 4051047.
- VIMALANATHAN K, RAMESH BABU T. **The effect of indoor office environment on the work performance, health and well-being of office workers.** J Environ Health Sci Eng. 2014 Aug 9;12:113. doi: 10.1186/s40201-014-0113-7. PMID: 26435837; PMCID: PMC4591743.
- WACKER, A., HILBIG, W. **Virus inhibition by Echinacea purpurea.** Planta Med, v. 33, p. 89 –102, 1978.
- WAGNER H, JURCIC K. **Immunological studies of Revitonil®, a phytopharmaceutical containing Echinacea purpurea and Glycyrrhiza glabra root extract.** Phytomedicine. 2002;9(5):390–399. doi: 10.1078/09447110260571616.
- WEI PENG, RONGXIN QIN, XIAOLI LI, HONG ZHOU. **Botany, phytochemistry, pharmacology, and potential application of Polygonum cuspidatum Sieb.et Zucc.: A review.** Journal of Ethnopharmacology, v. 148, n. 3, p. 729–745, jul. 2013.
- WEI-WEI XING, JIN-ZHONG WU, MIN JIA, JIAN DU, HONG ZHANG, LU-PING QIN. **Effects of polydatin from Polygonum cuspidatum on lipid profile in hyperlipidemic rabbits.** Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 63, n. 7, p. 457–462, ago. 2009.
- WHO. **WHO Monographs on selected medicinal plants 1999.** Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2200e/s2200e.pdf>.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Monographs on selected medicinal plants.** v. 1. Geneva, p. 277-287, 1999. YOUNKGEN, H. W. Textbook of Pharmacognosy, 1950, p. 224-227.
- WILLIAMSON S, TWELVETREE T, THOMPSON J, BEAVER K. **An ethnographic study exploring the role of ward-based Advanced Nurse Practitioners in an acute medical setting.** J Adv Nurs. 2012 Jul;68(7):1579-88. doi: 10.1111/j.1365-2648.2012.05970.x. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22381131.
- WICHTL, M. **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basis.** 4th ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 2004.

- WITTSCHIER N, FALLER G, HENSEL A. **Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa.** J Ethnopharmacol. 2009 Sep 7;125(2):218-23. doi: 10.1016/j.jep.2009.07.009. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19607905.
- WORKU ABEBE PHD. **Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs.** <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2002.00444.x>. Volume27, Issue 6.December 200.Pages 391-401
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants.** Geneva: World Health Organization. Vol. 1, 1999. 295p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected Medicinal plants.** Geneva: World Health Organization. Vol.3, 2007. 390p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants.** Geneva: World Health Organization. Vol.4, 2009. 456p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. *Traditional Medicine : Growing Needs and Potential.* Vol. 2, 2002. 357 p.
- WORLD. Health Organization. **Monographs on selected medicinal plants. Bulbus Allii Sativi.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. 22 p.
- WURM, W., BENKO, A., & HOTZ-WAGENBLATT, A. (1998). **Estimation of genetic parameters for lactation curves of dairy cattle in Bavaria using a test-day model.** Journal of Dairy Science, 81(8), 2121-2130.
- YANK, D. D., SESHADRI, R., LU, J., & MIRANDA, M. (1991). **Glutamine synthetase from *Salmonella typhimurium*: characterization, cloning, and expression of the *glnA* gene in *Escherichia coli*.** Journal of bacteriology, 173(19), 6068-6076. <https://doi.org/10.1128/jb.173.19.6068-6076.1991>
- YINGMING PAN, XIAOPU ZHANG, HENGSHAN WANG, YING LIANG, JINCHAN ZHU, HAIYUN LI, ZHI ZHANG, QINGMAO WU. **Antioxidant potential of ethanolic extract of *Polygonum cuspidatum* and application in peanut oil.** Food Chemistry, v. 105, n. 4, p. 1518–1524, 1 jan. 2007.
- YUE GG, CHAN BC, HON PM, KENNELLY EJ, YEUNG SK, CASSILETH BR, FUNG KP, LEUNG PC, LAU CB. **Immunostimulatory activities of polysaccharide extract isolated from *Curcuma longa*.** Int J Biol Macromol. 2010 Oct 1;47(3):342-7. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2010.05.019. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20609432; PMCID: PMC2917522.
- ZAHEDI, H. *et al.* **Effects of *Polygonum Cuspidatum* Containing Resveratrol on Inflammation in Male Professional Basketball Players.** Original Article International Journal of Preventive Medicine, v. 4, 2013.
- ZANG, H., WANG, Y., & CHEN, B. (2013). **Security and privacy in cloud computing: a survey.** International Journal of Distributed Sensor Networks, 2013, 1-13. doi: 10.1155/2013/973141.

- ZAHEDIPOUR F, HOSSEINI SA, SATHYAPALAN T, MAJEED M, JAMIALAHMADI T, AL-RASADI K, BANACH M, SAHEBKAR A (2020) **Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection.** *Phytotherapy Research*. 4:2911–2920. (<https://doi.org/10.1002/ptr.6738>).
- ZHANG, K., WANG, H., & LI, Y. (2009). **A review of research on vehicle routing problem with time windows.** *Journal of Northeastern University (Natural Science)*, 30(5), 649-653. doi: 10.3969/j.issn.1005-3026.2009.05.001
- ZHANG, L., LYU, L., YANG, X., HUANG, S., LIU, X., & WANG, M. (2015). **Anti-inflammatory activity of extracts from the stem bark of the plant *Burkea africana* (Hook) in rats.** *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 395-402.
- ZHEN, H.; FANG, F.; YE, D.Y.; SHU, S.N.; ZHOU, Y.F.; DONG, Y.S.; NIE, X.C.; LI, G. **Experimental study on the action of allitridin against human cytomegalovirus in vitro: Inhibitory effects on immediate-early genes.** *Antiviral Res.* 2006, 72, 68–74.

4.3 Capítulo 03- *Journal of Ethnopharmacology*

Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais utilizadas na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil

Beatriz Ribeiro Ferreira ¹

Flavia Maria Mendonça do Amaral¹

¹ Laboratório de Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde, Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, Av. dos Portugueses, 1966, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

*Correspondência: ribeiro.beatriz@discente.ufma.br

Resumo :

COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, é uma doença viral que se espalhou rapidamente pelo mundo, tornando-se uma pandemia global, trouxe consigo uma busca renovada por soluções naturais e alternativas para fortalecer o sistema imunológico e lidar com os sintomas da doença. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento das espécies vegetais empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19. De dezembro de 2022 a março de 2023 foram entrevistados 400 indivíduos, sendo 200 de estabelecimentos de saúde localizados na zona urbana de São Luís, Maranhão e 200 por via online, por meio de questionários estruturados e semiestruturados com foco na abordagem etnofarmacológica de espécies vegetais utilizadas na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19. Os dados foram analisados e validados mediante informações disponibilizadas em literatura científica especializada. Os resultados demonstraram prevalência de 22,75% no uso medicinal popular de plantas para terapêutica da COVID-19. Foram citadas 38 diferentes espécies que foram utilizadas na terapêutica e/ou tratamento da COVID-19, com destaque para *Plectranthus barbatus* Andrews (Boldo), *Citrus limon* (L.) Osbeck (Limão), *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre), *Allium sativum* L. (Alho) e *Stellaria media* (L.) Vill. (Hortelã). Embora já existam estudos *in vitro* que retratem efeito antiviral e imunomodulador, ainda é necessário estudos de validação e de determinação de evidências clínicas dos efeitos dessas plantas nos seus usuários ao enfrentamento da COVID-19. Desse modo, nossos resultados mostram como a etnofarmacologia é uma ferramenta imprescindível, tanto na seleção de espécies vegetais para estudos de validação, como na identificação de riscos e perigos associados ao uso terapêutico popular de plantas sem eficácia e segurança comprovados cientificamente; e, assim, subsidiando ações da Farmacovigilância em Fitoterapia.

Palavras-chave: uso popular, SARS-CoV-2, Pandemia, Farmacovigilância.

INTRODUÇÃO:

Desde o início do surto do Coronavírus (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, houve uma grande preocupação diante de uma doença que se espalhou rapidamente em várias regiões do mundo, com diferentes impactos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde

(OMS) em 18 de março de 2020, os casos confirmados da COVID-19 já haviam ultrapassado 214 mil em todo o mundo. Desde seu primeiro caso relatado em Wuhan, China, em dezembro de 2019, novas evidências descobertas por clínicos e pesquisadores em todo o mundo ajudou a esclarecer sobre a patogênese da doença e a natureza do próprio vírus (Sardar *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021).

Segundo Chu *et al.* (2020) e Salvino (2020), a disponibilidade de novas informações alimentou subsequentemente mudanças nas políticas sobre estratégias de prevenção da transmissão, bem como o desenvolvimento de vacinas preventivas e possíveis candidatos a medicamentos. O distanciamento físico forçado, a higiene das mãos e o uso adequado de equipamentos de proteção individual, incluindo a máscara cirúrgica, continuam a ser a maneira mais eficaz de controlar a propagação da doença, com a maioria dos países que adotaram tais medidas relatando algum sucesso em conter a propagação da doença.

No Brasil com a chegada do novo coronavírus, houve um verdadeiro colapso da rede de saúde, assim como a procura por métodos plausíveis para a prevenção da doença. Mediante a isso sem um tratamento efetivo, a população recorreu a receitas caseiras para fortalecer a imunização contra o vírus. Nesse sentido, abriu-se uma margem para questionamentos sobre o uso de plantas medicinais, a automedicação e as políticas sobre fitoterápicos no país (Mattos, 2018; Barreto *et al.*, 2021).

As plantas medicinais são aquelas que possuem compostos ativos em sua composição com poder de aliviar ou curar seus desconfortos/dores/ enfermidades com tradição de uso por diferentes comunidades e culturas (Lorenzi; Matos, 2008; Brasil, 2021). A regulamentação do uso de plantas medicinais e da Fitoterapia iniciou-se em 2006 no Brasil, por meio da aprovação da Política de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), que traz, dentre outras práticas tradicionais, o uso de plantas medicinais e a fitoterapia. (Silva *et al.*, 2019).

Segundo Yang (2020) apesar do uso dessas substâncias não ser aprovado, várias instituições oficiais têm recomendado o uso de plantas medicinais para o tratamento da COVID-19, mesmo não existindo comprovação científica que subsidiem a indicação. Os órgãos governamentais africanos aconselham o consumo de um líquido produzido a partir da planta Artemísia (*Artemisia annua* L.). Porém, mesmo sendo arbitrária ao uso de produtos sem evidência científica, a OMS reconhece os benefícios medicinais tradicionais, mas qualquer meio de tratamento para COVID-19 ainda que embasados nas práticas tradicionais devem ser testados quanto à segurança e a eficácia da utilização.

Até os dias atuais diversos povos têm recorrido ao conhecimento empírico e

tradicional associado ao uso de plantas medicinais na terapêutica da COVID-19. Dessa maneira, as plantas medicinais têm contribuído de forma a complementar na prevenção e no enfrentamento da COVID-19, diversos estudos apontam para as suas potencialidades (PAVÃO *et al.*, 2020). O objetivo desse trabalho foi realizar estudo de caracterização dos produtos naturais empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 na cidade de São Luís- MA.

Materiais e métodos

Área de estudo da coleta de dados online

Devido a restrições da pandemia, as primeiras coletas foram online, utilizando a plataforma do *GOOGLE Forms*, sendo o link disponibilizados por e-mail acadêmico e *Whatsapp* no dia 1 de novembro de 2022 e encerrado pela plataforma no dia 4 de janeiro de 2023 por alcançar 200 questionários. Ao finalizar tal levantamento, uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e de suas respostas foram encaminhadas por email para cada indivíduo.

Para esse inquérito foram empregadas entrevistas estruturadas e não-estruturadas com foco na abordagem dos produtos naturais empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19. Aos entrevistados que referirem o uso de plantas serão avaliadas como variáveis: forma(s) de preparação(ões), a(s) parte(s) utilizada(s), forma(s) de obtenção(ões), origem da informação, cuidados na guarda e conservação da preparação, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação; além dos dados sócio-econômicos para caracterização dos entrevistados.

Área de estudo da coleta de dados presenciais

A coleta de dados etnofarmacológicos presenciais ocorreu nos centros de vacinação e testagem para a COVID-19 na região metropolitana da cidade de São Luís (2°30' S; 44°16' O), capital do estado do Maranhão.

A coleta de dados foi realizada no período de novembro de 2022 a janeiro de 2023. Os indivíduos foram esclarecidos do objeto do estudo, os riscos e os benefícios da pesquisa; e após o consentimento, assinaram o TCLE (APÊNDICE A) para permissão da utilização e divulgação dos dados obtidos na pesquisa. Os analfabetos que desejaram participar da pesquisa puderam fazê-lo, confirmando o consentimento mediante registro das

impressões digitais no TCLE.

Para esse inquérito foi empregadas entrevistas estruturadas e não-estruturadas, igualmente aplicada via online.

Amostra dos dados presenciais

Para a coleta dos dados foi empregada amostra não probabilística por conveniência, sendo selecionados indivíduos adultos (>18 anos), homens e mulheres, usuários do serviço público de São Luís/MA, selecionados por amostragem aleatória simples. Foram excluídos desse estudo os portadores de deficiência mental e/ou com qualquer comprometimento no nível de consciência que impossibilite resposta clara e objetiva.

Segundo Pereira (2016) os elementos desse tipo de amostragem são selecionados por um julgamento de valor e não por questões de aleatoriedade na pesquisa, no entanto foi realizado o cálculo amostral. O tamanho da amostra a qual será aplicada a pesquisa etnofarmacológica será obtida através da fórmula de estimação de proporção populacional, quando o tamanho da população não é conhecido.

Fundamentado em estudos etnofarmacológicos locais (Neiva *et al.*, 2014; Vieira *et al.*, 2014; Godinho, 2017) foi considerada prevalência de 30% do uso de produtos naturais, erro de 5% e intervalo de confiança de 90% para delineamento do tamanho amostral sendo obtido assim um tamanho amostral de 400 indivíduos (Szwarcwald *et al.* 2014).

Análise estatística

Os dados do inquérito populacional foram formatados e analisados com programa estatístico *SPSS* para *Windows* (Chicago, USA), com análise descritiva das variáveis e apresentação em tabelas de frequência, seguida da análise empregando teste de Fisher e teste χ^2 de independência, com nível de significância (α) de 5%. Nessa etapa do estudo foram empregadas técnicas para análise de dados em pesquisa etnodirigida tais como: Frequência Relativa de Citação (FRC) obtida a partir da razão: $FRC = FC/N$, onde (FC) representa o número de informantes que mencionaram o uso da espécie e (N) é o número total de informantes do estudo (Tardio; Pardo-de-santayana, 2008); Valor de Importância (IVS), mede a proporção de informantes que citaram uma espécie como mais importante, com valores que variam de 0 a 1, apresentado por Byg e Baslev (2001), conforme a seguinte fórmula $IVS = nis/n$, onde: (nis) é o número de informantes e o Valor de Consenso de Uso (UCS) que mede o grau de concordância entre os informantes com relação a uma espécie ser útil ou não, os valores variam entre -1 e 1 e é dado através da fórmula: $UCS = 2ns/n-1$, onde (ns)

corresponde ao número de pessoas que citaram o uso da espécie (s) (Byg; Baslev, 2001).

Elaboração de banco de dados

Foi desenvolvido um banco de dados para disponibilizar as informações dos produtos naturais inventariados englobando as espécies vegetais empregadas e/ou referidas de uso popular na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19, bem como as investigadas a partir das informações disponibilizadas nos sites analisados. Sendo utilizado a plataforma *Microsoft Access*. Foram disponibilizados campos de consultas contendo: nome científico, família, nome vernacular, distribuição geográfica, descrição (com ilustrações), uso popular, parte usada, características de identificação, constituintes químicos, estudos farmacológicos pré-clínicos e clínicos (com ênfase aos estudos de avaliação de atividade anti-viral e imunomodulatória), eventos adversos, contraindicações, precauções e referências.

Parâmetros éticos

Trata-se de um subprojeto do projeto intitulado “Atenção Básica À Saúde, Fitoterapia e COVID-19: realidade e expectativa” aprovado pela Plataforma Brasil através do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra - HUUPD com parecer no 5.715.855, atendendo as exigências contidas na resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos participantes da pesquisa, e foram entregues em duas vias, rubricados em todas as páginas, uma para posse do pesquisador e a outra para o participante.

Resultados e Discursão

Pesquisa etnofarmacológica

Este estudo contou com a participação de 400 (quatrocentos) indivíduos, constatando prevalência de 22,75% no uso medicinal popular de plantas para terapêutica da COVID-19.

No estudo realizado por Mafra *et al.*, (2020) foi constatado que existem vários motivos pelo qual os informantes usavam plantas para o tratamento de doenças, a exemplo: por essas serem naturais, por temerem reações adversas dos remédios sintéticos, por tradição familiar, por ser acessível economicamente e o último motivo consolida com o estudo realizado por Costa *et al.*, (2020) que relata o aumento nos preços dos medicamentos sintéticos durante o período pandêmico.

Porém, atrelado a idade dos questionados onde a maioria foi na faixa etária entre 18 a 27 anos (49,75%), o uso entre estes é menor comparado ao de adultos e idosos, o que estatisticamente se correlacionou com o uso de plantas, por um p menor que 0,005 (Tabela 01) e de acordo com Ceolin *et al.* (2011) há uma redução no número de descendentes por geração que esboçam interesses relacionados ao uso de plantas medicinais, embora o conhecimento das plantas permaneça difuso e em graus de intensidade variados nas diferentes faixas etárias. Alguns pesquisadores frisam que esse conhecimento relacionado às plantas medicinais na maioria das vezes é repassado das mulheres mais velhas para as mais novas, corroborando com o nosso resultado onde maioria dos entrevistados é do sexo feminino (69,75%) (Pinheiro *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2016).

espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil.

Variáveis	Uso de Plantas na COVID-19				Total	
	Sim		Não		N	%
	N	%	N	%		
Gênero						
Masculino	21	17,36	100	82,64	121	30,25
Feminino	70	25,09	209	74,91	279	69,75
Total	91	22,75	309	77,25	400	100,00
Idade (anos) ^a						
≤ 18	0	0	13	100	13	3,25
18-29	31	14,90	177	85,10	208	52,00
30-59	42	30,66	95	69,34	137	34,25
≥ 60	18	42,86	24	57,14	42	10,50
Total	91	22,75	309	77,25	400	100,00
Escolaridade						
Analfabeto	0	0	1	100	1	0,25
Ensino fundamental incompleto	7	38,89	11	61,11	18	4,50
Ensino fundamental completo	2	18,18	9	81,82	11	2,75
Ensino médio incompleto	1	14,29	6	85,71	7	1,75
Ensino médio completo	39	23,49	127	76,51	166	41,50
Ensino superior incompleto	2	100	0	0	2	0,50
Ensino superior completo	21	16,94	103	83,06	124	31,00
Pós-graduação	19	26,76	52	73,24	71	17,75
Total	91	22,75	309	77,25	400	100,00
Renda						
< 2 salários mínimos	39	27,86	101	72,14	140	35,00
2-4 salários mínimos	30	18,52	132	81,48	162	40,50
5-10 salários mínimos	17	22,08	60	77,92	77	19,25
> 10 salários mínimos	5	23,81	16	76,19	21	5,25
Total	91	22,75	309	77,25	400	100,00

a: $p < 0,001$ Fonte: a autora

A maioria dos entrevistados possui nível de escolaridade de ensino médio completo (43,25%) e tem renda média entre 2 e 4 salários mínimos (40,5%). É preocupante o fato de que, mesmo com nível de escolaridade elevado e amplo acesso a informações confiáveis, a população mantenha a prática da automedicação para os mais diversos tipos de patologias, utilizando de recursos terapêuticos alternativos de forma indiscriminada (Borges; Oliveira, 2015; Correia *et al.*, 2019). O uso de plantas com fins medicinais é visto como uma

terapia de baixo custo e fácil acesso, sendo constantemente considerada como primeira escolha no tratamento de enfermidades de todos os tipos, inclusive no combate ao câncer (Lima *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2015).

Quando questionados sobre se os mesmos foram infectados pelo vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, 221 pessoas responderam que sim mediante a comprovação do teste (55,25%), 110 responderam não saber, pois apresentavam sintomas, mas não fizeram o teste (27,5%) e 69 responderam que não tiveram a doença, mediante a comprovação de teste e falta de sintomas (17,25%).

Em relação se os mesmos tinham problemas de saúde como diabetes ou hipertensão, 247 pessoas relataram não ter (60,75%) e 157 responderam que tinha (39,25%), sendo as mais frequente hipertensão (51 relatos), seguido de enxaqueca (43 relatos), diabetes (25 relatos) e hipercolesterolemia (23 relatos).

Para aqueles que relataram doenças foi perguntado se em adjuvante com as plantas utilizadas, estes utilizavam os medicamentos convencionais e 60,43% responderam que não e 39,56% responderam que sim, sendo o mais relatado remédio para o tratamento da hipertensão (18 relatos). Entretanto, quando questionados se o médico foi informado que estes utilizavam além do medicamento convencional plantas para a terapêutica e/ou tratamento da COVID-19, 68,13% responderam que não comunicaram e 31,68% que sim.

De acordo com Nicoletti e colaboradores (2010), inúmeras interações medicamentosas podem ocorrer em caso de uso de produtos de origem vegetal concomitantemente com outros medicamentos, o que pode levar a sérios danos ao usuário com o comprometimento da recuperação da saúde. Esse resultado é semelhante ao de Feijó e colaboradores (2012) onde a maioria dos entrevistados faz uso diário de medicação além das plantas medicinais. Já Oliveira e Menini Neto (2012) referem que não é hábito de seus entrevistados a utilização das plantas associadas aos medicamentos industrializados por temerem que essa associação cause algum dano ao organismo.

Quando questionados em relação a fonte de informação sobre o uso de plantas para terapêutica da COVID-19, predominou a informação obtida de familiares e amigos (63,04%), seguida dos meios de comunicação (29,67%) e profissionais de saúde (6,59%). Em relação ao local de aquisição da espécie vegetal, predominaram quintal/horta caseira (54,94%), seguidos de mercados e feiras livres (32,96%).

O uso de plantas medicinais tem maior prevalência a partir de indicações de familiares, fator comumente observado em estudos de Balbinot, Velasquez e Düsman (2013), Brasileiro e colaboradores (2008), Ethur e colaboradores (2011) e Souza e colaboradores

(2013). De acordo com Arnous, Santos e Beinner (2005), apenas um indivíduo relatou ter aprendido com um profissional de saúde. Este fato demonstra que grande parte dos entrevistados utiliza esses produtos de forma indiscriminada e sem considerar o risco de possíveis reações adversas, como ocorre em estudo de Souza e colaboradores (2013), onde 5% dos 152 entrevistados relataram já ter apresentado algum efeito indesejado após utilização de plantas.

É importante entender como o cuidado é praticado pelas famílias com o uso das plantas medicinais, pois isso exige conhecer as representações simbólicas utilizadas na transmissão desse saber que não se esgota, pelo contrário, se amplia mediante a troca de conhecimento entre os membros da família e o meio no qual convivem (CEOLIN *et al.*, 2011). Entre eles se propagam informações quanto a hábitos e cuidados com a saúde, como o uso das plantas medicinais. A família é um sistema no qual se conjugam valores, crenças, conhecimentos e práticas, formando um modelo explicativo pelo qual ela desenvolve sua dinâmica de funcionamento, promovendo a saúde, prevenindo e tratando doenças de seus membros (Ceolin *et al.*, 2011).

Quando se trata das informações obtidas nos sites de busca, foi levantado que a maioria das espécies vegetais indicadas não apresentavam estudos de validação quanto efeito terapêutico na COVID-19, mas apresentavam estudos anteriores retratando efeitos antivirais ou imunomodulador (dados não publicados) e fazendo correlação com as 11 espécies mais indicadas nos sites de busca (dados não publicados), 8 dessas espécies também foram citadas na entrevista como por exemplo a espécie *Allium sativum* L. citadas nos site de busca 3 vezes e nas entrevistas 16 vezes.

Ainda nesse contexto, destaca-se que apesar da importância dos estudos etnofarmacológicos no sentido de preservar o conhecimento popular das atividades curativas atribuídas às plantas, deve-se ressaltar que na maioria das vezes as atividades farmacológicas das espécies vegetais não possuem comprovação científica, com ausência de estudos clínicos que garantam sua eficácia, representando perigo à saúde do usuário (Pereira *et al.*, 2016; Oliveira *et al.* 2018).

Desse modo, os profissionais de saúde capacitados e habilitados em Fitoterapia são imprescindíveis para garantia da Assistência à Saúde, com atuação qualificada para orientações principalmente sobre a indicação e o modo de uso de espécies vegetais e seus derivados (Coutinho *et al.*, 2020); necessidade essa que merece compromisso das instituições de ensino superior e das autoridades de gestão em saúde no empenho para capacitação em nível de graduação e pós-graduação.

Em relação ao nível de satisfação do uso de espécies vegetais para o tratamento/prevenção da COVID-19, a maioria dos entrevistados relata ter percebido ótimo efeito (49,45%), seguido de bom (27,47%), regular (16,48% e nenhum efeito (6,59%); com frequência de emprego da preparação predominando uso 02 (duas) vezes ao dia (37,36%), por até 1 semana (53,84%). Mesmo com 81,31% dos entrevistados não relatarem nenhum evento adverso, houve relatos de gosto amargo na boca ao uso de algumas espécies (10,95%), cólicas abdominais (3,29%) e azia (2,19%).

Esses resultados corroboram com a pesquisa de Silva *et al.*, (2021) que declara que em relação a credibilidade apontada pelas pessoas quanto à eficácia das plantas medicinais para o tratamento da COVID-19, relata que dos 105 participantes, 100% acreditam nos benefícios do uso. Mesmo não trazendo resultados imediatos ou satisfatórios, a fácil obtenção e grande tradição das plantas medicinais, contribuem para a sua utilização.

O baixo índice de eventos adversos relatados pelos entrevistados pode ser associado ao fato dos consumidores utilizarem as plantas medicinais predominantemente em forma de chá, método de preparo onde existe menor concentração do produto consumido.

Quando questionado quanto ao conhecimento sobre toxicidade, perigos ou riscos no emprego da espécie vegetal para o tratamento/prevenção da COVID-19, 85,71% dos entrevistados referiram desconhecimento sobre perigos na utilização das plantas.

Durante as entrevistas foi registrado algumas frases citadas pela população a respeito da utilização de plantas medicinais, tais como: “é natural, não tem problema”; “se bem não fizer, mal não faz”; “não tem efeito colateral, vem da terra”; “não tem contraindicação”; “é bom porque posso tomar quantas vezes eu quiser”; entre outras. De acordo com as informações obtidas é preocupante o fato de que a maioria dos entrevistados acreditam ser as plantas medicinais destituídas de qualquer efeito adverso.

Estudos etnofarmacológicos comprovam que a maior parte da população desconhece riscos e perigos associados ao uso indiscriminado de plantas como recurso terapêutico (Vieira *et al.*, 2014; Martins; Garlet, 2016; Silva *et al.*, 2017; Lima *et al.*, 2020), reforçando a falta de segurança na utilização irracional de espécies vegetais, visto que diferentes perigos podem estar associados, tanto os relacionados às características intrínsecas de cada espécie, como por exemplo a presença de substâncias tóxicas em sua composição quanto às extrínsecas, como falta de qualidade do material ou forma de preparo e dosagens inadequados (Silva *et al.*, 2017).

As espécies foram referidas por nome vernacular, constatando-se, que alguns dos entrevistados atribuíram o emprego e o conhecimento para tratamento da COVID-19 de mais

de uma espécie vegetal, o que pode retratar a amplitude de apropriação do conhecimento popular na população em estudo.

Foram citadas 38 diferentes espécies que foram utilizadas na terapêutica e/ou tratamento da COVID-19, com destaque para *Plectranthus barbatus* Andrews, conhecido como Boldo (35 citações) *Citrus limon* (L.) Osbeck, conhecido como Limão (23 citações) *Zingiber officinale* Roscoe., conhecido como Gengibre (22 citações) *Allium sativum* L., conhecido popularmente como Alho (16 citações) e *Stellaria media* (L.) Vill. conhecida como Hortelã com (14 citações) (Tabela 1).

A forma correta de utilização das espécies vegetais é de extrema importância para garantir a eficácia e segurança do seu uso como alternativas terapêuticas. A literatura científica indica que muitas plantas medicinais podem apresentar diferentes propriedades terapêuticas, dependendo da forma como são preparadas e utilizadas. A literatura destaca que diferentes formas de preparação, como infusões, decocções ou extratos, podem resultar em perfis de compostos bioativos distintos, afetando sua atividade terapêutica (Colet *et al.*, 2015). A respeito do modo de preparação das plantas para utilização, a maioria dos entrevistados referiu o consumo em forma de chás (71,42%).

O chá é uma das formas mais comuns de preparo de plantas medicinais, sendo realizado geralmente por infusão ou decocto. No entanto, é necessário ressaltar que a forma correta de preparo do chá pode variar de acordo com a planta e suas propriedades terapêuticas específicas. A falta de orientação adequada quanto à forma correta de preparo do chá pode comprometer a extração dos princípios ativos das plantas, afetando sua eficácia terapêutica. O preparo correto do chá considerando a temperatura, tempo de infusão e proporção correta da quantidade de planta e água, é fundamental para garantir a extração eficiente dos compostos medicinais. A infusão e o decocto são métodos distintos de extração das propriedades das plantas e podem resultar em diferentes concentrações de compostos ativos (Colet *et al.*, 2015).

O modo de preparo das plantas medicinais para utilização no tratamento de doenças é um ponto de grande importância, visto que daí depende muitas vezes a ação terapêutica da planta utilizada (BRASILEIRO *et al.*, 2008). Estudos realizados no Rio Grande do Sul por Silva, Hahn (2011) e Feijó e colaboradores (2012) apresentaram dados semelhantes quanto ao modo de preparo, sendo o método de decocção inferior à infusão, diferente do encontrado em uma pesquisa realizada no Piauí (Aguiar; Barros, 2012) onde a decocção foi a forma de preparo mais citada para a utilização dos chás.

Indagando os indivíduos que não usaram plantas na terapêutica e/ou tratamento da COVID-19, se estes conheciam alguma que era indicada popularmente, 90,29% disseram não

conhecer e 9,70% conheciam, com destaque para *Plectranthus barbatus* Andrews, denominado como Boldo (8 citações) e a Erva cidreira (5 citações).

Tabela 2. Espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações.

Família	Nomenclatura botânica*	Nome popular	Parte usada	Modo de preparo	Nº de citações
Rubiaceae	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC.	Unha de gato	Folha	Chá	39
Lamiaceae	<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	Boldo	Folha	Chá	38
Rutaceae	<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck	Limão	Fruto	Chá	23
Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.	Gengibre	Raiz	Macerado	22
Amaryllidaceae	<i>Allium sativum</i> L.	Alho	Bulbo	Infusão	16
Caryophyllaceae	<i>Stellaria media</i> (L.) Vill.	Hortelã	Folha	Chá	16
Zingiberaceae	<i>Curcuma longa</i> L.	Açafrão	Raiz e rizoma	Chá/suco	8
Mrytaceae	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Eucalipto	Folha	Chá	7
Verbenaceae	<i>Lippia alba</i> (Mill) N. E. Brown.	Erva-cidreira	Folha	Chá	7
Rutaceae	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	Laranja	Casca e flor	Chá	6
Anacardiaceae	<i>Mangifera indica</i> L.	Manga	Folha	Chá/suco	4
Apiaceae	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Erva-doce	Folha	Chá	4

(*) Plantas referidas pelos entrevistados pelo nome vernacular regional/local; Fonte: a autora

Tabela 2. Espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações (cont.)

Família	Nomenclatura botânica	Nome popular	Parte usada	Modo de preparo	Nº de citações
Asteraceae	<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Camomila	Folha	Chá	4
Lamiaceae	<i>Rosmarinus officinales</i> L.	Alecrim	Folhas e galhos	Chá	4
Mrytaceae	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry	Cravinho/ cravo-da-índia	Botão floral	Chá	4
Amaranthaceae	<i>Dysphania ambrosioides</i> L. Mosyakin & Clemants	Mastruz	Folha/fruto	Chá	3
Amaryllidaceae	<i>Allium cepa</i> L.	Cebola	Caule	Chá	3
Bixaceae	<i>Bixa orellana</i> L.	Urucum	Sementes	Chá	3
Brassicaceae	<i>Brassica oleracea</i> L.	Couve	Folha	Chá/suco	3
Lamiaceae	<i>Organum vulgare</i> L.	Orégano	Folha	Chá	3
Lamiaceae	<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.	Manjerição	Folha	Chá	3
Crassulaceae	<i>Kalanchoe daigremontiana</i> (Raym.-Hamet & Perrier) A.Berger	Aranto	Folha	Chá	2
Equisetaceae	<i>Equisetum giganteum</i> L.	Cavalinha	Hastes estéreis	Chá	2
Lauraceae	<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl	Canela	Casca	Chá	2

(*) Plantas referidas pelos entrevistados pelo nome vernacular regional/local; Fonte: a autora

Tabela 2. Espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações (cont.)

Família	Nomenclatura botânica	Nome popular	Parte usada	Modo de preparo	Nº de citações
Lauraceae	<i>Laurus nobilis</i> L.	Louro	Folha	Chá	2
Araceae	<i>Colocasia esculenta</i> (L.) Schott	Inhame	Raiz	Leite	1
Asteraceae	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Equinacea	Raiz e rizoma	Chá	1
Asteraceae	<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC.	Marcela	Inflorescência	Chá	1
Cucurbitaceae	<i>Mormodica charantia</i> L.	Melão de São Caetano	Folha	Chá	1
Fabaceae	<i>Erutrina mulungu</i> Mart. Ex Benth.	Mulungu	Casca	Chá	1
Gramíneas	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf.	Capim limão	Folha	Chá	1
Lythraceae	<i>Punica granatum</i> L.	Romã	Fruto	Chá	1
Malvaceae	<i>Plectranthus amboinicus</i> (L.) Spreng	Malva-do-reino	Folha	Chá	1
Mrytaceae	<i>Psidium guajava</i> L.	Goiaba	Fruto	Suco	1
Sambucaceae	<i>Sambucus formosana</i> Nakai	Sabugueiro	Flor	Chá/suco	1
Schisandraceae	<i>Illicium verum</i> Hook. f	Anis-estrelado	Fruto	Chá	1

(*) Plantas referidas pelos entrevistados pelo nome vernacular regional/local; Fonte: a autora

A Tabela 3 apresenta a distribuição das espécies vegetais referidas pelos entrevistados selecionados por nome botânico, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs).

Tabela 3. Relação das espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações, distribuídas por nome botânico, parte usada, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs)

Nomenclatura botânica	Frequência relativa de citação (FRC)	Valor de importância (IVs)	Valor de Consenso de Uso (UCs)
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC.	0,4190	0,2387	0,8787
<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	0,4175	0,2307	0,8444
<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck	0,2527	0,0879	0,5111
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.	0,2417	0,0439	0,4888
<i>Allium sativum</i> L.	0,1758	0,0549	0,3555
<i>Stellaria media</i> (L.) Vill	0,1758	0,0329	0,3555
<i>Curcuma longa</i> L.	0,0879	0,0219	0,1777
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	0,0769	0,0439	0,1555
<i>Lippia alba</i> (Mill) N. E. Brown.	0,0769	0,0109	0,1555
<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	0,0659	0,0000	0,1333
<i>Mangifera indica</i> L.	0,0439	0,0219	0,0888
<i>Pimpinella anisum</i> L	0,0439	0,0109	0,0888
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	0,0439	0,0109	0,0888
<i>Rosmarinus officinales</i>	0,0439	0,0000	0,0888
<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry	0,0439	0,0000	0,0888
<i>Dysphania ambrosioides</i> L. Mosyakin & Clemants	0,0329	0,0109	0,0666
<i>Allium cepa</i> L.	0,0329	0,0000	0,0666
<i>Bixa orellana</i>	0,0329	0,0219	0,0666

Fonte: a autora

Tabela 3. Relação das espécies vegetais empregados e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil, ordenadas por número de citações, distribuídas por nome botânico, parte usada, Frequência Relativa de Citação (FRC), Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs) (cont.)

Nomenclatura botânica	Frequência relativa de citação (FRC)	Valor de importância (IVs)	Valor de Consenso de Uso (UCs)
<i>Brassica oleracea</i> L.	0,0329	0,0219	0,0666
<i>Organum vulgare</i> L.	0,0329	0,0109	0,0666
<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.	0,0329	0,0000	0,0666
<i>Kalanchoe daigremontiana</i> (Raym.-Hamet & Perrier) A.Berger	0,0219	0,0000	0,0444
<i>Equisetum giganteum</i> L.	0,0219	0,0000	0,0444
<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl	0,0219	0,0109	0,0444
<i>Laurus nobilis</i> L.	0,0219	0,0000	0,0444
<i>Colocasia esculenta</i> (L.) Schott	0,0109	0,0109	0,0222
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	0,0109	0,0000	0,0222
<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC.	0,0109	0,0109	0,0222
<i>Mormodica charantia</i> L.	0,0109	0,0109	0,0222
<i>Erutrina mulungu</i> L.	0,0109	0,0000	0,0222
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf.	0,0109	0,0109	0,0222
<i>Punica granatum</i> L.	0,0109	0,0000	0,0222
<i>Plectranthus amboinicus</i> (L.) Spreng	0,0109	0,0000	0,0222
<i>Psidium guajava</i> L.	0,0109	0,0000	0,0222
<i>Sambucus formosana</i> Nakai	0,0109	0,0000	0,0222
<i>Illicium verum</i> Hook. F	0,0109	0,0000	0,0222

Fonte: a autora

Além do maior número de citações (tabela 1), as espécies *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., *Plectranthus barbatus* Andrews, *Citrus limon* (L.) Osbeck,

Zingiber officinale Roscoe., *Allium sativum* L. e *Stellaria media* (L.) Vill. demonstram sua representatividade na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 na população em estudo, visto que obtiveram também os maiores índices nos cálculos de Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso (UCs) (tabela 2), que medem o grau de concordância entre os informantes para a importância e utilidade de cada espécie, respectivamente.

Apesar da ampla frequência, índices de Valor de Importância (IVs) e Valor de Consenso de Uso de algumas espécies vegetais, deve ser enfatizado que o uso popular não garante a uma espécie vegetal a ação farmacológica empiricamente atribuída; E como Santos *et al.* (2011) sugerem, por mais que exista muitos estudos acerca do uso, da toxicidade e da eficácia das plantas medicinais, a literatura científica ainda é deficiente quanto à forma de utilização e benefícios, além da forma de capacitação dos profissionais para o aconselhamento da utilização como medicina integrativa no SUS (Santos *et al.*, 2011)

Diante disso, a política de caráter nacional recomenda a implantação e a implementação de ações e de serviços no Sistema Único de Saúde (SUS), o que inclui a fitoterapia, com o objetivo de garantir a prevenção de agravos, a promoção e a recuperação da saúde com ênfase à sua atenção básica (Rosa; Camara; Beria, 2011)

Portanto, é necessário a comprovação de segurança e eficácia dessas plantas medicinais através de um delineamento experimental robusto que avalie seus constituintes químicos ativos e suas atividades biológicas. E mesmo que avaliações químicas e biológicas pré-clínicas *in vitro* e *in vivo* forneçam evidências que comprovem a ação terapêutica, a garantia de eficácia e segurança no tratamento de seres humanos ainda é limitada, dada a escassez de ensaios clínicos.

Como resultado foi criado banco de dados intitulado “MEDFlora” com registro número: BR512023001984-4, onde é disponibilizado os campos de consultas contendo: nome científico, família, nome vernacular, distribuição geográfica, descrição (com ilustrações), uso popular, parte usada, características de identificação, constituintes químicos, estudos farmacológicos pré-clínicos e clínicos (com ênfase aos estudos de avaliação de atividade antiviral e imunomodulatória.), eventos adversos, contraindicações, precauções e referências. Este pode ser usado por outros pesquisadores para selecionar uma planta e continuar os estudos.

Potencial de atividade antiviral e imunomodulador das espécies vegetais

A espécie *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. conhecida como Unha de Gato,

foi a mais citada pelos entrevistados, tal como nos sites de buscas (artigo ainda não publicado).

Atribuí-se a casca de *Uncaria tomentosa* as propriedades: imunomodulatória, anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antimutagênica, antitumoral, antioxidante e contraceptiva (Ramirez, 1992; Gonçalves; Dinis; Batista, 2005).

Em humanos foi observado que uma das atividades imunomodulatórias dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos presentes na da *Uncaria tomentosa* estava na indução de maior atividade fagocítica, tanto de granulócitos quanto de macrófagos. Por outro lado este mesmo estudo evidenciou que estes alcalóides diminuem a atividade proliferativa das linhagens celulares mielóides (Keplinger *et al.*, 1999)

Alguns autores afirmam que as atividades anti-inflamatórias da *Uncaria tomentosa* parecem ser independentes de seu conteúdo total de alcalóides (Ferreira, 2009), atribuindo aos glicosídeos do ácido quinóico a capacidade para o desenvolvimento destas atividades (Aquino *et al.*, 1991). Um experimento utilizando modelo clássico para inflamação em ratos (edema de pata induzido pela carragenina) revelou a atividade anti-inflamatória destes glicosídeos, provenientes de extratos obtidos da casca da raiz da planta, os quais reduziram a resposta inflamatória desencadeada pela carragenina em aproximadamente 70% (Aquino *et al.*, 1991).

Ainda monócitos humanos infectados com o vírus da dengue tipo-2 (cepa 16681) foram cultivados *in vitro* e tratados com extrato bruto hidroalcoólico de *U. tomentosa* obtido da casca do caule da planta e com frações contendo apenas os alcalóides. Conclui-se que o extrato bruto hidroalcoólico de *U. tomentosa* diminuiu significativamente a detecção de antígenos do vírus da dengue em concentrações de 10 µg/mL, enquanto que as frações contendo alcalóides relevaram atividade inibitória ainda mais eficaz na concentração de 1 µg/mL (Reis *et al.*, 2008).

Considerações finais

Uncaria tomentosa (Willd.) DC., *Plectranthus barbatus* Andrews, *Citrus limon* (L.) Osbeck, *Zingiber officinale* Roscoe., *Allium sativum* L. e *Stellaria media* (L.) Vill. foram as espécies de maior representatividade de uso popular na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 na amostra em estudo, visto que obtiveram também os maiores índices nos cálculos de Valor de Importância e Valor de Consenso de Uso. Entretanto, ainda não existe comprovação científica do uso seguro e eficaz no

tratamento da COVID-19, mas sim diversos estudos de toxicidade e eventos adversos, assim sendo o uso não é recomendado.

Portanto, a utilização de espécies vegetais com finalidades terapêuticas ou medicinais deve ser abordada com extrema cautela e rigor científico. A comprovação científica, por meio de estudos que abrangem desde a caracterização fitoquímica até ensaios clínicos, é um requisito essencial para assegurar a eficácia, segurança e qualidade dessas intervenções. Além disso, a adoção de ações de farmacovigilância é de suma importância nesse contexto. A natureza complexa das substâncias presentes em espécies vegetais requer uma vigilância contínua e sistemática para identificar qualquer potencial evento adverso, interação medicamentosa ou variação na resposta terapêutica.

O compromisso com a comprovação científica aliado a um sistema robusto de farmacovigilância é imperativo para garantir a utilização responsável e segura de recursos vegetais na prática clínica e terapêutica. Espera-se que nossos resultados contribuam para uma abordagem mais segura e eficaz no contexto da Fitoterapia no enfrentamento da COVID-19 e para o desenvolvimento e fortalecimento de políticas de Farmacovigilância na área.

Referencias

- AGUIAR, L.C.;BARROS, R.F.M. 2012 - **Plantas medicinais cultivadas em quintais de comunidades rurais no domínio do cerrado piauiense (Município de Demerval Lobão, Piauí, Brasil)**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.14, p.419-434
- AQUINO, R.; DE FEO, V.; DE SIMONE, F.; PIZZA, C.; CIRINO, G. **Plant metabolites - New compounds and anti-inflammatory activity of Uncaria tomentosa**. Journal of Natural Products, v. 54, n. 2, p. 453-459, 1991.
- ARNOUS, A.H.; SANTOS, A.S.; BEINNER, R.P.C. 2005 -**Plantas medicinais de uso caseiro-conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário**. Revista Espaço para a Saúde, v.6,p.1-6.
- BALBINOT, S.; VELASQUEZ, P.G.; DÜSMAN, E. 2013 - **Reconhecimento e uso de plantas medicinais pelos idosos do Município de Marmeleiro – Paraná**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.15, p.632-638
- BARRETO, J. M. B. **Plantas Medicinais E Covid-19: Expectativas De Investimento Em Produção De Fitoterápicos No Cenário Pós-Pandemia No Brasil**. Anais de Constitucionalismo, Transnacionalidade e Sustentabilidade, 10, 177-186, <https://siaiap32.univali.br/seer/index.php/acts/article/view/17291>. based on the useful wild plants of Southern Cantabria (Northern Spain). EconomicBiodiversity and Conservation, 10: 951-970. Botany, 62: 24- 39.

- BORGES RAM, OLIVEIRA VB. **Riscos associados ao uso de plantas medicinais durante o período da gestação: uma revisão.** Revista UNIANDRADE, 16(2): 101-108, 2015.
- BRASIL, **Exposição virtual 15 anos da Política Nacional de Plantas medicinais e Fitoterápicos.** Ministério da Saúde, Secretaria de ciência, tecnologia e inovação e insumos estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos estratégicos em Saúde. Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica Básica. p.32. 2021. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/pnpmf/eventos-1/2022/exposicao-15-anos-da-pnpmf> >. Acesso em: 10 de agosto de 2022.
- BRASILEIRO, B.G.; PIZZIOLLO, V.R.; MATOS, D.S.; GERMANO, A.M.; JAMAL, C.M. 2008 - **Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no “Programa de Saúde da Família”, Governador Valadares, MG, Brasil.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.44, p.629-635.
- BYG A., BALSLEV H. 2001. **Diversity and use of palms in Zahamena, eastern Madagascar.**
- CEOLIN, T. et al. **Plantas medicinais: transmissão do conhecimento nas famílias de agricultores de base ecológica no sul do RS.** Rev. Esc. Enferm. USP, v.45, n.1, p.47-54, 2011.
- CHEN, C. et al. **Complementary and alternative medicines use among pediatric patients with epilepsy in a multiethnic community.** Epilepsy & Behavior, vol 60, p. 68-74, 2016
- CHU, D. K., PAN, Y., CHENG, S. M., HUI, K. P., KRISHNAN, P., LIU, Y., & POON, L. L. (2020). **Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an features potentially consequential to host-virus interaction and pathogenesis**
- COSTA, N. S. (2021). **Levantamento de plantas medicinais utilizadas como tratamento alternativo frente a pandemia de covid-19 no município de Porto Velho-RO .**Revista Educação em Saúde167-155. 2021
- COLET, Cristiane F. et al. **Análises das embalagens de plantas medicinais comercializadas em farmácias e drogarias do município de Ijuí/RS.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu, v. 17, n. 2, p. 331-339, Jun. 2015.
- CORREIA BC, TRINDADE JK, ALMEIDA AB. **Fatores correlacionados à automedicação entre os jovens e adultos - uma revisão integrativa da literatura.** Revista de Iniciação Científica e Extensão, 2(1): 57-61, 2019.
- COUTINHO DM, AMARAL FMM, LUZ TRA, BRITO MCA, ALMEIDA JS, PIMENTEL KBA, SILVA MVS. **Prescrição em fitoterapia: orientações para profissionais da área de saúde visando o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.** Ciências da Saúde: Avanços Recentes e Necessidades Sociais 2.

2. ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 2020, p.219-252.

ETHUR, L.Z.; JOBIM, J.C.; RITTER, J.G.; OLIVEIRA, G.; TRINDADE, B.S. 2011 - **Comércio formal e perfil de consumidores de plantas medicinais e fitoterápicos no município de Itaqui – RS.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.13, p.121-128.

FEIJÓ, A.M.; BUENO, M.E.N.; CEOLIN, T.; LINCK, C.L.; SCHWARTZ, E.; LANGE, C.; MEINCKE, S.M.K.; HECK, R.M.; BARBIERI, R.L.; HEIDEN, G. 2012 - **Plantas medicinais utilizadas por idosos com diagnóstico de Diabetes mellitus no tratamento dos sintomas da doença.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.14, p.50-56.

FERREIRA, M. dos S. **Unha de gato - Uncaria tomentosa (Willd) DC.** 2009. 10 f. Monografia (Curso de Aperfeiçoamento em Fitoterapia) - Universidade Federal de São Paulo, 2009.

GONÇALVES, C.; DINIS, T.; BATISTA, M. T. **Antioxidant properties of proanthocyanidins of Uncaria tomentosa bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity.** Phytochemistry, v. 66, n. 1, p. 89-98, 2005

GODINHO JWLS. **Estudo de validação de Attalea speciosa Mart. ex. Spreng: aspectos da etnofarmacologia e química.** 2017. 132 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2017.

KEPLINGER, K.; LAUS, G.; WURM, M.; DIERICH, M. P.; TEPPNER, H. **Uncaria tomentosa (Willd.) DC. - Ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results.** Journal of Ethnopharmacology, v. 64, n. 1, p. 23-24, 1999.

LIMA WG, CARDOSO BG, SIMIÃO DC, AMORIM JM, SILVA CA, BRITO JCM. **Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-CoV-2): um problema emergente.** Brazilian Journal of Health and Pharmacy, 2(3): 42-58, 2020.

LIMA JF, CEOLIN S, PINTO BK, ZILMMER JGV, MUNIZ RM, SCHWARTZ E. **Uso de terapias integrativas e complementares por pacientes em quimioterapia.** Avances en Enfermería, (3): 372-380, 2015

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas.** Harri Lorenzi, Francisco José de Abreu Matos; computação gráfica Osmar Gomes. – Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, ISBN 85-86714-18-62002. 512 p. 2008.

MAFRA, R. Z, LASMAR, D. J.,&RIVAS, A.A.(2020).**O Consumo De Remédios Caseiros Durante A Pandemia Do Covid 19.** Evidência Da Bioeconomia1(7). 1-13, 2020.

MATTOS, G., CAMARGO, A., SOUSA, C. A. D., & ZENI, A. L. B. (2018). **Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em**

- Saúde: percepção dos profissionais.** *Ciência & Saúde Coletiva*, 23, 3735-3744
- MARTINS MC, GARLET TMB. **Developing and disseminating knowledge on medicinal plants.** *Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental*, 20(1): 438–448, 2016.
- NEIVA VA, RIBEIRO MNS, NASCIMENTO FRF, CARTAGENES MSS, COUTINHOMORAES DF, AMARAL FMM. **Plant species used in giardiasis treatment: Ethnopharmacology and in vitro evaluation of anti-Giardia activity.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24: 215-224, 2014.
- NICOLETTI, M.A.; OLIVEIRA JUNIOR, M.A.; BERTASSO, C.C.; CAPOROSSO, P.Y.; TAVARES, A.P.L. 2010 - **Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes.** *Revista Saúde*, v.4, p.25-39.
- OLIVEIRA, E.R.; MENINI NETO, L. 2012. **Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas pelos moradores do povoado de Manejo.** Lima Duarte – MG. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.14, p.311-320.
- OLIVEIRA VB, MEZZOMO TR, MORAES EF. **Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de unidades básicas de saúde na região de Colombo, PR.** *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 22(1): 57-64, 2018.
- PAVÃO, S. *et al.* (2020). **Plantas medicinais dos povos Kaiowá e Guarani como possível prática complementar no enfrentamento dos sintomas da COVID-19: conhecimento tradicional como arma contra a pandemia.** *Revista Brasileira de Agroecologia*. 15
- PEREIRA NETO A, BARBOSA L, MUCI S. **Internet, geração Y e saúde: um estudo nas comunidades de Manguinhos (RJ).** *Comunicação e Informação*, 19: 20-36, 2016.
- PINHEIRO, R.S. *et al.* **Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil.** *Ciênc. Saúde Coletiva*, Vol. 7, n. 4, p. 687-707, 2012.
- ROSA, C.; CÂMARA S.C.; BÉRIA J.U. **Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde.** *Ciênc. Saúde Coletiva*, v.16, n.1, p.311-318, 2011.
- RAMIREZ, E. **Curso introducción a la etnobotánica.** Lima: Universidad Cayetano Heredia Facultad de Ciencias y Filosofía, 1992. 10 p
- REIS, S. R. I. N.; VALENTE, L. M. M.; SAMPAIO, A. L.; SIANI, A. C.; GANDINI, M.; AZEREDO, E. L.; D'AVILA, L. A.; MAZZEI, J. L.; HENRIQUES, M. D.; KUBELKA, C. F. **Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2.** *International Immunopharmacology*, v. 8, p. 468-476, 2008.

- SALVINO, A. M. M. G. (2020). **Levantamento etnofarmacológico de plantas medicinais na bahia: uma revisão integrativa.**
- SANTOS, R.L. et al. **Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde.** Rev. Bras. Pl. Med., v.13, n.4, p.486-491, 2011.
- SARDAR, ET AL. (2020). **Comparative analyses of SAR-CoV-2 genomes from different geographical locations and other coronavirus family genomes reveals unique outbreak of pneumonia.** Clinical chemistry,66(4), 549-555.
- SILVA, B.Q.; HAHN, S.R. 2011 - **Uso de plantas medicinais por indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus ou dislipidemias.** Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v.2, p.36-40
- SILVA AB, ARAÚJO CRF, MARIZ SR, MENESES AB, COUTINHO MS, ALVES RBS. **O uso de plantas medicinais por idosos usuários de uma Unidade Básica de Saúde da Família.** Revista de Enfermagem UFPE, 9(3): 7636-7643, 2015.
- SILVA, M. D., SOARES, G. C. A., CARDOSO, C. M. L., GUERREIRO, T. S. B., GUIMARÃES, C. C., CHICRE, G. R., & DE FRANÇA TRINDADE, F. (2021). **Coronavírus: consequências da pandemia no ensino superior.** Revista Eletrônica Acervo Saúde,13(5), e7120-e7120
- SILVA AB, CAVALCANTE UMB, FAGUNDES RO, LIMA CMBL, ARAÚJO CRF. **Caracterização da automedicação por plantas medicinais em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico.** Interfaces Científicas, 6(1): 63-74, 2017.
- SILVA, A. C. M. (2019).**O uso de três plantas medicinais populares no Brasil: uma revisão da literatura.** Revista Saúde em Foco, (11), 435-444.
- SOUZA, C.M.P; BRANDÃO, D.O.; SILVA, M.S.P.; PALMEIRA, A.C.; SIMÕES, M.O.S.; MEDEIROS, A.C.D. 2013 - **Utilização de plantas medicinais com atividade antimicrobiana por usuários do serviço público de saúde em Campina Grande – Paraíba.** Revista Brasileira Plantas Medicinais, v.15, p.188-193
- SZWARCWALD, C. L. *et al.* **Estimação da razão de mortalidade materna no Brasil, 2008-2011.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 30, supl. 1, p. S71-S83, 2014.
- TARDIO J., PARDO SANTAYANA M. 2008. **Cultural importance indices: a comparative analysis.** World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- VIEIRA DRP, AMARAL FMM, MACIEL MCG, NASCIMENTO FRF, LIBÉRIO

SA, RODRIGUES VP. **Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation.** Journal of Ethnopharmacology, 155: 1441-1449, 2014

YANG, Z. W. D; & WU, T; & LIU, Q.(2020). **The SARS-CoV-2 outbreak: what we know.** International Journal of Infectious Diseases,94,4448.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde o início da COVID-19, vários produtos naturais de origem vegetal estão em um momento de grande ascensão, sendo investigados, quanto alternativa e/ou complemento terapêutico na COVID-19.

A análise dessa tendência de uso na sociedade contemporânea é motivada por diversos fatores, com ênfase a percepção da sociedade, alicerçada no mito “se natural não faz mal”, que o uso terapêutico de plantas é natural, seguro, barato e eficaz; estimulada, ainda pela carência de informações científicas das plantas empregadas para fins medicinais, visto que era uma doença nova, cercada de incertezas, sem comprovação da eficácia, espectro toxicológico e garantia de qualidade; o que expõe a população a riscos e perigos dado esse uso irracional.

No desenvolvimento da pesquisa Etnodirigida que fundamenta essa dissertação foi possível comprovamos a abrangência e representatividade da Etnofarmacologia na constatação que embora o estudo tenha sido realizado em área urbana, diversos entrevistados empregam empiricamente plantas no tratamento da COVID-19, com perfil de utilização ainda mais grave quando evidenciamos que tal prática não é do conhecimento dos profissionais de saúde; bem como pelos resultados que indicam que a maioria dos entrevistados refere uso associado de plantas aos demais recursos terapêuticos convencionais, situação essa que implica em sérios riscos de graves eventos adversos, com destaque aos uso de plantas potencialmente tóxicas e as interações com os medicamentos usuais.

Os resultados da pesquisa possibilitaram demonstrarmos, ainda, que embora algumas espécies vegetais referidas na população em estudo, já apresentem alguns estudos de investigação da atividade antiviral e/ou imunomoduladora, tais investigações são pontuais e inconclusivos, comprovando a necessidade de estudos mais robustos, o que deve estimular pesquisas de validação na área.

O banco de dados MedFlora, desenvolvido, desempenhará um papel fundamental ao impulsionar a pesquisa contínua de outras equipes de cientistas na busca por espécies vegetais que possam ser eficazes no tratamento da COVID-19. Ao consolidar informações sobre uma ampla gama de plantas e seus compostos bioativos, o MedFlora fornecerá uma plataforma abrangente para analisar as propriedades medicinais e as pesquisas já realizadas. Com acesso facilitado a dados confiáveis e atualizados, os pesquisadores poderão identificar conexões promissoras, acelerar a descoberta de potenciais tratamentos e contribuir significativamente para o avanço das opções terapêuticas contra essa doença desafiadora.

Como forma de promover a extensão com a população foi criada a cartilha “ Plantas medicinais na COVID-19: fato ou fake ?”. Essa iniciativa não apenas oferece orientação sobre o uso adequado de espécies vegetais no combate à doença, mas também desempenha um papel

crucial ao desmistificar conceitos equivocados que possam ter surgido ao longo da pandemia. Ao fornecer dados confiáveis e esclarecimentos sobre os benefícios reais das espécies medicinais, essa cartilha contribui para uma compreensão mais clara dos tratamentos alternativos disponíveis, promovendo assim a saúde e o bem-estar da população de maneira informada e responsável.

Os resultados promissores obtidos nesta pesquisa serão uma base sólida para a continuação. No âmbito do meu doutorado que será realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), pretendo aprofundar ainda mais a investigação das espécies vegetais com potencial no tratamento da COVID-19, utilizando a ampla gama de recursos e expertise disponíveis na instituição. Com o suporte da UFRJ e acesso a laboratórios de ponta, será possível realizar estudos mais abrangentes, experimentos rigorosos e análises detalhadas dos compostos bioativos dessas plantas, avaliando as propriedades antivirais frente ao SARS-CoV-2, de extratos, frações e fitoconstituintes de 15 espécies vegetais referidas de uso popular no estado de Maranhão, em concordância de uso com a comunidade Tenetehar/Guajajara, através de ensaios de interação, visando potencialmente contribuir com descobertas que poderão revolucionar a abordagem terapêutica contra essa pandemia global.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, U. P. **Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants?.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.24, n.2, p.110-115, 2014.
- ALBUQUERQUE, U.P.; HANAZAKI, N. **As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.16, p. 678-689, 2006.
- AMOROZO, M.C.M. **Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antônio do Leverger, MT, Brasil.** Acta Botanica Brasilica, v.16, n.2, p.189-203, 2002. DOI:<https://doi.org/10.1590/S0102-33062002000200006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abb/a/KX7Xy9RPn5qpyXhmt7YfntL/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 ago. 2022.
- ALENCAR, M.V.O.B. et al. **Genotoxicidade e Nefrotoxicidade da Morinda citrifolia em Estudos Pré-Clínicos: Riscos à Saúde Pública.** Centro Universitário Uninovafapi – Revista Interdisciplinar, Vol.6: p.1-8, 2013.
- ALVES, H. K. D. R. **Conhecimentos e práticas do uso de plantas medicinais com Abordagem etnobotânica, no município de Morrinhos-Goiás: Estudo de caso.** 2016. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ambiente e Sociedade) - Campus Sudeste – Sede: Morrinhos, Universidade Estadual de Goiás, Morrinhos-GO. Disponível em: <http://www.btd.ueg.br/handle/tede/531>. Acesso em: 05 ago. 2021.
- AMARAL, F.M.M. **Potencial giardicida de espécies vegetais: aspectos da etnofarmacologia e bioprospecção.** João Pessoa, 346p. Tese de Doutorado, Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, 2007.
- ALEXANDRE RF, BAGATINI F, SIMÕES CMO 2008. **Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho.** *Rev Bras Farmacogn* 18:455-463.
- AMARAL F.M.M. et al. **Avaliação de drogas vegetais comercializadas em São Luís/Maranhão.** Revista Brasileira de Farmacognosia, Vol. 13, p.27-30, 2003.
- AMARAL F.M.M. et al. **Riscos na utilização de plantas para uso medicinal comercializadas em mercados de São Luís/Maranhão.** Revista de Ciências da Saúde, Vol. 3, p.37-42, 2001.
- AHMAD A, REHMAN MU, ALKHARFY KM. **An alternative approach to minimize the risk of coronavirus (Covid-19) and similar infections.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Apr;24(7):4030-4034. doi: 10.26355/eurrev_202004_20873.
- ARGENTA, S.C. ARGENTA, L. C. GIACOMELLI, S.R; CEZAROTTO, V.S. **Plantas medicinais: cultura popular versus ciência.** Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI, v.7, n.12: p.51-60, 2011. Disponível em: <https://www.ufpb.br/nepfhf/contents/documentos/artigos/fitoterapia/plantas-medicinaiscultural-popular-versus-ciencia.pdf>. Acesso em: 13 set. 2022.
- ADHIKARI B., MARASINI B.P., RAYAMAJHEE B., BHATTARAI B.R., LAMICHHANE G., KHADAYAT K., ADHIKARI A., KHANAL S., PARAJULI N. (2020) **Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID-19: A review.** *Phytotherapy Research.* 1–15. (<https://doi.org/10.1002/ptr.6893>).

ARAÚJO, I. G., DE SOUZA OLIVEIRA, E., PIRES, V. R., & DE MORAIS, A. C. L. N. (2021). **Imunopatologia do SARS-CoV-2 e análise dos imunizantes no território brasileiro**. *Revista de Casos e Consultoria*, 12 (1), e23990-e23990.

ALVES, H. K. D. R. **Conhecimentos e práticas do uso de plantas medicinais com Abordagem etnobotânica, no município de Morrinhos-Goiás: Estudo de caso**. 2016.108 f. Dissertação (Mestrado em Ambiente e Sociedade) - Campus Sudeste – Sede: Morrinhos, Universidade Estadual de Goiás, Morrinhos-GO. Disponível em: <http://www.btd.ueg.br/handle/tede/531>. Acesso em: 05 ago. 2021.

BRASIL. **Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente**. Comissão Assessora de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: Conselho. Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2019. 4ª edição. 86 p.

BHARGAVA, H.D., 2020. **Corona virus History**. WebMD medical reference.2020

BI, Q., LESSLER, J., ECKERLE, I., LAUER, S.A., KAISER, L., VUILLEUMIER, N., CUMMINGS, D.A.T., FLAHAULT, A., PETROVIC, D., GUESSOUS, I., STRINGHINI, S., AZMAN, A.S., 2020. **Household transmission of SARS-COV-2: insights from a population-based serological survey**. medRxiv, 2020.2011.2004.20225573.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. **Nota Técnica: Vacina Covid-19 Pfizer –BioNtech**. Ceará. https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/30_04_2021-Nota-Te%CC%81cnica_-_Pfizer.pdf. Acesso em: 20 ago. 2022.

BRASIL. **Coronavírus (COVID-19). Vacinas contra a COVID-19**. Our World in Data.2022. BRASIL. **Medicamentos aprovados para tratamento da Covid-19**. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>>. Acesso em: 26 nov. 2022.

BERNHEIM, X. MEI, M. HUANG, Y. YANG, Z.A. FAYAD, N. ZHANG, K. DIAO, B. LIN, X. ZHU, K. LI, CHEST CT. **Findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection**. *Radiology* 95 (2020) 685–691.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde sem fake news**. 2020b. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/fakenews>>. Acesso em 20 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). **Protocolo de manejo clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. 33

BRASIL. **Portaria nº 648 de 28 de março de 2006, que aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes e normas para a organização da Atenção Básica para o Programa Saúde da Família (PSF) e o Programa Agentes Comunitários de Saúde (PACS)**. Diário Oficial da União. Brasília, 2006a. 26 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa** (Cadernos de Atenção Básica - CAB, n. 19). Brasília :Ministério da Saúde, 2006b.

BADKE, M. R.; SOMAVILLA, E. A.; HEISLER, E. V., ANDRADE, A de; BUDÓ, M. DE L. D.; GARLET, T. M. B. **Saber popular: Uso de plantas medicinais como forma terapêutica no cuidado à saúde**. *Rev. Enferm*, v.6, n.2, p. 225- 234, 2016. Disponível em: https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/17945/pdf_1. Acesso em: 25 jun. 2021.

BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012. 156 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica ; n. 31)

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. **Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006**. Aprova a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e dá outras providências, 2006a.

BRANDÃO, M. G. L. **Plantas medicinais e fitoterápicos**. Belo Horizonte: UFMG, 2009. 43p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde , 2012a; 156 p. il. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica; n. 31).

BRITO, M.C.A. **Farmacovigilância em fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart.exSpreng (babaçu)**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, 2015.

BATALHA JÚNIOR, N.J.P. **Farmacovigilância em fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de plantas e seus produtos derivados empregados em doenças do aparelho digestório adquiridas em estabelecimentos comerciais no município de São Luís, Estado do Maranhão, Brasil**. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Maranhão, 2017

COSTA , J.V.S. **Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais utilizadas no tratamento da obesidade no hospital Dr. Carlos Macieira, em São Luís, Maranhão**. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em MEDICINA) - Universidade Ceuma. 2012.

CEE. **Centro de Estudos Etnobotânicos e Etnofarmacológicos**. Etnobotânica e Etnofarmacologia. 2016. Disponível em:<<http://www.cee.unifesp.br/etnofarmacologia.htm>>. Acesso em: 10 de abril de 2019.

CAMPOS, S.C. et al. **Toxicidade de espécies vegetais**. Rev. Bras. Pl. Med., v.18, n.1, p.373-382, 2016.

CARVALHO, A. C. B. *et al* **Regulação brasileira em plantas medicinais e fitotrâpicos**. *Revista Fitos*, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 5-16, 2012.

CÓRDULA, E. B. L.; NASCIMENTO, G. C. C. **Etnoconhecimento e a escola para um futuro sustentável**. Revista Educação Pública, [S.l] [S.p], ISSN: 1984-6290. DOI:10.18264/REP Disponível em: <https://educacaopublica.cecierj.edu.br/artigos/14/7/etnoconhecimento-e-a-escola-paraum-futuro-sustentaacutevel>. Acesso em 16 set. 2021.

CAMARGO, M.T.L.A. **Contribuição etnofarmacobotânica ao estudo de *Petiveria alliacea* L. – Phytolacaceae – (“amansa – senhor”) e a atividade hipoglicemiante relacionada a transtornos mentais**. Dominguezia, Vol. 23, n. 1, p. 21-27, 2007.

CHEN C, CHONG YJ, HIE SL, SULTANA R, LEE SHD, CHAN WSD, CHAN SY,CHEONG HH. **Complementary and alternative medicines use among pediatric patients with epilepsy in a multiethnic community**. *Epilepsy & Behavior*, 60: 68-74; 2016.

CALIXTO, J.B. **Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America**. A personal

view. *J Ethnopharmacology*; Vol.100, p.131-4, 2009.

CONVENÇÃO SOBRE DIVERSIDADE BIOLÓGICA. (1992). **Secretaria da Convenção sobre Diversidade Biológica**. Recuperado de: <https://www.cbd.int/convention/> Acesso em: 10 ago. 2022.

CHRZANOWSKI J, CHRZANOWSKA A., GRABO W (2020) **Glycyrrhizin: An old weapon against a novel coronavirus**. *Phytotherapy Research*. 1–8. (<https://doi.org/10.1002/ptr.6852>).

CUI J., LI F., SHI Z.L. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses**. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181–192

DANTAS, J. I. M.; TORRES, A. M. **Abordagem etnobotânica de plantas medicinais em uma comunidade rural do sertão alagoano**. *Diversitas Journal*, v. 4, n. 1, p. 39-48, 2019.

DICIONÁRIO DE CAMBRIDGE. **Significado de fake news em inglês [Internet]**. Cambridge Dictionaire. [acessado 2020 Jul 20]. Disponível em: <https://dictionary.cambridge.org/pt/dicionario/ingles/fake-news>

DE MATOS MÜLLER, FELIPE; DE SOUZA, MÁRCIO VIEIRA. **Fake news: um problema midiático multifacetado**. In: *International Congress of Knowledge and Innovation-Ciki*. 2018

DOS SANTOS RIBEIRO, BÁRBARA CRISTINA MARQUES; DE MELO FRANCO, ISABELA; SOARES, CHARLENE CARVALHO. **Competência em informação: as fake news no contexto da vacinação**. *Múltiplos Olhares em Ciência da Informação-ISSN 2237- 6658*, v. 1, n. 2, 2018

DE ARAÚJO, INESITA SOARES; JANINE MIRANDA. **Comunicação e saúde**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2007

DROSTEN C., GUNTHER S., PREISER W., VAN DER WERF S., BRODT H.R., BECKER S., RABENAU H., PANNING M., KOLESNIKOVA L., FOUCHIER R.A., BERGER A., BURGUIERE A.M., CINATL J., EICKMANN M., ESCRIOU N., GRYWNA K., KRAMME S., MANUGUERRA J.C., MULLER S., RICKERTS V., STURMER M., VIETH S., KLENK H.D., OSTERHAUS A.D., SCHMITZ H., DOERR H.W. **Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome**. *N. Engl. J. Med*. 2003;348:1967–1976.

DE CLERQ E. **Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV**. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Apr;33(4):307-20. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.010. Epub 2008 Dec 23. PMID: 19108994.

DE MATOS MÜLLER, FELIPE; DE SOUZA, MÁRCIO VIERA. **Fake news: um problema midiático multifacetado**. In: *International Congress of Knowledge and Innovation-Ciki*. 2018.

DE ARAÚJO, INESITA SOARES; CARDOSO, JANINE MIRANDA. **Comunicação e saúde**. SCIELO-Editora FIOCRUZ, 2007.

ERNST E. **Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence**. *European Journal of Pediatrics*, 162: 72-80; 2003.

EKPENYONG CE, AKPAN E, NYOH A. **Ethnopharmacology, phytochemistry, and biological activities of *Cymbopogon citratis* (DC.) Stapf extracts**, *Chinese Journal of Natural Medicines*, Vol. 13, p. 321- 337, 2015.

ELISABETSKY, E *Etnofarmacologia*. **Ciência e Cultura**, v.55, p.35-36, 2003.

ELISABETSKY, E.; COSTA, L.C. **Alkaloid alstonine as a prototype drug a review of its**

- pharmacological properties.** *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, Vol. 3, n.1, p. 39-48, 2006.
- ELISABETSKY, E.; SOUZA, G. C. **Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas.** In: SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 6.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p.107-122, 2010.
- FOUCHIER R.A., KUIKEN T., SCHUTTEN M., VAN AMERONGEN G., VAN DOORNUM G.J., VAN DEN HOOGEN B.G., PEIRIS M., LIM W., STOHR K., OSTERHAUS A.D. **Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus.** *Nature.* 2003;423:240.
- FERREIRA, T.T.D. **Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais empregadas em crianças no município de São Luís, Maranhão, Brasil.** 2018. 123 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.
- FONSECA-KRUEL, V. S. da; PEIXOTO, A. L. **Etnobotânica na reserva extrativista marinha de Arraial do Cabo, RJ, Brasil.** *Acta Botanica Brasilica*, v. 18, n. 1, p. 177-190, 2004.
- FISHER D, HEYMANN QA (2020). **The novel coronavirus outbreak causing COVID-19.** *BMC Med.* 18 (1):1–3.
- FATIMA N, NAYEEM N. **Toxic Effects as a Result of Herbal Medicine Intake.** In: SOLONESKI S, LARRAMENDY ML. *Toxicology - New Aspects to This Scientific Conundrum*, IntechOpen, 2016. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/toxicology-new-aspects-to-this-scientific-conundrum/toxic-effects-as-a-result-of-herbal-medicine-intake>. Acesso em: 12 abril 2019.
- GRISOTTI, M. **Pandemia de Covid-19: agenda de pesquisas em contextos de incertezas e contribuições das ciências sociais.** *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 30, n. 2, e300202, 2020
- GALLO M, SARKAR M, AU W, PIETRZAK K, COMAS B, SMITH M, JAEGER TV, EINARSON ARN, KOREN G 2000. **Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea: a prospective controlled study.** *Arch Intern Med* 160:3141-3143.
- GURTLER, S. A. C. El All. **Gestão de estoques no enfrentamento à pandemia de COVID19,** Ribeirão Preto, SP, 2020.
- GODINHO, J. W. L. S. **Estudo de validação de Attalea speciosa Mart. ex. Spreng.: aspectos da etnofarmacologia e química.** 2017. 134f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.
- GODINHO, J.W.L.S. **Atenção Farmacêutica em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de amostras de Passiflora edulis Sims. adquiridas em farmácias e drogarias no município de São Luís, estado do Maranhão.** Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Maranhão. 2014.
- GONÇALVES, M. C. **Farmacovigilância em Fitoterapia: comércio e controle de qualidade de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão.** São Luís, 118p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão, 2016
- GURIB-FAKIM A. **Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow.** *Mol Aspects Med.* 2006 Feb;27(1):1-93. doi: 10.1016/j.mam.2005.07.008. Epub 2005 Aug 18. PMID: 16105678.

- HUANG J, TAO G, LIU J, CAI J, HUANG Z, CHEN JX (2020) **Current prevention of COVID-19: Natural Products and Herbal Medicine.** *Front. Pharmacol.* 11:588508. (doi: 10.3389/fphar.2020.588508).
- HAN HJ, WEN HL, ZHOU CM, CHEN FF, LUO LM, LIU JW, YU XJ (2015) **Bats as reservoirs of severe emerging infectious diseases.** *Virus Res.* 205: 1–6. (doi: 10.1016/j.virusres.2015.05.006 PMID: 25997928).
- HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; COSTA, C. R.; CUNHA, G.; VIEIRA, D. **A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v.22, n.8, p.2559-2569, 2017
- HENRIQUES C. **A dupla epidemia: febre amarela e desinformação.** *Rev Eletrônica Comunicação Informação Inovação Saúde* 2018; 12(1):9-13.
- ISLAM M.T., SARKAR C., EL-KERSH D.M., JAMADDAR S., UDDIN S.J., SHILPI J.A., MUBARAK M.S. (2020a) **Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data.** *Phytotherapy Research.* 34:2471–2492. (<https://doi.org/10.1002/ptr.6700>).
- ISLAM MN, HOSSAIN KS, SARKER PP, FERDOUS J, HANNAN A, RAHMAN M, CHU DT, UDDIN J (2020b) **Revisiting pharmacological potentials of Nigella sativa seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure.** *Phytotherapy Research.* 2020;1–16. (<https://doi.org/10.1002/ptr.6895>).
- JANEWAY, CHARLES A., TRAVERS, PAUL, WALPORT, MARK, & SHLOMCHIK, MARK J. (2001). **Imunobiologia: O Sistema Imune em Saúde e Doença.** 5ª edição. Porto Alegre: Artmed.
- JESUS, N.A.; SUCHARA, E.A. **Cultivo de plantas tóxicas e a ocorrência de intoxicações em domicílios no município de Barra do Graças.** *Revista Eletrônica da UNIVAR*, v.2; n.10, p.89-95, 2013.
- JIN. YANG, Y. ZHENG, X. GOU, K. PU, Z. CHEN, Q. GUO, R. JI, H. WANG, Y. WANG, Y. ZHOU, **Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis.** *Int. J. Infect. Dis.* 94 (2020) 91–95.
- KLEIN, T. et al. **Fitoterápicos: um mercado promissor.** *Revista Ciência Farmacológica Básica Aplicada.* Vol. 30, n.3, p. 241-248, 2009
- LAPA, A.J. et al. **Farmacologia e toxicologia de produtos naturais.** In Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org). *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 5.ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, p. 247-262, 2004.
- LIMA, S.C.S. et al. **Representations and uses of medicinal plants in elderly men.** *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Vol.20, n.4, p.778-786, 2012.
- LIPSITCH, M.; SWERDLOW, D. L.; FINELLI, L. **Defining the epidemiology of Covid-19—studies needed.** *New England journal of medicine*, v. 382, n. 13, p. 1194–1196, 2020.
- LAKATOS EVA MARIA. **Fundamentos de metodologia científica.** - 5. ed. - São Paulo: Atlas 2003. ISBN 85-224-3397-6
- LU, H.; STRATTON, C. W.; TANG, Y. W. **Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle.** *Journal of Medical Virology*, v.92, p. 401-402, 2020.
- LI, Q. et al.(2020) **Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-Infected**

pneumonia. New England Journal of Medicine, [S. l.], v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020.

LEMOS ICS, SANTOS ADF, BARBOSA LGS, KERNTOPF MR, FERNANDES GP. **Use of natural resources for treatment of childhood illness.** Revista de Enfermagem da UFPI, 5: 38-45; 2016c.

LAPA, A.J. et al. **Farmacologia e toxicologia de produtos naturais.** In Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5.ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, p. 247-262, 2004.

LARANJEIRA, D. B. S. et al. **Plantas medicinais em quintais produtivos no semiárido baiano.** Cadernos Macambira, v. 1, n. 2, p. 123-127, 2016.

MELO, C. R. et al. **O uso de plantas medicinais para doenças parasitárias.** Revista Acta Brasiliensis, v. 1, n. 1, p. 28-32, 2017

MENGUE, S.S., SCHENKEL, E.P., MENTZ, L.A., SCHMIDT, M.I. **Uso de plantas medicinais na gravidez.** Sanseverino, M.T.V.; Spritzer, D.T. e Schuler-Faccini, L. (Org.). Manual de Teratogênese. Porto Alegre: Editora da Universidade, UFRGS, 2001, pp. 423-450

MIRANDA, G. et al. **Tromboembolismo pós vacinação de COVID-19: uma revisão bibliográfica.** Revista Corpus Hippocraticum, v. 1, n. 1, 2022.

MONSENY, A.M. et al. **Poisonous plants: an ongoing problem.** Anales de Pediatría, Vol.85: 347-353, 2015

MALABADI R.B., CHALANNAVAR R.K., SUPRIYA S., NITYASREE B.R., SOWMYASHREE K., METI N.T. (2018) **Role of botanical drugs in controlling dengue virus disease.** International Journal of Research and Scientific Innovations. 5(7): 134-159.

MELO, J. R. R.; et al. **Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19.** Cadernos de Saúde Pública, v. 37, 2021.

MEDEIROS, PRISCILA MUNIZ; LÔRDELO, TENAFLAE DA SILVA. **Novas mídias: lugar de opinião? Lugar de informação?.** Estudos em Jornalismo e Mídia, v. 9, n. 1, p. 34-48, 2012.

MATOS, A. K. A. **Plantas medicinais no nordeste brasileiro: biodiversidade e os seus usos.** 2021. 62 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Biológicas, Centro Universitário Ages, Paripiranga, 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/14860>. Acesso em: 05 ago. 2021.

MALABADI RB, VIJAYKUMAR S (2008) labadi RB, Vijaykumar S. **Evaluation of antifungal property of medicinal plants.** Journal of Phytological Research. 21(1):139-142.

MALABADI RB, PARASHAR A, GANGULY A, SURESH MR (2020b). **Expression of dengue virus envelope protein in a different plant system.** Faculty Research and Development day, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Canada, 19th November 2010. Abstract No-69, page.

MALABADI RB, GANGULY A, TEIXEIRA DA SILVAEIXEIRA DA SILVA JA, PARASHAR A, SURESH MR, SUNWOO HH (2011a) **Overview of plant-derived vaccine antigens: dengue virus.** J. Pharm. Pharm. Sci. 14: 400– 413.

MALABADI RB, CHALANNAVAR RK, SOWNYASHREE K, SUPRIYA S, NITYASREE, BR, GLEISER RM, METI NT, VILAYAKUMAR S, MULGUND GS, GANI RS, NASALAPURE A, CHOUGALE R, MASTI S, CHOUGALE A, DIVAGAR MS, KASAI D, ODHAV B, BAIJNATH H

(2016a). **Ebola virus: Updates on plant made vaccine development.** *International Journal of Research and Scientific Innovations*. 3(6):4-12

MALABADI RB, CHALANNAVAR RK, SUPRIYA S, NITYASREE BR, SOWMYASHREE K, MULGUND GS, METI NT (2017a) . **Dengue virus disease: Recent updates on vaccine development.** *International Journal of Research and Scientific Innovations*. 4(7):08-29.

MALABADI RB, CHALANNAVAR RK, SUPRIYA S, NITYASREE BR, SOWMYASHREE K, MULGUND GS, METI NT (2017b). **Dengue virus disease: Current updates on the use of Carica papaya leaf extract as a potential herbal medicine.** *International Journal of Research and Scientific Innovations*. 4(8):36-50

MAHMOOD N, NASIR SB, HEFFERON K(2021). **Plant-based drugs and vaccines for COVID-19.** *Vaccine*. 9: 15. (<https://doi.org/10.3390/vaccines9010015>).

MAGALHÃES, K. N.; BANDEIRA, M. A.; MONTEIRO, M.P. **Plantas medicinais da caatinga do nordeste brasileiro: etnofarmacopeia do Professor Francisco José de Abreu Matos.** [livro eletrônico]. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2020. 253p.disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/54867/1/2020_liv_knmagalhaes.pdf. Acesso em: 2 jun. 2022.

NEIVA, V. A. et al. **Plant species used in giardiasis treatment: Ethnopharmacology and in vitro evaluation of anti-Giardia activity.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Vol. 24, p. 215-224, 2014.

NEIDERUD CJ. **How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases.** *Infect Ecol Epidemiol*. 2015 Jun 24;5:27060. DOI: 10.3402/iee.v5.27060.

NOGRADY B. **What the data say about asymptomatic COVID infections.** *Nature*. 2020

NEWALL CA, ANDERSON, LA, PHILLIPSON, JD. **Plantas Medicinas: Guia para profissional de saúde.** Ed. Premier, 2002.

OLIVEIRA, R.B.; GODOY, S.A.P.; COSTA, F.B. **Plantas Tóxicas: Conhecimento e Prevenção de Acidentes.** 1ª edição. Editora Holos, 2003. 64p.

OLIVEIRA DR, FERREIRA JÚNIOR WS, BITU VCN, PINHEIRO PG, MENEZES CDA.BRITO JUNIOR FE, ALBUQUERQUE UP, KERNTOPF MG, COUTINHO HDM, FACHINETTO R. MENEZES IRA. **Ethnopharmacological study of Stryphnodendron rotundifolium in two communities in the semi-arid region of northeastern Brazil.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24: 124-132; 2014.

OLIVEIRA, F.C. *et al.* **Avanços nas pesquisas etnobotânicas no Brasil.** *Acta Botânica Brasílica*, Vol. 23, n. 2, p.590-605, 2009

OLIVEIRA D. L. N., SILVA, N., SILVA F. S. & GUIMARÃES, A. S. (2020a). **Integrando conhecimentos: uma abordagem etnobotânica para o ensino de ciências.** *Brazilian Journal of Development*, 6 (9), 64202–64219.

OLIVEIRA, F.C. *et al.* **Avanços nas pesquisas etnobotânicas no Brasil.** *Acta Botânica Brasílica*, Vol. 23, n. 2, p.590-605, 2009.

OLIVEIRA, T. D.. **Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas no bairro Saramenha de Cima, Ouro Preto, Minas Gerais.** 2017. 49 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2017. Disponível em: <https://monografias.ufop.br/handle/35400000/514>. Acesso em: 15 out 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). (2006). **Estratégia da OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005**. Genebra, Suíça: OMS.

PNUMA. **CBD/WG-ABS/1/4**. Disponível em: Acesso em: 02 agosto de 2022.

PINHEIRO, S. **Coordenador da CODSA adverte: “Vacina é o tratamento mais eficaz contra o COVID-19! 2021**. Disponível em: <https://www.trt8.jus.br/noticias/2021/coordenador-da-codsa-adverte-vacina-e-otratoamento-mais-eficaz-contr-o-COVID-19>. Acesso em: 04 mai. 2022.

PILLA, M. A. C.; AMOROZO, M. C. de M.; FURLAN, A. **Obtenção e uso das plantas propriedades e atividades biológicas de ervas frescas e as secas obtidas em Fortaleza–CE-Brasil**. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 9, p. 91112-91136, 2021

PAULES CI, MARSTON HD, FAUCI AS (2020). **Coronavirusinfections-more than just the common cold**. JAMA. 323: 707.

PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA [2012: pg.55.]. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicin_ais_cab31.pdf>. Acesso em: 05 set. 2022.

PARIDA P.K., PAUL D., CHAKRAVORTY D. (2020) **The natural way forward: Molecular dynamics simulation analysis of phytochemicals from Indian medicinal plants as potential inhibitors of SARS-CoV-2 targets**. Phytotherapy Research. 34:3420–3433.(<https://doi.org/10.1002/ptr.6868>)

PESSONI, A. **Enciclopédia Intercom de Comunicação**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Estudos Interdisciplinares da Comunicação, 2010.

PANDEYA SC, PANDEA V, SATIA D, UPRETIA S, SAMANTA M (2020) **Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2**. Life Sciences. 256: 117956. (<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117956>)

PINILLOS M A.et al. **Intoxicacion por alimentos, plantas y setas**. Anales Sin San Navarra. Vol.26: p.243-263; 2003.

RAZONABLE RR (2011). **Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus**. Mayo Clin Proc. 2011 Oct;86(10):1009-26. doi: 10.4065/mcp.2011.0309. PMID: 21964179; PMCID: PMC3184032.

REVISTA PIAUÍ. **Cenas de um Brexit sem fim: As consequências da pequena rebeldia britânica [Internet]**. 2019 [acessado 2020 Jul 20]. Disponível em: <https://piaui.folha.uol.com.br/materia/cenas-de-um-brexitsem-fim/>

ROGÉRIO, I. T. S. **Levantamento etnofarmacológico de plantas medicinais na comunidade quilombola de São Bento, Santos Dumont, Minas Gerais**. 77f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

RODRIGUES, A. C. C.; GUEDES, M. L. S. **Utilização de plantas medicinais no Povoado Sapucaia, Cruz das Almas-Bahia**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Paulínia, v. 8, n. 2, p. 1-7, 2006.

SOUZA, G. S. **Tratado descritivo no Brasil em 1587**. São Paulo: Companhia Editora Nacional e Editora da USP, 1971.

SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. **Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos.** Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, Brasil, 2003.

STEBBING J, PHELAN A, GRIFFIN I, TUCKER C, OECHSLE O, SMITH D, RICHARDSON P. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):400-402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113509; PMCID: PMC7158903.

SHEREEN M.A., KHAN S., KAZMI A., BASHIR N., SIDDIQUE R. **COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses.** *J. Adv. Res.* 2020;24:91–98.

SOUSA, M.R.N. (2020) **Patogênese e perspectivas de tratamento da Covid-19: uma revisão.** *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e05973730- e05973730, 2020.

SAIF LJ (2004) **Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome?** *Rev. Sci. Tech.* 23: 643–660.

SONAGLIO, D. et al. **Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos.** *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 5 ed. rev. ampl., primeira reimpressão. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC. p. 289-326, 2010.

SHEN X., ZOU X., ZHONG X., YAN J., L L. **Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19.** *Crit. Care.* 2020;24:200.

SANTOS, M. R. A.; LIMA, M. R.; FERREIRA, M. G. R. **Uso de plantas medicinais pela população de Ariquemes, em Rondônia.** *Horticultura Brasileira*, [S. l.], v. 26, n. 2, p.244-250, abr./jun. 2008.

SHI Y, WANG Y, SHAO C, HUANG J, GAN J, HUANG X, BUCCI E, PIACENTINI M, IPPOLITO G, MELINO G (2020) **COVID- 19 infection: The perspectives on immune responses.** *Cell Death Differ.* 27: 1451–1454. SANTOS, B.C.M. et al. **Percepções dos idosos sobre plantas tóxicas.** *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, Vol.11 n.22; p. 2015.*

SINITOX. **Sistema Nacional de informações tóxico farmacológico.** 2017. Disponível em: < <https://sinitox.iciict.fiocruz.br/>>. Acesso em: 27 de agosto de 2023.

SANTOS, C.J.P. **Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais utilizadas no tratamento da obesidade no Hospital Universitário Presidente Dutra, em São Luís, Maranhão.** 74f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Maranhão. São Luís. 2004.

SILVEIRA, P.F. et al. **Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Vol.18, n. 4, p. 618-626, 2008.

SILVA MIG 2003. **Utilização de Fitoterápicos nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) no Município de Maracanaú-CE.** Fortaleza. 144p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará.

SILVA MIG, GONDIM APS, NUNES IFS, SOUSA FCF 2006. **Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE).** *Rev Bras Farmacogn* 16:455-462.

SPINELLI, Egle Müller; DE ALMEIDA SANTOS, Jéssica. **Jornalismo na era da pósverdade: fact-checking como ferramenta de combate às fake news.** *Revista Observatório*, v. 4, n. 3, p. 759-782, 2018.

SILVA, N. M. **A fitoterapia na história do Brasil**. Informativo Herbarium Saúde.N.29, 2004.

SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J.C.P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 486p

SECOLI, S.R. **Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos**. Revista Brasileira de Enfermagem, Vol.63, n.1, p.136-140, 2010.

SILVA, A. S. S. **Etnoconhecimento sobre plantas medicinais e inter-relações com o meio ambiente na comunidade do Catu, Canguaretama (RN, Brasil)**. 2018. 81f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento e Meio Ambiente) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/25517>. Acesso em: 05 set. 2021.

TOMAZZONI, M. et al. **Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica 1 popular**. PHYTOTHERAPY: THE INSTRUMENTAL SEARCH AS A THERAPY FITOTERAPIA POPULAR: LA BUSCA INSTRUMENTAL PARA EL ACTO DE LA PRACTICA DE LA FITOTERAPIA. v. 15, n. 1, p. 115–136, 2006.

THANARAJAH SE, BACKES H, DIFELICEANTONIO AG, ALBUS K, CREMER AL, HANSEN R, LIPPERT RN, CORNELLY OA, SMALL DM, BRÜNING JC, TITTEMEYER M. **Food Intake Recruits Orosensory and Post-ingestive Dopaminergic Circuits to Affect Eating Desire in Humans**. Cell Metab. 2019 Mar 5;29(3):695-706.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.12.006. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30595479.

THOTA S.M., BALAN V., SIVARAMAKRISHNAN V. (2020) **Natural products as home-based prophylactic and symptom management agents in the setting of COVID-19**. Phytotherapy Research. 34:3148–3167. (<https://doi.org/10.1002/ptr.6794>).

UOL. **Coronavírus faz CPI das Fake News estudar 52 quebras de sigilo à distância [Internet]**. Brasília; 2020 [acessado 2020 Jul 20]. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/politica/ultimas-noticias/2020/03/20/coronavirus-cpi-fakenews-votacao52-quebras-sigilos-whatsapp-facebook.htm>

VITAL SURVEILLANCES. **The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)**. China CDC Wkly. 2 (8) (2020) 113–122.

VEIGA JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. **Plantas medicinais: cura segura?** Química Nova, v.28, p.519-528, 2005.

VIEIRA, D.R.P. et al. **Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation**. Journal of Ethnopharmacology, Vol. 155, n. 3, p. 1441-1449, 2014.

VASCONCELOS, J.; VIEIRA, J.G.P.; VIEIRA, E.P.P. **Plantas tóxicas: Conhecer para prevenir**. Revista Científica da UFPA, Vol. 7, n.1, 2009

VIVEIROS, A. A.; GOULART, P. de F.; ALVIM, N. A. T. **A influência dos meios sociocultural e científico no uso de plantas medicinais por estudantes universitários da área da saúde**. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem, v. 8, n. 1, p. 62-70, 2004.

WOO PC, LAU SK, LAM CS, LAU CC, TSANG AK, LAU JH, BAI R, TENG JL, TSANG CC, WANG M, ZHENG BJ, CHAN KH, YUEN KY. **Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus**. J Virol. 2012 Apr;86(7):3995-4008. doi: 10.1128/JVI.06540-11. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22278237; PMCID: PMC3302495.

WU F., ZHAO S., YU B., CHEN Y.M., WANG W., SONG Z.G., HU Y., TAO Z.W., TIAN J.H., PEI Y.Y., YUAN ML, ZHANG Y.L., DAI F.H., LIU Y., WANG Q.M., ZHENG J.J., XU L., HOLMES E.C., ZHANG Y.Z. (2020a) **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** *Nature.* 579 (7798) 265-269.

WU YQ, ZOU L, YU X, SUN D, LI SB, TANG L, YANG JR, CHEN XY, WU YG, FANG H (2020b) **Clinical effects of integrated traditional Chinese and western medicine on COVID-19: A systematic review.** *Shanghai J. Tradit. Chin. Med.* 1–8.

WANG N., SHI X., JIANG L., ZHANG S., WANG D., TONG P., GUO D., FU L., CUI Y., LIU X., ARLEDGE K.C., CHEN Y.H., ZHANG L., WANG X. **Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4.** *Cell Res.* 2013;23:986–993.

WANG Q., ZHANG Y., WU L., NIU S., SONG C., ZHANG Z., LU G., QIAO C., HU Y., YUEN K.Y., WANG Q., ZHOU H., YAN J., QI J. **Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2.** *Cell.* 2020;181 894-904.e899.

YANG, X.et al.(2020) **Curso clínico e resultados de pacientes críticos com pneumonia por SARSCoV-2 em Wuhan, China: um estudo observacional retrospectivo e centrado em um único.** *The Lancet Respiratory Medicine* , v. 8, n. 5, pág. 475-481, 2020.

XU J., ZHANG Y. (2020) **Traditional Chinese medicine treatment of COVID-19.** *Complement. Ther. Clin. Pract.* 39:101165. (doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101165).

Z.M. CHEN, J.-F. FU, Q. SHU, Y.-H. CHEN, C.-Z. HUA, F.-B. LI, R. LIN, L.-F. TANG, T.- L. WANG, W. WANG, **Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus.** *World J. Clin. Pediatr.* 16 (3) (2020) 240–246.

ZHANG E, DU RH, LI B, ZHENG XS, YANG XL, HU B, WANG YY, XIAO GF, YAN B, SHI ZL, ZHOU P (2020a) **Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes.** *Emerging Microbes and Infections.* 9: 386-89.

ZHONG N.S., ZHENG B.J., LI Y.M., POON, XIE Z.H., CHAN K.H., LI P.H., TAN S.Y., CHANG Q., XIE J.P., LIU X.Q., XU J., LI D.X., YUEN K.Y., **Peiris, Guan Y. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February.** *Lancet.* 2003;362:1353–1358

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Traditional medicine strategy: 2014- 2023.** Geneva: WHO, 2013

WEYRICH LS, DUCHENE S, SOUBRIER J, ARRIOLA L, LLAMAS B, BREEN J, MORRIS AG, ALT KW, CAMELLI D, DRESELY V, FARRELL M, FARRER AG, FRANCKEN M, GULLY N, HAAK W, HARDY K, HARVATI K, HELD P, HOLMES EC, KAIDONIS J, LALUEZA-FOX C, DE LA RASILLA M, ROSAS A, SEMAL P, SOLTYSIAK A, TOWNSEND G, USAI D, WAHL J, HUSON DH, DOBNEY K, COOPER A. **Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus.** *Nature.* 2017 Apr 20;544(7650):357-361. doi: 10.1038/nature21674. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28273061.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for Medicinal plants.** WHO: Geneva, p. 78, 2003.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE
FITOTERAPIA COMO TERAPIA ALTERNATIVA E COMPLEMENTAR NA
COVID-19: REALIDADE E EXPECTATIVA

O senhor(a) está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “Fitoterapia como terapia alternativa e complementar NA COVID-19: realidade e expectativa”, a ser realizada pela Mestranda Beatriz Ribeiro Ferreira, sob a orientação da Profª Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral, da Universidade Federal do Maranhão, que tem como objetivo principal realizar um estudo de caracterização das espécies vegetais empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19; bem como investigar as informações divulgadas em sites nacionais para tais fins.

Nessa etapa da pesquisa, será realizado um levantamento de dados através da aplicação de uma entrevista semiestruturada com foco na abordagem das espécies vegetais empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19. Além disso será realizada uma revisão sistemática no site de busca Google, divulgados a partir de dezembro de 2019. Para no fim obtermos um banco de dados completo e usual.

Assegura-se que a identidade dos participantes será confidencial e que os dados coletados serão utilizados exclusivamente para atender aos objetivos da pesquisa. A conduta de coleta será através de uma entrevista, o qual foi elaborado sem inclusão de perguntas pessoais e/ou constrangedoras; portanto espera-se que os (as) entrevistados (as) não sofram riscos ou danos morais e/ou pessoais. Mas, embora com o cuidado na elaboração desse instrumento, pode sim, ocorrer de algum entrevistado não se sentir à vontade ou constrangido para responder algum item contemplado na entrevista. Sendo assim, o(a) senhor(a) tem a liberdade total de recusar a participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa. Ressalta-se também que o (a) entrevistado(a) não terá qualquer custo financeiro diante da pesquisa.

Entre os benefícios da pesquisa, o desenvolvimento do estudo etnofarmacológico aqui proposto, possibilitará obtermos dados da(s) forma(s) de preparação(ões), a(s) parte(s) utilizada(s), forma de obtenção, forma de preparação,

origem da informação, cuidados na guarda e conservação da reparação, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação, além dos dados sócio-econômicos; possibilitando, assim, a caracterização do uso de espécies vegetais empregadas terapêuticamente em idosos na amostra em estudo.

A análise desses dados permitirá ampliar o conhecimento acerca das espécies vegetais que podem ser utilizadas como alternativa e/ou complemento, quer na terapêutica e/ou na prevenção de COVID-19, para que assim consigamos alinhar se existe a prospecção de um possível bioproduto de origem vegetal para o enfrentamento desta pandemia, a partir das espécies em uso.

Os resultados poderão ser publicados em revistas da área da saúde ou interdisciplinar assim como apresentados em simpósios e/ou congressos.

Garante-se ainda que, em qualquer etapa do estudo, os participantes terão acesso aos responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Ficam disponíveis os contatos da pesquisadora responsável Beatriz Ribeiro Ferreira e Professora Dra. Flavia Maria Mendonça do Amaral, da Universidade Federal do Maranhão. Havendo dúvidas, questionamentos e/ou denúncias, registra-se o endereço e telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, situado na Sala 07, Bloco C, CEB Velho, Campus Universitário do Bacanga da UFMA (fone: 2109-8708).

Documento assinado digitalmente
gov.br BEATRIZ RIBEIRO FERREIRA
Data: 17/11/2022 09:24:30-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Documento assinado digitalmente
gov.br FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL
Data: 17/11/2022 13:02:45-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Beatriz Ribeiro Ferreira
(98)981783002

Flavia Maria Mendonça do Amaral
(98)981147738

Tendo recebido todas as informações necessárias, eu, _____ RG nº _____, aceito de livre e espontânea vontade, participar dessa pesquisa, e informo que assinei e recebi a cópia deste documento.

São Luís, ____ de _____ de 2022.

APÊNDICE B – Questionário etnofarmacológico



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

Pesquisadora: Beatriz Ribeiro Ferreira
Orientadora: Flavia Maria Mendonça do Amaral

ENTREVISTA

DADOS PESSOAIS

1. Nome: _____ 2. Idade: _____

3. Sexo: _____ 4. Escolaridade: _____

5. Bairro: _____

6. Faixa Salarial Familiar: () Menos de 2 salários mínimos () 1 salário mínimo () 2 a 4 salários mínimos
() 5 a 10 salários mínimos () Acima de 10 salários mínimos

7. Você possui algum problema de saúde? () SIM () NÃO

8. Em caso afirmativo, quais? () Hipertensão Arterial () Diabetes () Hipercolesterolemia
() Doença Renal () Obesidade () Enxaqueca/dor de cabeça
() Osteoporose () Outros: _____

9. Você teve COVID-19? () SIM () NÃO () NÃO SEI

10. Você utiliza (ou já utilizou) alguma planta para tratamento e/ou prevenção da COVID-19? () SIM () NÃO

(Sendo a resposta negativa na pergunta 10, prosseguir com as perguntas 10A, 10B e 10C)

10A. Em caso de resposta negativa ao uso de alguma planta para tratamento e/ou prevenção da COVID-19: por que não utilizou?

() Não conhece () Não acredita () Dificuldade de acesso () Só utiliza medicamentos prescritos pelo médico
() Outros: _____

10B. Embora não utilizando, você tem conhecimento de alguma planta indicada para tratamento e/ou prevenção da COVID-19?

() SIM () NÃO

10C. Se sim, qual(is) planta(s)? _____

(Sendo a resposta AFIRMATIVA na pergunta 10, prosseguir com as perguntas abaixo, referente a caracterização do uso de plantas no tratamento e/ou prevenção da COVID-19)

11. Qual(is) planta(s) usa(ou) para tratamento e/ou prevenção da COVID-19: _____

12. Como obteve informação sobre plantas empregadas no tratamento e/ou prevenção da COVID-19?

() Família/amigos
() Profissional da saúde (médico, farmacêutico, enfermeiro)
() Meios de comunicação (televisão, rádio, internet, folhetos, jornais ou revistas)
() Outros: _____

13. Onde você adquiriu a(s) plantas empregada(s) no tratamento e/ou prevenção da COVID-19?

- Horta doméstica Farmácia/drogaria
 Feira livre/mercado Loja de produtos naturais
 Outro: _____

14. Como você prepara (ou preparou) a(s) planta(s):

- Chás
 Decocção - colocar a planta em recipiente, adicionar água fria e ferver por 10 minutos com o recipiente tampado
 Infusão - adicionar água potável fervente sobre a planta dentro da xícara, abafar
 Maceração - adicionar um solvente (água ou outros) sobre a planta e deixar em contato por um tempo
 Garrafadas
 Compressas
 Pomadas
 Outro: _____

15. Qual a posologia empregada (quantas vezes você toma ou tomava ao dia)?

- 01 vez 02 vezes 03 vezes Outros: _____

16. Por quanto tempo: _____ dias _____ semanas

17. Qual o nível de satisfação com o tratamento?

- Ótimo Regular Bom Nenhum efeito

18. Quando você utilizou planta no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 na última vez, houve algum efeito prejudicial? (Pode assinalar mais de uma opção)

- Nenhum efeito Dor de cabeça Tontura Alteração no coração
 Azia Enjoo Cólicas abdominais Gosto amargo/metálico na boca
 Outros: _____

19. Você já ouviu alguma referência sobre toxicidade, perigo ou risco no uso da planta que você empregou no tratamento e/ou prevenção da COVID-19?

- Sim Não

19.1 Se sim, quais? _____

20. Durante o período do uso planta no tratamento e/ou prevenção da COVID-19, você usou junto algum outro produto (a exemplo de medicamentos para diabetes, hipertensão, osteoporose, gastrite etc) ao mesmo tempo? Sim Não

20.1 Se sim, quais? _____

21. Você comunicou do uso planta(s) no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 ao médico e/ou demais profissionais da saúde?

- SIM NÃO

.....
AGRADECIMENTO

Agradecemos muito pela sua valiosa colaboração na nossa pesquisa !

APÊNDICE C – Banco de Dados Dataflora



Base bibliográfica de dados das plantas utilizadas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19

EQUIPE RESPONSÁVEL

HISTORIA

CONTATOS

REFERÊNCIAS

LOGIN

CPF

SENHA

LOGAR

[Primeiro Acesso](#)

CONSULTAR PLANTAS

FILTROS

Nova Planta

Editar

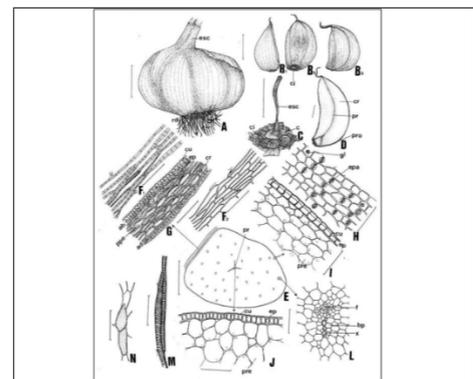
Nomeclatura Botânica

Nomeclatura Popular

Alho

Clique na imagem para abrir o relatório

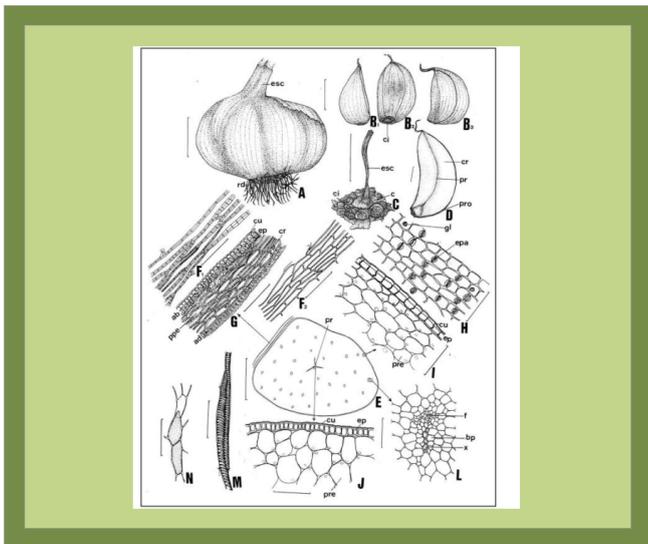
Deslogar



Allium sativum L.

Amaryllidaceae

Allium sativum L.



NOMENCLATURA POPULAR

Alho

FAMILIA

Amaryllidaceae

PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

Bulbo

DESCRIÇÃO DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Segundo descrição da Farmacopeia Brasileira (FB), O bulbo subgloboso é composto de seis a 20 bulbilhos (dentes-de-alho), de diferentes tamanhos, envoltos por várias folhas protetoras escamosas, esbranquiçadas ou rosadas, inteiras e membranáceas, que se destacam facilmente. Os bulbilhos estão inseridos em um caule discoide e achatado, prolongado por um escapo, com numerosas raízes adventícias fibrosas, amarelo-esbranquiçadas na face inferior. O bulbilho tem coloração esbranquiçada, rósea ou violácea, é ovoides, comprimido lateralmente, ligeiramente arqueado, assimétrico, com três a quatro lados, com a face externa convexa, as faces laterais planas e a face interna plano-côncava; a porção inferior mostra a cicatriz de sua inserção no caule. Cada bulbilho é envolvido por um prófílo escarioso, que circunda um catáfilo de reserva (raro dois), carnoso e succulento. O prófílo escarioso é liso, cartilaginoso, brilhante, e mais ou menos resistente. O catáfilo carnoso corresponde à droga; quando seccionado transversalmente apresenta uma região externa esbranquiçada mais ampla e uma região mais interna, estreita, amarelada a amarelo-esverdeada, correspondente aos primórdios foliares.

APÊNDICE D – Cartilha “Plantas Medicinais: Fato ou Fake ?”



<h1>XÔ COVID!</h1> <p>Beatriz Ribeiro Ferreira Produção Prof. Dr. Flavia Maria Mendonça do Amaral Organização Sarah Beatriz Ferreira Joselma Damiana Crovea Pinheiro Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho Colaboradores</p> 	<h2>ÍNDICE</h2> <p>A COVID-19 Perguntas e respostas.....pág. 4</p> <p>Orientações O que são plantas medicinais.....pág. 10 4 passos para o uso seguro de espécies medicinais..... pág.11 Alerta.....pág.14 Tipos de preparações.....pág.15 Medidas adotadas.....pág.16 Certo ou errado: teste seus conhecimentos.....pág.17</p> <p>Especie vegetais Espécies vegetais na COVID_19.....pág. 18</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Apresentação

A COVID-19 representa uma doença infecciosa emergente, cercada de dúvidas e incertezas, sendo constatada adoção de protocolos farmacológicos que mudam constantemente dada a dinâmica da origem, distribuição e variantes. Esse cenário de incertezas, ocasionou diversas especulações, levando a disseminação de informações incompletas e/ou falsas, as chamadas fake news. Nessas informações predominam divulgações do poder curativo e/ou contribuição no aumento da imunidade de diversos produtos e fármacos já usualmente empregados para outros fins terapêuticos, e, com destaque, a divulgação de espécies vegetais.

A desinformação da população sobre as espécies potencialmente nocivas é um sério problema de saúde pública, devido à falta de informações, bem como de medidas para o controle e prevenção das intoxicações. Portanto, esta cartilha tem como objetivo instruir a população sobre o uso seguro e racional de espécies vegetais no tratamento de sintoma da COVID-19



1 O que é COVID-19 ?

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que surgiu em Wuhan, China, no final de 2019.



Ainda existe a COVID-19 ? 2

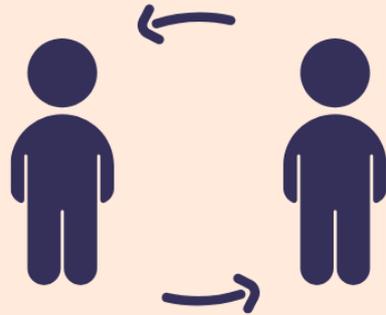
Sim, saímos do estado de pandemia mas o vírus ainda circula no meio ambiente, causando infecções e mortes.

3

Como é transmitido a COVID-19 ?

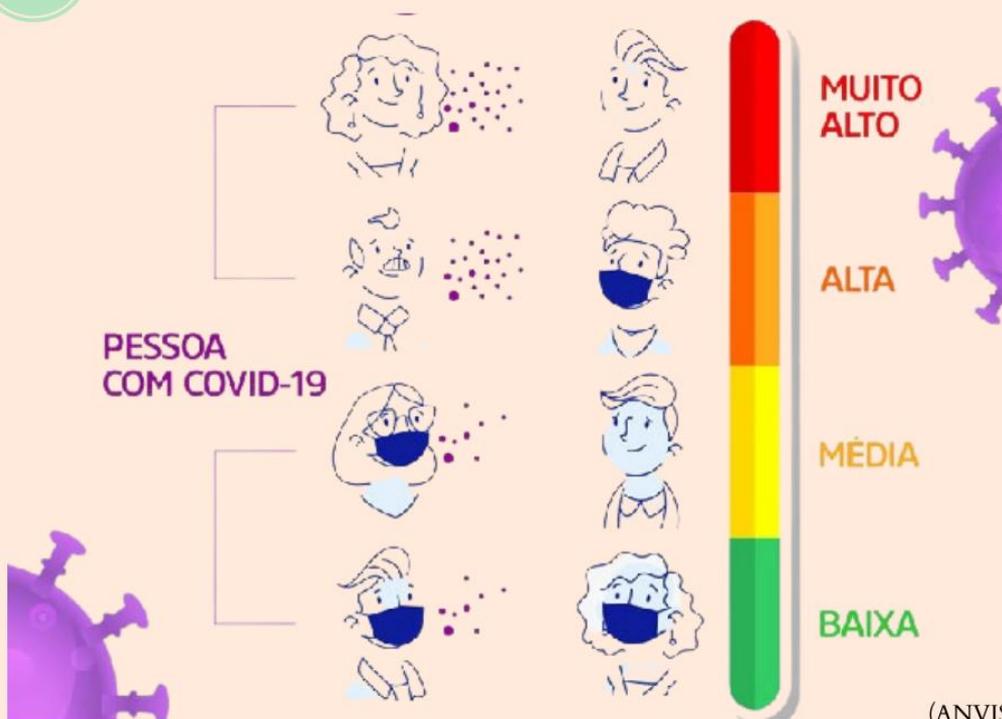
A transmissão do coronavírus costuma ocorrer pelo ar ou por contato pessoal com secreções contaminadas, como:

- Gotículas de saliva;
- Espirro;
- Tosse;
- Catarro;
- Contato pessoal próximo, como toque ou aperto de mão;
- Contato com objetos ou superfícies contaminadas, seguido de contato com a boca, nariz ou olhos.



3

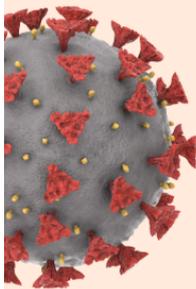
Como é transmitido a COVID-19 ?



(ANVISA,2021)

4 A crise de COVID-19 acabou ?

Como a própria OMS destacou, há pelo menos 3 bilhões de pessoas no planeta sem acesso a qualquer vacina contra COVID-19, ou seja, que podem contrair o SARS-Cov-2 e desenvolver a forma mais grave da doença e segundo Tedros, “a crise não terminará em nenhum lugar até que termine em todos”.



5 Só a COVID-19 tem variantes ?

Não, todos os vírus sofrem mutações ou seja mudam parte do seu material genético, podendo mudar as suas propriedades, como a transmissão (pode se espalhar mais ou menos facilmente) ou gravidade (pode causar doenças mais ou menos graves).

6 Porque a COVID-19 se espalhou no mundo com tanta facilidade ?

Vivemos em um mundo globalizado, onde o ir e vir é constante, atrelado ao fato dos pacientes sem sintomas serem capazes de transmitir o vírus e o mesmo infecta as células atacando uma proteína chamada furina, o que facilitou visto que ela está presente em vários tecidos humanos, isso significa que ela é capaz de atacar vários órgãos.



5

Quais medidas ainda devo ter com a COVID-19 ?



Lavar as mãos frequentemente com água e sabão



Cobrir com a boca e o nariz ao tossir ou espirra



Vacinas salvam vidas, vacine-se !



Em caso de qualquer doença viral, use máscara



Utilizar antisséptico de mãos à base de álcool para higienização

O que são plantas medicinais ?

Espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos, que tem eficácia provada.



(ANVISA,2021)



4

Passos para a utilização segura de uma planta medicinal:



1

Observe se a planta correta foi a escolhida.

As plantas medicinais têm nomes populares, que podem variar de um local para outro, mas também têm uma nomenclatura oficial, chamada de nome botânico, que é padronizado no mundo todo. Assim, sempre que possível, deve-se conhecer o nome botânico da planta para ajudar na sua correta identificação.

.....

Conheça qual a parte da planta deve ser utilizada

2

Folhas, flores, frutos, sementes, cascas, dependendo da parte utilizada podem ter substâncias distintas e apresentar outros efeitos terapêuticos e tóxicos, mesmo sendo da mesma planta.

3

Use apenas plantas provenientes de terrenos limpos

Longe de esgoto a céu aberto, fossas ou de beira de estradas, que tenham sido regadas com água potável, sem utilização de agrotóxicos armazenadas em ambientes limpos, arejados e livres de pragas, como insetos e roedores.

.....

Deve-se conhecer a forma correta de preparação

4

Algumas plantas medicinais devem ser preparadas, por exemplo, usando água quente, enquanto outros não podem. O alho, por exemplo, contém substâncias que degradam com o calor, não podendo ser usada água quente na sua preparação para evitar a perda de suas propriedades terapêuticas.

ALERTA



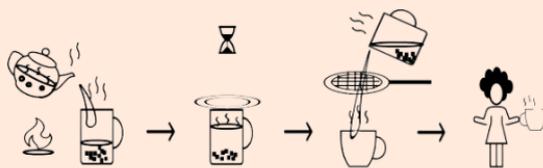
Lembre-se não é porque é natural que não faz mal. As plantas medicinais são excelentes no auxílio do tratamento de várias doenças, porém se utilizadas de forma inadequada, podem provocar intoxicações.



Alem disso, existem espécies consideradas tóxicas que não devem ser utilizadas, pois quer seja pela inalação, ingestão ou contato podem causar alterações patológicas em homens e animais.

Preparação de chás medicinais

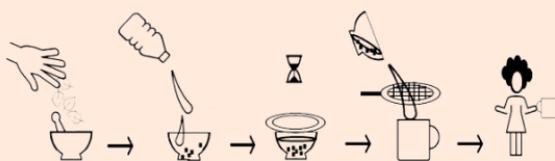
Conservação e validade: Deve ser preparada na hora da utilização.



INFUSÃO
(abafado)



DECOCÇÃO
(cozimento)



MACERAÇÃO
(à frio, de molho)

(ANVISA,2021)

MEDIDAS ADOTADAS

Medidas de referência equivalentes a:

- Colher das de sopa 15 mL / 3 g;
- Colher das de sobremesa 10 mL / 2 g;
- Colher das de chá 5 mL / 1g;
- Colher das de café 2 mL / 0,5 g;
- Xícara das de chá ou copo 150 mL.

CERTO OU
ERRADO ?

Ter acesso à informação correta e completa é a chave para a prevenção da COVID-19 e o uso de espécies vegetais.

Teste seus conhecimentos a seguir:

1 Todas as partes da planta são igualmente seguras e eficazes !

2 A população em geral pode usar qualquer planta como medicamento.

CERTO OU
ERRADO ?

Ter acesso à informação correta e completa é a chave para a prevenção da COVID-19 e o uso de espécies vegetais.

Teste seus conhecimentos a seguir:

3 Por ser natural, não faz mal !

4 Plantas não requerem dosagem precisa.

CERTO OU
ERRADO ?

Ter acesso à informação correta e completa é a chave para a prevenção da COVID-19 e o uso de espécies vegetais.

Teste seus conhecimentos a seguir:

5 Qualquer informação sobre plantas medicinais na internet é confiável !

6 Os efeitos colaterais do uso de espécies vegetais é reduzido comparado com o uso de medicamentos sintéticos.

Resposta do Quiz: Certo ou Errado ?



1

Em muitos casos, apenas partes específicas da planta (como raízes, folhas ou flores) contêm compostos ativos com propriedades medicinais. O uso incorreto de outras partes da planta pode ser ineficaz ou até mesmo prejudicial.



2

As plantas medicinais podem interagir entre si e também com medicamentos sintéticos. Grávidas, lactantes, crianças e pessoas com certas condições de saúde devem ter cuidado ao usar plantas medicinais e devem sempre consultar um profissional de saúde .



3

Essa afirmação é incorreta. Muitas plantas possuem compostos ativos que podem causar efeitos colaterais indesejados, interações medicamentosas ou alergias. O termo "natural" não garante automaticamente a segurança



4

A dosagem correta de plantas medicinais é crucial. Uma dosagem incorreta pode levar a efeitos adversos ou a falta de eficácia. É importante seguir as orientações de um profissional de saúde qualificado ou as recomendações presentes em estudos científicos.



5

Internet está cheia de informações não confiáveis e não verificadas. É fundamental obter informações sobre plantas medicinais a partir de fontes confiáveis, como revistas científicas de qualidade, livros especializados e oficiais, profissionais de saúde.



6

Em comparação com muitos medicamentos sintéticos, algumas plantas medicinais podem ter efeitos colaterais menos graves quando usadas corretamente, embora isso não signifique que estejam isentas de riscos.



10

**ESPÉCIES MEDICINAIS NO
CUIDADO À SAÚDE DURANTE A
PANDEMIA DA COVID-19:**





Fonte: margouillatphotos, 2022

ALHO

Allium sativum L.

- **Familia:** Amaryllidacea
- **Uso medicinal:** Antiviral
- **Parte Usada:** Bulbo

- **Modo de Usar:** infusão de 1 dente de alho em 1 xícara de água. Tomar uma xícara do chá até 2 vezes por dia.
- **Constituintes químicos:** Alicina, E-ajoeno, Zajoeno, 2-vinil-(4H)-1,3-ditiina, 3-venil-(4H)-1,2-ditiina, dissulfeto de dialila e trissulfeto de dialila.
- **Cuidados:** Não deve ser utilizado em pacientes com hipertireoidismo, com gastrite e/ou úlcera gastroduodenal, distúrbios da coagulação ou em tratamento com anticoagulantes.
- **Características botânicas:** Caracterizada por crescer formando bulbos compostos de pequenos dentes (8-20 bulbilhos). Folhas lineares, achatadas e longas, quando maduras são amareladas, dispostas em forma de roseta, podendo alcançar até 60 cm de altura.



Fonte: eusemfronteiras, 2023

Alçaçuz

Glycyrrhiza glabra L.

Pau-doce, licorine, liquorice e raiz-doce.

- **Familia:** Fabaceae
- **Uso medicinal:** Antiviral
- **Parte Usada:** Rizomas e raízes

- **Constituintes químicos:** ácido glicirrízico, ácido liquirítico, ácido licórico e β -amirina.
- **Modo de Usar:** infusão de 1 a 2 colheres de sopa de raiz seca em 1 xícara de água. Tomar uma xícara do chá de 3 a 4 vezes por dia.
- **Cuidados:** O uso é contraindicado durante a gestação, lactação e para de menores de 18 anos e quem tem Hipersensibilidade à substância(s) ativa(s).
- **Características botânicas:** Arbusto de 90 a 120 cm de altura, com caule esbranquiçado; folhas verdes, trifoliadas ou pinadas, ovaladas ou lanceoladas; rizomas e raízes largas, profundas, com interior amarelado e epiderme negra.



Fonte: rosmarino, 2022

Alecrim

Rosmarinus officinalis L.

Alecrim-de-cheiro, alecrim-das-hortas, alecrim-da-casa, alecrim-comum, alecrim-verdadeiro, rosmaninho

- **Familia:** Lamiaceae
- **Uso medicinal:** atividade imunológica
- **Parte Usada:** folhas e flores

- **Modo de Usar:** infusão de 1 colher de sopa das folhas secas em 1 xícara de chá de água. Tomar 1 xícara de chá até 3 vezes ao dia.
- **Constituintes químicos:** Carnasol, ácido carnósico e ácido rosmarínico presente nos extratos não voláteis, e o α -pineno, acetato de bornilo, cânfora e 1,8-cineol.
- **Cuidados:** não deve ser consumido por gestantes devido ao seu potencial efeito abortivo. Pode alterar o sono se usado à noite. Utilizar com cautela em hipertensos, diabéticos e portadores de adenomas prostáticos. Pessoas com qualquer disfunção biliar ou hepática necessitam de supervisão médica
- **Características botânicas:** Subarbusto lenhoso, ereto, pouco ramificado, perene medindo cerca de 1,5 m de altura.



Fonte: paodeacucar, 2021

Gengibre

Zingiber officinale R.

- **Familia:** Zingiberaceae
- **Uso medicinal:** antitussígeno, antiviral e imunomoduladora
- **Parte Usada:** Os rizomas.

- **Modo de Usar:** infusão de 1 colher de chá da planta fresca em 1 xícara de água. Tomar uma xícara do chá de 2 a 4 vezes por dia.
- **Constituintes químicos:** óleos voláteis (citrinal, zingibereno, bisaboleno), óleo resina (gingerol, shogaol), carboidratos, lipídeos e ácidos orgânicos.
- **Cuidados:** Não utilizar em gravidez e lactação em doses maiores que 1 colher de café por dia (0,5 g). Não utilizar para crianças menores de 6 anos. Contraindicado seu uso para pessoas com úlcera péptica, colite, doença hepática, cálculo biliar, hipertensão arterial ou concomitante com anticoagulantes.
- **Características botânicas:** é uma erva rizomatosa, perene, ereta, com cerca de 60-120 cm de altura. Folhas simples e rizoma ramificado, de cheiro e sabor picante, agradável.



Fonte: melani, 2019

Unha de gato

Uncaria tomentosa (Willd.) DC.

- **Familia:** Rubiaceae
- **Uso medicinal:** antiviral
- **Parte Usada:** folhas, casca e caule.

- **Modo de Usar:** decocção de 1 colher de sobremesa da casca para um copo de água. Tomar 1 xícara 1 vez ao dia.
- **Constituintes químicos:** dois quimiotipos, polifenóis (epicatequina), procianidinas (A, B1, B2, B4, cinchonina), glicosídeos e triterpenos do ácido quinóico, triterpenos polioxigenados, fitoesteróis (b-sitosterol, estigmasterol, campesterol).
- **Cuidados:** Episódios de febre, constipação ou diarreia (que podem aparecer na primeira semana de tratamento), além de ser contra-indicado para crianças com idade inferior a 12 anos, gestante e lactantes.
- **Características botânicas:** Arbustos trepadores que crescem até 30 metros.



Fonte: lanatura, 2022

Erva doce

Pimpinella anisum L.

Anis verde e aniz

- **Familia:** Apiaceae
- **Uso medicinal:** Efeitos antivirais e imunomodulador.
- **Parte Usada:** Droga vegetal inteira.

- **Modo de Usar:** infusão de uma a duas colheres de erva doce em uma xícara de água fervente. Tomar no máximo 4 vezes ao dia em intervalos distantes.
- **Composição química:** Óleo essencial (anetol 90-95%), álcoois, cetonas, hidrocarbonetos terpênicos, glicosídeos, ácidos málico, cafeico e clorogênico, cumarinas, flavonóides, esteróides. À exposição do óleo à luz solar ocorre a formação de dianetol (que possui ação estrogênica) e isoanetol (com ação tóxica).
- **Cuidados:** A utilização em crianças menores de 12 anos, lactantes e gestantes não é recomendada.
- **Descrição da planta:** Erva aromática anual, ereta, de até 50 cm de altura. Os frutos são aquênios, frutos secos indeiscentes, contendo habitualmente uma só semente, de sabor adocicado e cheiro forte.



Fonte: bemnatural, 2022

Camomila

Matricaria chamomilla (L.) Rauschert.

- **Familia:** Asteraceae
- **Uso medicinal:** Agente virulento contra o vírus do herpes humano
- **Parte Usada:** Inflorescências secas.

- **Constituintes químicos:** flavonoides, cumarina, óleo essencial (5).
- **Modo de Usar:** Preparar a infusão com 1 colher de sopa das inflorescências secas em 1 xícara de chá de água. Usar 150 mL do infuso, 5 - 10min após o preparo, três a quatro vezes entre as refeições. Uso externo: bochechos e gargarejos: preparar 2 a 3 colheres de sopa em 100 mL, usar o infuso 5 a 10min após o preparo, três vezes ao dia.
- **Cuidados:** O uso oral é contraindicado para crianças menores de 6 meses. São citados casos de reações alérgicas (dermatites) devido às flores de camomila.
- **Características botânicas:** Erva anual, glabra, ereta, muito ramificada, com até 0,5 m de altura.



Fonte: terraflor, 2020

Eucalipto

Eucalyptus globulus Labill.

- **Familia:** Myrtaceae
- **Uso medicinal:** antiviral
- **Parte Usada:** Folhas, flores, frutos e as cascas do caule da planta.

- **Modo de Usar:** Chá: infusão de 1 colher de sobremesa das folhas frescas em 1 xícara de chá de água. Inalação: infusão de 2 colheres de sobremesa das folhas frescas em 1 xícara de chá de água. Chá: tomar 1 xícara de chá até 3 vezes ao dia. Inalação: 2 a 3 vezes ao dia.
- **Constituintes químicos:** ácido gálico e derivados, catequina, ácido elágico e derivados e flavonoides glicosilado e monoterpeneo 1,8-cineol.
- **Cuidados:** Crianças com menos de 30 meses podem apresentar laringoespasma devido à presença de cineol no medicamento. O uso é contraindicado durante a gestação, lactação e para crianças menores de 12 anos.
- **Características botânicas:** trata-se de uma árvore de grande porte, podendo atingir até 90 metros de altura, de tronco liso, folhas perenes, lanceoladas e opostas, cobertas por glândulas oleríferas



Fonte: bibliotecaagpcca, 2020

Equinacea

Echinacea purpurea (L.) Moench.

Flor-de-cone, Purpúrea e rudbéquia

- **Familia:** Asteraceae
- **Uso medicinal:** antiviral
- **Parte Usada:** Raiz

- **Modo de Usar:** infusão de 1 colher de sobremesa das folhas e inflorescências secas para um copo de água. Tomar uma xícara 3 vezes ao dia.
- **Constituintes químicos:** Óleo essencial, fitosteróis, rutósido, alcalóides pirroizídnicos (0,006%), possui como compostos ativos os derivados dos ácidos dicafeico e ferúlico, os equinacósidos A e B (0.5 a 1%),
- **Cuidados:** Uso não recomendado em casos de doenças sistêmicas progressivas, doenças autoimunes, imunodeficiências, imunossupressão e doenças hematológicas relacionadas aos glóbulos brancos.
- **Características botânicas:** Planta herbácea perene, ereta, rizomatosa, florífera, pouco ramificada, de 60-90 cm de altura, com folhas opostas.



Fonte: diariodonordeste, 2021

Açafrão

Curcuma longa L.

Curcuma, gengibre dourado e açafrão da terra.

- **Familia:** Zingiberaceae
- **Uso medicinal:** anti-inflamatória
- **Parte Usada:** Rizoma.

- **Constituintes químicos:** curcuminoides, óleos voláteis (turmerona, zingibereno, bisaboleno, curcumenol, curlona, felandreno), ácido caprílico, polissacarídeos, resina, amido.
- **Modo de Usar:** decocção de 1 colher de sobremesa do rizoma em 1 xícara de chá de água. Tomar 1 xícara de chá até 2 vezes ao dia.
- **Cuidados:** o rizoma é bem tolerado, porém a longo prazo pode gerar alterações na mucosa gástrica. É contraindicado para pessoas com cálculos biliares e úlceras gastrointestinais. Não deve ser utilizado em casos de tratamento com medicamentos anticoagulantes.
- **Características botânicas:** planta herbácea, perene, caducifólia, aromática, possui folhas grandes. O rizoma quando cortados mostram uma superfície de cor alaranjada, exalando cheiro forte e agradável e com sabor aromático e picante.

Para mais informações acesse o nosso banco de dados:



BASE DE DADOS BIBLIOGRAFICAS

<https://x.gd/ORYQn>

Referências

1. ALONSO, J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. 1. ed. Rosario, Argentina: Corpus Libros, 2004.
2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Formulário de fitoterápicos: Farmacopeia Brasileira. 2. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2021. 223 p.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2011. Página 57.
4. <http://www.tropicos.org/Name/34500029?tab=synonyms> – acesso em: 28 de agosto de 2023
5. BLUMENTHAL, M. et al. German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. Commission “E” – The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicine. Austin, Texas: Ed. American Botanical Council, 2000.
6. LEE, M. R. Liquorice (Glycyrrhiza glabra): the journey of the sweet root from Mesopotamia to England. J R Coll Physicians Edinb, v. 48, n. 4, p.378–382, 2018. doi: 10.4997/JRCPE.2018.419
7. LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2.ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2008.
8. TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. Compendio de fitoterapia. Curitiba: Herbarium Laboratório Botânico, 1994.
9. NACIONAL, A.; SANITÁRIA-ANVISA, V. ORIENTAÇÕES SOBRE O USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS. [2021]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/orientacoes-sobre-o-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais.pdf>>.

Espécies vegetais utilizadas na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19: revisão integrativa, análise da desinformação na internet e estudo etnodirigido na população de Sao Luís-Maranhão

Organização

Prof. Dr Flavia Maria Mendonça do Amaral

Colaboradores

Sarah Beatriz Ferreira
Joselma Damiana Crovea

Texto

Beatriz Ribeiro Ferreira

Revisão

Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho



Laboratório de Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde

ANEXOS

ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE, FITOTERAPIA E COVID-19: realidade e expectativa

Pesquisador: FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58087920.3.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO MARANHÃO -
FAPEMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.715.855

Apresentação do Projeto:

considerando a ampla divulgação de informações de espécies vegetais e/ou seus produtos na COVID-19 e conscientes que a gravidade dessa pandemia exige esforços na certificação do manejo terapêutico minimamente eficaz e seguro; esta proposta visa identificar espécies vegetais que estão sendo utilizadas empiricamente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19, propagadas pela informação popular do poder curativo de plantas, prática essa secular na sociedade, mas hoje exacerbada pela facilidade de acesso a informação; na perspectiva de identificação de espécies vegetais com potencial para desenvolvimento dos estudos de validação, tanto ensaios pré-clínicos como clínicos, na contribuição futura de obtenção de bioprodutos no tratamento da COVID-19, passível de utilização principalmente na Atenção Primária à Saúde; bem como investigar possível uso irracional de plantas, visando evitar agravos a saúde por eventos adversos e contribuir para o controle da doença.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Realizar estudo de caracterização de espécies vegetais empregadas, referidas e/ou divulgadas popularmente de emprego terapêutico e/ou preventivo na COVID-19 no município de São Luís, Maranhão, Brasil, com ênfase a caracterização da segurança ao uso e potencial

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bacanga **CEP:** 65.080-805
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8003 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 5.715.855

para prosseguimento dos estudos de validação; visando contribuição efetiva da Fitoterapia na COVID-19 nos serviços de Atenção Primária à Saúde; bem como minimizar eventos adversos pelo uso irracional de plantas no combate a pandemia atual.

2.2 Objetivos específicos

- a) resgatar informações de espécies vegetais empregadas e/ou referidas popularmente na terapêutica e/ou prevenção da COVID-19 em São Luís, Maranhão e as divulgadas nas redes de comunicação, especialmente em sites de internet;
- b) conhecer o perfil da população em estudo nos aspectos referentes a sexo, faixa etária, grau de escolaridade e socioeconômico, e, ainda, investigar a forma de utilização das espécies vegetais empregadas popularmente;
- c) identificar as espécies vegetais empregadas, referidas e divulgadas na terapêutica e/ou prevenção da pandemia atual;
- d) comparar as informações populares e as divulgadas nas redes de comunicação da propriedade terapêutica e/ou preventiva atribuída às espécies vegetais inventariadas aos dados científicos registrados na literatura especializada;
- e) confeccionar banco de dados para disponibilizar informações técnicas das espécies vegetais inventariadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios foi ajustada à contento, seguindo as orientações do primeiro parecer. Deste modo atende às exigências do CEP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora atendeu todas as solicitações indicadas no primeiro parecer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Atendem às solicitações.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações foram contempladas.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora atendeu todas as solicitações pedidas no primeiro parecer. O projeto está de acordo com CEP e pode ser executado.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bacanga **CEP:** 65.080-805
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8003 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 5.715.855

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1562205.pdf	05/08/2022 11:59:07		Aceito
Outros	RespostaAoParecerPendente.docx	05/08/2022 11:58:36	FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	05/08/2022 11:58:14	FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.pdf	05/08/2022 11:58:07	FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.docx	05/08/2022 11:57:52	FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL	Aceito
Orçamento	OrcamentoDetalhado.pdf	23/04/2022 11:11:22	FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	23/04/2022 11:09:49	FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	21/05/2020 18:35:18	FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 21 de Outubro de 2022

Assinado por:
Emanuel Péricles Salvador
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bacanga **CEP:** 65.080-805
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8003 **E-mail:** cepufma@ufma.br

ANEXO B



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512023001984-4**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 01/06/2023, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: MedFlora

Data de publicação: 01/06/2023

Data de criação: 01/06/2023

Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Autor(es): LUCAS GALVÃO AHID; BEATRIZ RIBEIRO FERREIRA; JESSYCA WAN LUME DA SILVA GODINHO; FLAVIA MARIA MENDONÇA DO AMARAL; CRISÁLIDA MACHADO VILANOVA

Linguagem: VISUAL BASIC; HTML

Campo de aplicação: BL-01; BL-07; SD-07; SD-10

Tipo de programa: GI-02; TC-02

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:

63b14713a287f3705f766bc6c7c6ccaf53eb5e46409380a4c4d5cb3ffc927237cd35333027ae5cc1045411bfa3402da6c7a0d925eb726e4ce7ac1ea34fd6f5d5

Expedido em: 11/07/2023

Aprovado por:
Carlos Alexandre Fernandes Silva
Chefe da DIPTO