



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA-UFU  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA LICENCIATURA

RAFAEL WILLIAN DE OLIVEIRA

**Produtos Naturais no combate à Covid-19: uma revisão crítica de trabalhos  
publicados em 2020**

Uberlândia – MG

2020

RAFAEL WILLIAN DE OLIVEIRA

**Produtos Naturais no combate à Covid-19: uma revisão crítica de trabalhos  
publicados em 2020**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para a obtenção do título de Licenciatura em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientação: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Raquel Maria Ferreira de Sousa

Uberlândia – MG

2020

RAFAEL WILLIAN DE OLIVEIRA

**Produtos Naturais no combate à Covid-19: uma revisão crítica de trabalhos  
publicados em 2020**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Instituto de Química da Universidade  
Federal de Uberlândia como requisito para a  
obtenção do título de Licenciatura em  
Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Uberlândia, Minas Gerais, 04 de dezembro de 2020.

Banca Examinadora:



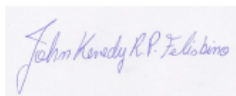
---

Profª. Dra. Raquel Maria Ferreira de Sousa (Orientadora- IQUFU)



---

Prof. Dr. Moacyr Comar Junior (Examinador- IQUFU)



---

Prof. Msc. John Kennedy Rodrigues Pereira Felisbino (Examinador- IQUFU)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares, pelo apoio e carinho por todo esse tempo, em especial à minha mãe Inara que sempre acreditou no meu potencial e esteve presente em todo o tempo para me incentivar. Aos meus queridos e honrosos amigos Venâncio, Thiago, Paulo Sérgio e Guilherme, que com afinco se esforçaram elevando meu alto astral em momentos de tensão e por acreditar na minha capacidade.

Aos professores pela dedicação, compromisso e contribuições valiosas, em prol de um objetivo comum de compartilhar conhecimentos. A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Raquel, minha orientadora pela sua disponibilidade e incentivo que foram fundamentais para realizar e prosseguir este estudo.

A Deus por me ajudar a superar as dificuldades e adversidades vividas durante a jornada deste trabalho. A Universidade Federal de Uberlândia, e seus profissionais, pela oportunidade e conhecimento compartilhado. E ainda pelo apreço e confiança em nosso curso, buscando somar conhecimentos e caráter com todos que o compõe.

Agradeço também a todos os demais que não foram citados, mas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho. O presente trabalho foi realizado com apoio do Instituto de Química da UFU e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.” Isaac Newton

## RESUMO

O ano de 2020 foi marcado por uma pandemia, provocada por uma doença viral altamente contagiosa que recebeu o nome de COVID-19. O vírus pertencente à família da Coronaviridae, é responsável por causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), se tornando uma ameaça crescente para as sociedades. A descoberta de agentes antivirais para o tratamento da COVID-19 é de extrema importância pois a imunização da população mundial através da vacina será uma etapa longa. Dentre os antivirais utilizados, podemos destacar aqueles com origem nos produtos naturais. Muitos artigos científicos já relataram compostos naturais com atividades antivirais, incluído contra a SARS. A natureza é uma grande fonte de compostos antivirais, dos quais é possível produzir terapias e produtos inovadores. Dentre os artigos publicados em 2020, alguns deles demonstraram que os produtos naturais utilizados na medicina tradicional chinesa no tratamento da Covid-19 apresentou eficácia clínica significativa, embora os mecanismos farmacológicos ainda não estejam totalmente elucidados. Estes trabalhos que foram publicados em 2020 com a temática de produtos naturais no tratamento da COVID-19 apresentaram estudos *in vivo*, *in silico*, *in vitro* e também revisão bibliográfica. Assim, uma avaliação criteriosa sobre esses artigos foi necessária para encontrar candidatos a fármacos que sejam promissores no tratamento da COVID-19 e, portanto, aprofundar o estudo desses compostos para o desenvolvimento de medicamentos eficazes. Dentre os trabalhos publicados, muitos realizaram um levantamento de produtos naturais que são antivirais contra algum tipo de SARS, não especificamente contra SARS-CoV-2. Entretanto, existem aqueles que, baseados nos antivirais contra algum tipo de SARS, avaliou a atividade *in silico* contra o SARS-CoV-2. Na maioria dos estudos *in silico*, foi considerado como alvo de inibição a principal protease desse vírus a 3CL<sup>pro</sup>, devido ao seu papel essencial no processamento das poliproteínas que são traduzidas a partir de RNA viral. Os compostos que se mostraram promissores para a inibição de coronavírus em humanos incluem quercetina, baicaleína, glicirrizina e licorina, sendo adequados se o nível terapêutico de atividade antiviral for alcançado sem exceder as concentrações tóxicas. Tais compostos apresentaram valores de atividade biológica de 42,79  $\mu\text{M}$ , 1,69  $\mu\text{M}$ , 0,37  $\mu\text{M}$  e 2,4  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para kaempferol a energia de ligação de -8,58  $\text{Kcal mol}^{-1}$  para a principal protease do SARS-COV-2. Portanto, essa revisão evidenciou que é importante serem realizadas avaliações criteriosas sobre as publicações acerca de possíveis substâncias usadas no combate ao COVID-19. Além disso, pesquisas suplementares sobre a identificação de substâncias ativas, a descrição dos mecanismos, bem como a análise de eficiência e prováveis aplicações *in vivo* são necessárias, a fim de auxiliar a exploração de potentes quimioterápicos antivirais contra SARS-CoV-2.

**Palavras-Chave:** Produtos naturais, Covid-19, Tratamento, SARS

## ABSTRACT

The year 2020 was marked by a pandemic, caused by a highly contagious viral disease that was named COVID-19. The virus belonging to the Coronaviridae family is responsible for causing the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), becoming a growing threat to societies. The discovery of antiviral agents for the treatment of COVID-19 is extremely important because the immunization of the world population through the vaccine will be a long step. Among the antivirals used, we can highlight those originating from natural products. Many scientific articles have already reported natural compounds with antiviral activities, including against SARS. Nature is a great source of antiviral compounds, from which we can produce innovative therapies and products. Among the articles published in 2020, some of them demonstrated that the natural products used in traditional Chinese medicine in the treatment of Covid-19 showed significant clinical efficacy, although the pharmacological mechanisms are not yet fully elucidated. Many works were published in 2020 with the theme of natural products in the treatment of COVID-19, presenting studies *in vivo*, *in silico*, *in vitro*, and also bibliographic review. Thus, a careful evaluation of these articles was necessary to find drug candidates that are promising in the treatment of COVID-19 and, therefore, to deepen the study of these compounds for the development of effective drugs. Among the published works, many of them carried out a survey of natural products that are antiviral against some type of SARS, not specifically against SARS-CoV-2. However, there are studies that, based on antivirals against some type of SARS, evaluated the *in silico* activity against SARS-CoV-2. In most *in silico* studies, the main protease of this virus 3CLpro was considered as the target of inhibition, due to its essential role in the processing of polyproteins that are translated from viral RNA. Compounds that have shown promise for coronavirus inhibition in humans include quercetin, baicalein, glycyrrhizin, and licorine, and are suitable if the therapeutic level of antiviral activity is achieved without exceeding toxic concentrations. Such compounds showed biological activity values of 42.79  $\mu\text{M}$ , 1.69  $\mu\text{M}$ , 0.37  $\mu\text{M}$ , and 2.4  $\mu\text{g mL}^{-1}$  for kaempferol, the binding energy of -8.58  $\text{Kcal mol}^{-1}$  for the main SARS- protease VOC-2. Therefore, this review showed that it is important to carry out careful evaluations of publications about possible substances used to combat COVID-19. Besides, further research on the identification of active substances, the description of the mechanisms, as well as the analysis of efficiency and probable *in vivo* applications are necessary to assist the exploration of potent antiviral chemotherapeutic agents against SARS-CoV-2.

**Keywords:** Natural products, Covid-19, Treatment, SARS

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação esquemática da organização do genoma de SARS-CoV-2. ....	12
<b>Figura 2</b> - Taxonomia do coronavírus.....	13
<b>Figura 3</b> - Gráfico de artigos encontrados em cada banco de dados. ....	16
<b>Figura 4</b> - Diagrama apresentando as interseções entre as plataformas de pesquisa.....	17
<b>Figura 5</b> - País de origem dos estudos.....	18
<b>Figura 6</b> - Classificação dos artigos em: in silico, in vitro, in vivo e revisão bibliográfica. ....	19
<b>Figura 7</b> - Classificação das revisões entre estudos recentes (2012 até 2020) e antigos (anteriores a 2012). ....	21
<b>Figura 8</b> - Classificação das revisões bibliográficas em estudos de atividade antiviral promissora contra alguma espécie de SARS-COV ou que apresentaram atividade antiviral contra outras espécies de vírus. ....	21
<b>Figura 9</b> - Todos os medicamentos aprovados de moléculas pequenas .....	25
<b>Figura 10</b> - Porcentagens dos tipos de produtos naturais utilizados nos estudos contra a SARS. ....	26
<b>Figura 11</b> - Porcentagens de estudos contra a SARS utilizando composotos isolados e extratos de plantas. ....	27
<b>Figura 12</b> - Fotografia Lycoris Ratiata.....	29
<b>Figura 13</b> - Fotografia Artemisia Aunnua.....	29
<b>Figura 14</b> - Fotografia Isatis Indigotica.....	30
<b>Figura 15</b> - Fotografia Nigella Sativa.....	30
<b>Figura 16</b> - Fotografia Glycyrrhiza uralensis .....	31
<b>Figura 17</b> - Fotografia Piper Nigrum.....	31
<b>Figura 18</b> - Distribuições (%) das classes dos compostos com atividade antiviral estudados nos trabalhos publicados no período considerado. ....	33
<b>Figura 19</b> - Diferentes tipos de arranjos triterpenóides .....	34
<b>Figura 20</b> - Estrutura molecular Glicirrina (1) e ácido glicirrízico (2).....	35
<b>Figura 21</b> - Estrutura molecular Licorina. ....	36
<b>Figura 22</b> - Estrutura molecular flavonóide .....	36
<b>Figura 23</b> - Estrutura molecular Kaempferol .....	38
<b>Figura 24</b> - Propriedade Kaempferol segundo a regra dos cinco de Lipinski. ....	38
<b>Figura 25</b> - Estrutura molecular Quercetina (a) e quercetina-3- $\beta$ -galactosídeo (b).....	39
<b>Figura 26</b> - Propriedade Quercetina segundo a regra dos cinco de Lipinsk.....	39
<b>Figura 27</b> - Estrutura molecular baicaleína(a) e baicalina (b).....	40



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Espécies de plantas mais citadas nos trabalhos analisados contra SARS. ....	28
<b>Tabela 2</b> - Compostos de produtos naturais com atividade antiviral estudados nos trabalhos publicados no período considerado. ....	32

## LISTA DE ABREVIÇÕES

EC50	Concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
Hcovs	Coronavírus humano
IC50	Concentração de um inibidor onde a resposta é reduzida pela metade
LH	Lianhuaqingwen
MTC	Medicina tradicional chinesa
OMS	Organização mundial da saúde
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SI	Índice de seletividade
TMPRSS2	Serina Protease Transmembrana 2

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
2. OBJETIVOS.....	15
3. PROCEDIMENTO DE ANÁLISE .....	15
4. RESULTADO E DISCUSSÕES.....	16
4.1 ANÁLISE DAS BASES DE DADOS .....	16
4.2 PAÍS DE ORIGEM DOS ESTUDOS .....	18
4.3 TIPOS DE ESTUDOS .....	18
4.4 FONTE DE PRODUTOS NATURAIS .....	24
4.5 ESPÉCIES DE PLANTAS.....	27
4.6 COMPOSTOS ISOLADOS .....	32
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	41
REFERÊNCIAS .....	42

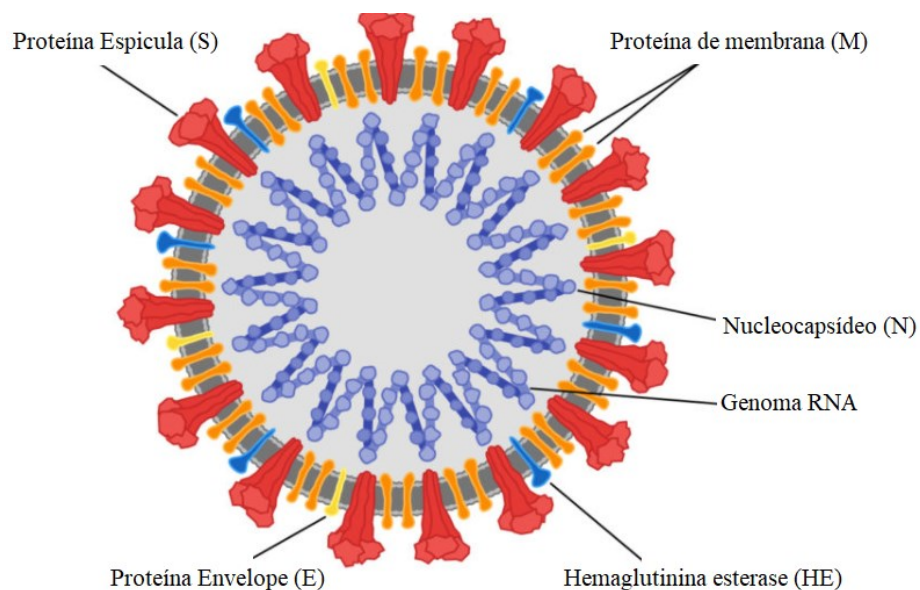
## 1. INTRODUÇÃO

O presente cenário regido pela pandemia do coronavírus ocasionou mudanças substanciais na sociedade em diversos ângulos. A rápida disseminação do vírus, declarado como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), está causando pânico nas pessoas em 2020 e, fazendo vítimas por todo o mundo. A doença nomeada como Covid-19, foi reconhecida inicialmente em Wuhan, Província de Hubei na China em dezembro de 2019, entretanto se espalhou por diversos países, e já possui mais de 25.327.098 casos confirmados globalmente e 848.255 mortes, segundo os dados atualizados até a data de 01 de setembro de 2020 (MUNDO; BRASIL; REDE, 2020).

O vírus responsável pela Covid-19 é o SARS-Cov-2 e pertence à família Coronaviridae. Os vírus dessa família são responsáveis por causar doenças em espécies de mamíferos e aves, desde um simples resfriado à síndrome respiratória aguda grave (SARS), que é caracterizada por febre alta, mal-estar, dor de cabeça, tosse seca e dispneia e pode progredir para infiltrados intersticiais generalizados no pulmão, nesse caso requerendo intubação e ventilação mecânica (ZU et al., 2020).

O SARS-Cov-2 apresenta quatro proteínas estruturais, como mostrado na Figura 1, sendo elas, a proteína espícula (S), proteína envelope (E), nucleocapsídeo (N) e a proteína de membrana (M) (BOOPATHI; POMA; KOLANDAIVEL, 2020).

**Figura 1** - Representação esquemática da organização do genoma de SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de Journal of Global Resources, Coronavirus: The beginning of a new end (2020).

O capsídeo é o envoltório da proteína, dentro dele, há capsídeo nuclear ou proteína N que está ligada ao RNA de fita única positiva do vírus e que permite ao vírus sequestrar células humanas contribuindo para a sua reprodução, então a proteína reveste o genoma de RNA viral que desempenha um papel vital em sua replicação e transcrição (SARMA et al., 2020).

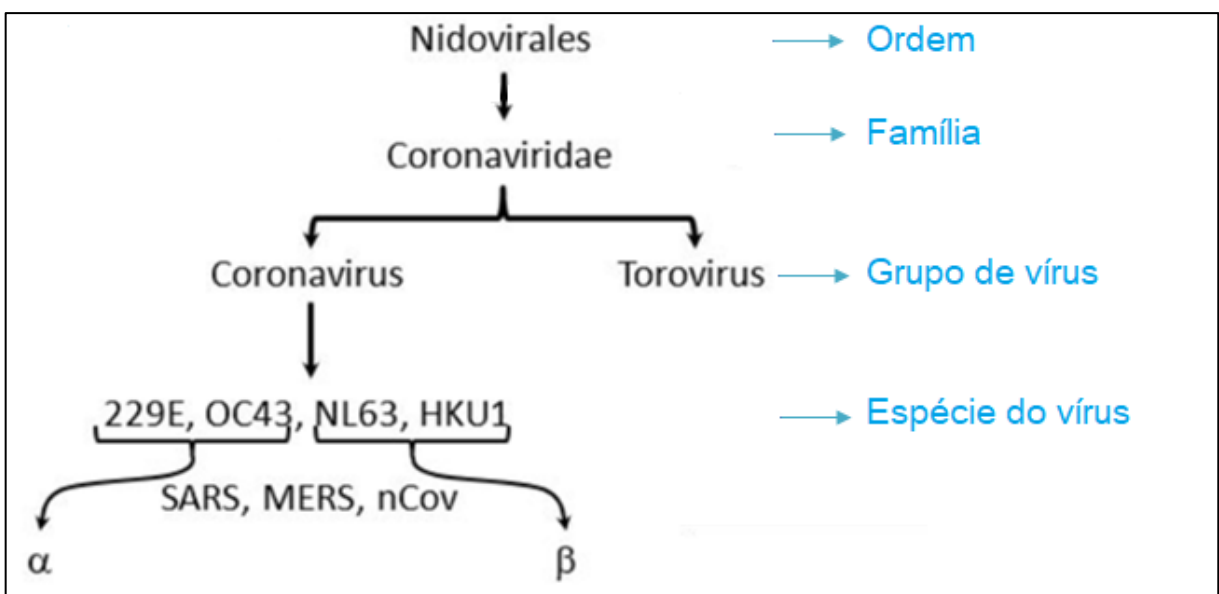
A proteína M é mais abundante na superfície viral e acredita-se ser o organizador central para a estrutura do coronavírus. Já a proteína S está integrada na superfície do vírus, ele medeia a ligação do vírus à célula hospedeira e a fusão entre a célula viral e a célula do hospedeiro (GUPTA et al., 2020).

A proteína E é uma proteína integral de membrana composta de um número pequeno de aminoácidos e são consideradas as menores partículas do vírus, ele desempenha um papel importante na estrutura viral, conferindo uma permeabilidade da membrana à célula hospedeira e permitindo a interação com o vírus (GUPTA et al., 2020).

Um envelope lipídico encapsula o material genético, a hemaglutinina-esterase (HE) são localizados na superfície do vírus, essa proteína pode estar envolvida na entrada do vírus, não é necessária para replicação, mas parece ser importante para a interação do vírus com o hospedeiro (BOOPATHI; POMA; KOLANDAIVEL, 2020).

Até o momento, sete coronavírus humanos conhecidos (HCoVs) foram identificados. Quatro desses HCoVs comumente detectados são os 229E, OC43, NL63 e HKU1. A Figura 2 mostra a taxonomia dos coronavírus.

**Figura 2** - Taxonomia do coronavirus.



Fonte: Adaptado de Boukhatem et al. (2020).

Estudos apontam que as cepas, 229E e OC43 foram responsáveis por uma quantidade pequena de patógenos respiratórios com virulência relativamente baixa em humanos, assim causando infecções leves e moderadas. As infecções com NL63 normalmente resultam em doenças respiratórias leves, semelhante à um resfriado comum. Embora HKU1 seja clinicamente relativamente leve em crianças, a infecção por HKU1 está associada a uma alta incidência de convulsões e foi encontrado em um paciente com meningite (YANG et al., 2020).

Estudos apresentados por Anand et al. (2003) mostraram que até a data de sua pesquisa, apenas a cepa 229E havia sido descrita com detalhes porque costumava ser o único isolado que cresce com eficiência em cultura de células. O gene para a replicase 229E do coronavírus humano abrange uma grande quantidade de nucleotídeos, que codifica duas poliproteínas sobrepostas que caracterizam todas as funções necessárias para a replicação e transcrição viral. Os polipeptídeos são liberados por proteólise, e isso é alcançado pelo coronavírus na sua protease principal ( $M^{pro}$ ), que frequentemente também é chamada de proteinase semelhante a 3C ( $3CL^{pro}$ ) para indicar uma semelhança de sua especificidade de local de clivagem com a observada para proteinases 3C de picornavírus (ANAND et al., 2003). A funcional importância de  $M^{pro}$  no ciclo de vida viral torna esta proteinase um alvo atraente para o desenvolvimento de drogas dirigidas contra SARS e outras infecções por coronavírus.

As três outras linhagens de HCoVs, síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV), síndrome respiratória do Oriente Médio coronavírus (MERS-CoV), e coronavírus 2 de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), têm uma patogenicidade diferente e levam a uma maior taxa de mortalidade em populações humanas (YANG et al., 2020).

A alta similaridade do SARS-CoV-2 com o MERS-CoV e SARS-CoV e os artigos de pesquisas anteriores sobre fármacos e compostos fitoterápicos que têm demonstrado ter propriedades anti-coronavírus, pode ser um guia apreciado para pesquisar e descobrir medicamentos oriundos de extratos fitoquímicos antivirais que podem ser eficazes contra o vírus SARS-CoV 2. Em 2020, diversos trabalhos avaliando a potencialidade de produtos naturais no combate ao SARS-COV-2 foram publicados. Entretanto, esses trabalhos se subdividem em: análise de moléculas ou extratos já estudados que apresentaram atividade antiviral, avaliação de atividade *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. Se faz então necessária a análise crítica dos artigos publicados nesse período, com o intuito de identificar espécies vegetais ou metabólitos potencialmente ativos contra o SARS-COV-2.

## 2. OBJETIVOS

O objetivo geral desse projeto é analisar os trabalhos publicados em 2020 sobre Produtos Naturais no combate ao Covid-19.

Os objetivos específicos desse projeto são:

- Verificar as espécies vegetais que mais se destacam como promissora fonte de metabólitos antivirais;
- Analisar os artigos que identificam a composição química dos metabólitos das espécies vegetais avaliadas;
- Identificar as classes de compostos mais promissoras dentre os estudos realizados até o momento;
- Classificar dentre os estudos publicados, aqueles que são apenas revisão bibliográfica de espécies vegetais para outros vírus, avaliação *in silico*, *in vitro* e *in vivo* do SARS-CoV-2;
- Apurar qual a melhor base de dados para a busca dos trabalhos publicados.

## 3. PROCEDIMENTO DE ANÁLISE

Para a realização desse estudo foi feito um levantamento bibliográfico, levando em consideração a importância do tema no momento atual, e assim atender aos objetivos que foram traçados.

Iniciando a busca dos trabalhos publicados em jornais científicos foi utilizado como ferramenta as seguintes bases de dados online: Scopus (Elsevier), SCIFinder (Chemical Abstract service), Web of Science. A pesquisa pelos artigos abrangeu a data de 23 de julho ao dia 05 de agosto de 2020. Nas plataformas de busca, foi utilizado como palavra-chave “Natural Product” e “Covid-19”, afim de encontrar publicações que abordassem ambos os assuntos.

Durante a pesquisa, alguns filtros foram aplicados com o intuito de canalizar os artigos aos objetivos pretendidos neste trabalho. Como critério de seleção, foram utilizados artigos que estivessem na língua Inglesa e dentre os resultados, somente revisões bibliográficas e publicações de revistas científicas foram avaliados. Outro filtro utilizado foi um anual, para encontrar trabalhos do ano de 2020, com a finalidade de analisar os trabalhos mais recentes

sobre SARS-CoV-2. Após a identificação e avaliação dos artigos, foi realizada uma leitura crítica e interpretativa de forma a selecionar as informações para atender aos objetivos do estudo, e assim, identificar as espécies vegetais e classes de compostos que mais destacam como promissoras fontes de metabólitos antivirais.

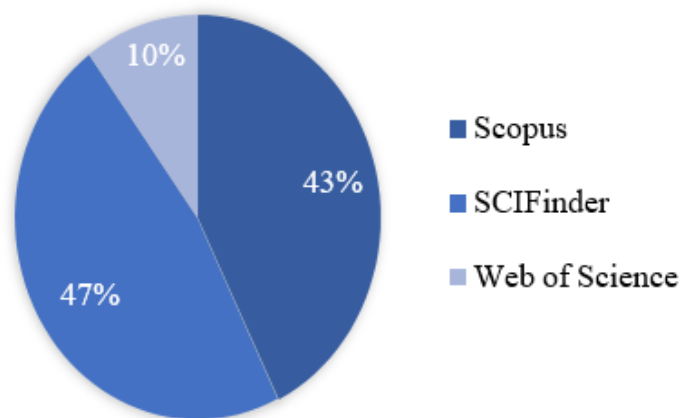
#### 4. RESULTADO E DISCUSSÕES

Segundo Linde e Willich (2003), as revisões bibliográficas são particularmente úteis para integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre um determinado método, que podem exibir resultados discrepantes ou coincidentes, bem como identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras. Uma revisão eficaz gera uma fonte concreta de dados, auxiliando no avanço do conhecimento. Facilita o desenvolvimento de teoria, limita áreas onde existe uma abundância de pesquisas e revela áreas onde a pesquisa é fundamental (WEBSTER, 2002).

##### 4.1 ANÁLISE DAS BASES DE DADOS

Na primeira etapa da pesquisa foram encontrados 89 trabalhos considerando as três plataformas utilizadas, esse número é o total de artigos que se encaixaram no filtro de busca. O gráfico mostrado na Figura 3 apresenta a porcentagem de cada plataforma em relação ao número total de artigos encontrados.

**Figura 3** - Gráfico de artigos encontrados em cada banco de dados.



Fonte: O autor

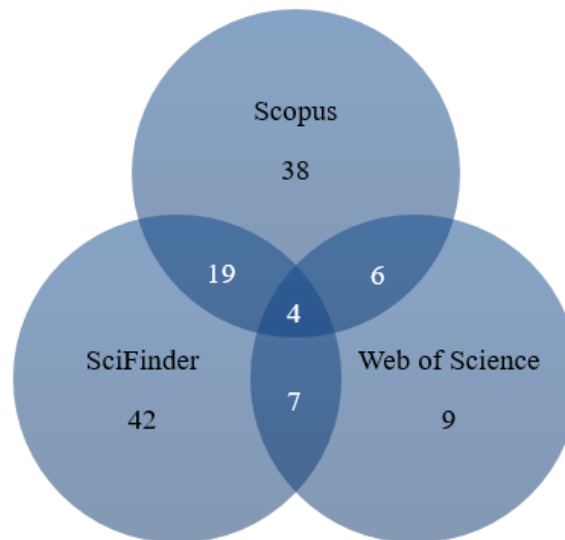
Até a data da pesquisa foi possível evidenciar que duas das plataformas (Scopus e



SciFinder) sobressaem em relação à quantidade de artigos disponíveis, considerando as análises realizadas no âmbito das intenções desta pesquisa.

Ainda sobre esses dados, a pesquisa teve como ponto de partida a busca na plataforma Scopus, posteriormente seguindo para o SciFinder e, por último, o Web of Science. Na primeira base de busca, 38 artigos foram encontrados, na segunda 42 e na última 9 trabalhos, assim totalizando os 89 artigos. Durante esse levantamento de dados, foi possível identificar que dentre esse número total de artigos houveram algumas interseções, com artigos constando em mais de uma plataforma, como mostrado na Figura 4.

**Figura 4** - Diagrama apresentando as interseções entre as plataformas de pesquisa.



Fonte: O autor

Considerando a ordem de pesquisa, para esse trabalho manteve-se os 38 artigos encontrados no Scopus. O SciFinder que foi a segunda base a ser utilizada, dos 42 trabalhos encontrados 19 já haviam sido listados na primeira plataforma, logo, foram desconsiderados, totalizando no fim 23 estudos. Seguindo a ordem de busca, a última etapa foi realizada no Web of Science, onde os 9 artigos encontrados já haviam sido contabilizados nas outras duas plataformas.

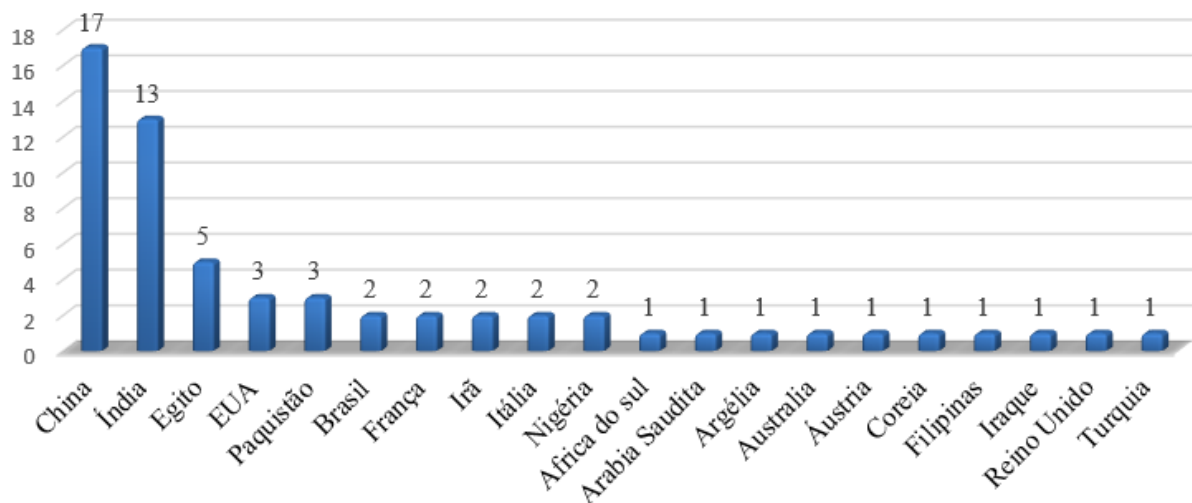
Assim, a quantidade final de artigos analisados foi menor do que o total encontrado, dos 89 artigos, somente 61 foram considerados para o estudo devido à essas interseções.

## 4.2 PAÍS DE ORIGEM DOS ESTUDOS

É possível identificar a emergência, reconhecida pela comunidade científica em garantir difusão de informações, o que revela esforços em reduzir e controlar os impactos negativos dessa doença pandêmica no cenário atual.

Durante a coleta de dados, foi realizado também um levantamento sobre o país de origem dos autores, como mostrado na Figura 5, que pode fornecer dados importantes sobre os polos de pesquisa e também sobre as fontes de produtos naturais utilizados nos estudos.

**Figura 5** - País de origem dos estudos.



Fonte: O autor

Na Figura 5 podemos destacar duas regiões como maiores publicadores de pesquisas nesse campo, a China e a Índia. Muitos dos trabalhos que foram analisados durante esse estudo referenciaram ou fizeram uso de medicamentos que são utilizados na medicina tradicional chinesa. Esses fármacos são compostos por diversas espécies de plantas, as quais em sua maioria podem ser encontradas nessas regiões.

## 4.3 TIPOS DE ESTUDOS

Nessa etapa, foi realizada a separação desses trabalhos de acordo com o tipo de experimento realizado na pesquisa, sendo eles, *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, ou se o artigo era uma revisão bibliográfica.

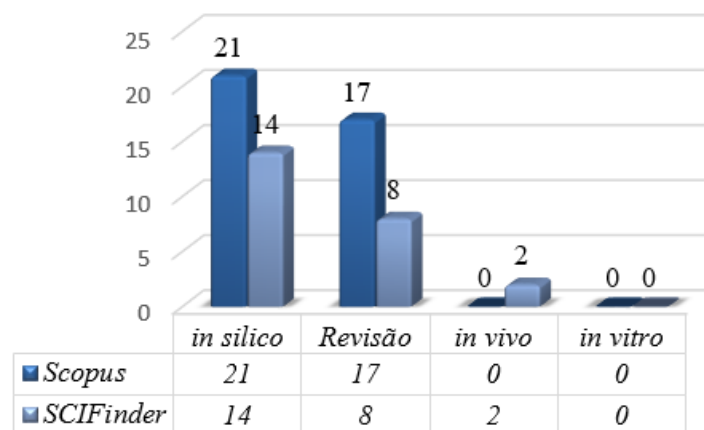
A análise *in vivo* refere-se à experimentação realizada dentro ou no tecido de um organismo vivo.

A análise *in vitro* refere-se à experimentação efetuada em ambiente controlado fora de um organismo vivo, em células, por exemplo. A análise *in vitro* apresenta como vantagem o fato de ser menos suscetíveis a interferentes externos como alterações de metabolismo em função de alguma modificação de temperatura, umidade e outros. Da mesma forma, o espaço demandado para um teste *in vitro* é muito menor quando comparado com um local para testes com animais (PRESGRAVE et al., 2010).

As análises *in silico* foram as mais utilizadas nos trabalhos de 2020, e estão relacionadas com simulação computacional, que modelam um processo natural ou de laboratório. Os modelos *in silico* são desenvolvidos utilizando programas computacionais que auxiliam na previsão do risco e perigo de uma substância química segundo sua estrutura molecular (BARREIRO et al., 1997). Há uma variedade de técnicas *in silico*, mas a mais discutida para esse estudo é a modelagem molecular, que consiste em um conjunto de materiais para a construção, edição e visualização de sistemas moleculares complexos. Existem muitas opções quanto ao método de cálculo a ser aplicado em uma determinada estratégia de modelagem molecular, e a aplicação de um ou outro método é determinada pela precisão dos resultados e também pela complexidade do sistema a ser analisado, assim estas ferramentas podem ser aplicadas em estratégias de modelagem direta e indireta de novos fármacos (BARREIRO et al., 1997).

Sobre os dados coletados, tal esquematização pode ajudar a entender melhor os resultados e assim ter uma visão melhor sobre como estão sendo desenvolvidos os referentes estudos. No gráfico mostrado na Figura 6 estão apresentados os números de trabalhos encontrados em cada um desses tipos de teste.

**Figura 6** - Classificação dos artigos em: *in silico*, *in vitro*, *in vivo* e revisão bibliográfica.



Nota: as referências do Web of Science se encontram nas demais plataformas

Fonte: O autor

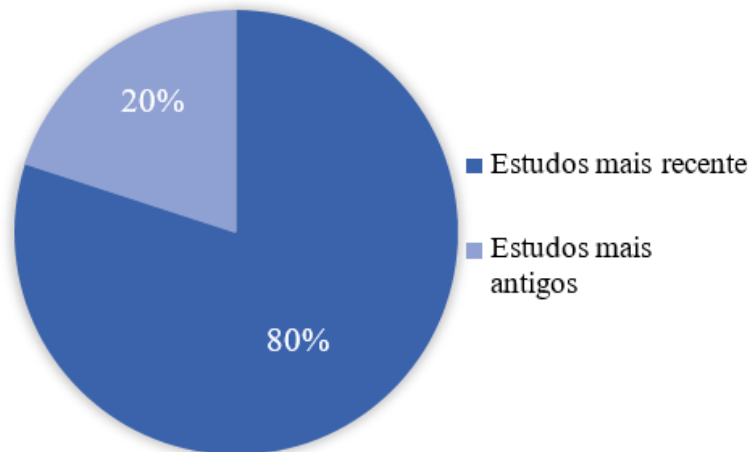
Com base na Figura 6, podemos verificar que a maior parte dos estudos estão relacionados com os testes *in silico*. Tal tipo de abordagem faz uso de modelagem molecular e se tornou uma grande ferramenta para químicos na produção de fármacos, consequentemente acelerando a descoberta de novos medicamentos. Com os avanços da tecnologia, novas formas de avaliação surgem para otimizar o tempo e nos fornecer resultados mais precisos, aumentando também a nossa capacidade de previsão. Nesse caso, alguns cuidados são necessários nos estágios iniciais de pesquisa envolvendo fármacos. Um medicamento é considerado promissor quando em seu caminho pelo corpo, conseguem manter certos padrões em suas propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e a toxicidade (ADMET) (VAN DE WATERBEEMD; GIFFORD, 2003).

Segundo Hodgson (2001), essas propriedades em conjunto com as dos próprios fármacos são consideradas parte importante na produção de novas drogas, resultando em compostos mais eficazes e com menos efeitos adversos. Fazer a utilização dessas simulações computacionais desempenha um importante papel na indústria, contudo, ainda é preciso que haja testes *in vivo* e *in vitro* para se ter uma resposta melhor sobre a ação do medicamento (HODGSON, 2001).

Considerando a quantidade de artigos encontrados, é possível verificar que esse tipo de pesquisa se tornou muito útil quando há a pretensão de se obter uma resposta rápida, sendo então muito importante na busca pelo tratamento não só do covid-19, mas também de outras doenças virais.

Tendo em conta o número de trabalhos analisados nessa pesquisa, as revisões bibliográficas apresentaram um total de 25 artigos. A partir dos dados obtidos, a classificação das revisões realizadas, proporcionou a distinção entre aqueles que fazem referência às pesquisas mais recentes, considerando o período entre os anos 2012 a 2020, e os artigos que revisaram trabalhos antigos, trabalhos anteriores ao ano de 2012. Os resultados obtidos desta análise estão resumidos no gráfico mostrado na Figura 7, que apresenta as porcentagens encontradas de cada uma dessas revisões.

**Figura 7** - Classificação das revisões entre estudos recentes (2012 até 2020) e antigos (anteriores a 2012).

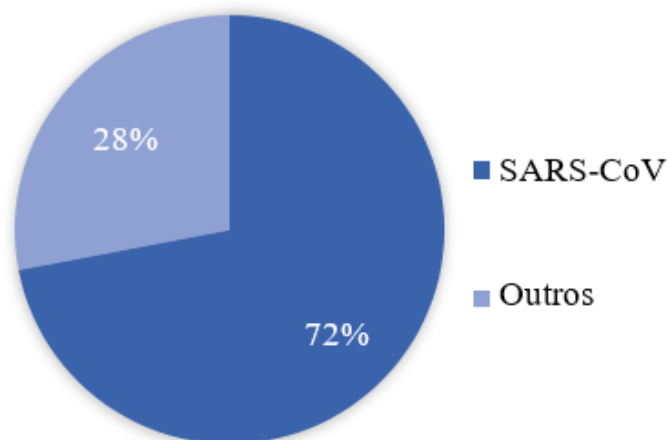


Fonte: O autor

Observando o resultado obtido, uma quantidade expressiva dos trabalhos revisaram estudos mais recentes, ou seja, 80% dos artigos de revisão considerados pra esse estudo citaram pesquisas mais atualizadas sobre espécies de plantas ou compostos utilizados como medicamentos.

Ainda nos artigos de revisão, outro tipo de classificação foi usado a fim de entender melhor a pesquisa, em relação ao tipo de vírus estudado. Na Figura 8, os artigos foram divididos entre aqueles que citaram compostos de origem natural com atividade antiviral promissora contra alguma das linhagens do coronavírus, em oposição aqueles com ação inibitória em outro tipo de vírus, como por exemplo HIV, HBV e outros.

**Figura 8** - Classificação das revisões bibliográficas em estudos de atividade antiviral promissora contra alguma espécie de SARS-COV ou que apresentaram atividade antiviral contra outras espécies de vírus.



Fonte: O autor

As informações contidas no gráfico demonstram que, alguns trabalhos tiveram como motivação, levantar dados sobre compostos ou medicamentos que de certa forma já tiveram algum tipo de ação inibitória em outra cepa de coronavírus. Boukhatem et al. (2020) apresenta uma revisão contendo espécies vegetais como *Lycoris Radiata*, *Isatis indigotica* e compostos como a Licorina e Glicirrizina e outros que demonstraram atividade antiviral contra o vírus SARS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63 e HCoV-OC43. Outros artigos, apresentam informações sobre compostos, que não foram especificamente testados contra alguma cepa do coronavírus, mas por apresentarem atividade antiviral contra outro vírus, pode ser considerado um medicamento promissor para o SARS-CoV-2. A revisão bibliográfica de Riccio et al. (2020) mostra uma visão geral dos compostos oriundos de organismos marinhos descobertos nos últimos 10 anos, como por exemplo os pertencentes ao gênero *Actinomicetos* e outros. Tais espécies apresentam atividade antiviral contra diversos vírus, entre eles HSV-1 (vírus da herpes simples 1), HBV (vírus B da hepatite) e HIV-1 (vírus da imunodeficiência 1). Destaca-se ainda a necessidade de investir mais nesse campo, a fim de lançar luz sobre a potencialidade dos compostos de espécies marinhas no desenvolvimento de novos antivirais.

Considerando os trabalhos que trouxeram como referência a medicina tradicional chinesa, essa quantidade pode estar relacionada com o número de espécies vegetais que foram apresentadas. Esses compostos e plantas não necessariamente tiveram ação sobre algumas das linhagens do vírus, mas de certa forma podem auxiliar no tratamento ou aumentar resistência imunológica dos seres humanos.

Nos artigos avaliados, não foram citados teste *in vitro*. E em relação aos testes *in vivo*, houveram dois trabalhos que apresentaram resultados de medicamentos inspirados na medicina tradicional chinesa (MTC).

Segundo Hu et al. (2020), os testes avaliaram 284 pacientes, que foram selecionados com o critério de apresentarem os sintomas de febre, tosse ou fadiga. O objetivo era determinar a segurança e eficácia do medicamento Lianhuaqingwen (LH), um produto à base de ervas chinesas comercializado na região e que apresenta eficácia para tratar a gripe. Em sua composição está presente as seguintes ervas, *Forsythia suspensa*, *Lonicera japonica*, *Ephedra sinica*, *Isatis indigotica*, *Pogostemon cablin*, *Rheum palmatum*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Dryopteris crassirhizoma*, *Rhodiola crenulata*, *Houttuynia cordata*, *Prunus sibirica*.

A cápsula desse medicamento confereu um efeito terapêutico no vírus SARS-COV-2, uma vez que resultou em um tempo mais curto para a recuperação dos sintomas, no entanto, não atingiu significância estatística (HU et al., 2020). Mesmo precisando de mais estudos devido às incertezas sobre a ação do medicamento, ele foi considerado seguro para o

tratamento de Covid-19 em casos mais simples da doença.

O segundo teste *in vivo* foi realizado em 160 participantes. Estes testes foram úteis para avaliar a eficácia e segurança do uso de Shenhuang no tratamento de Covid-19. Shenhuang é composto de: *Panax ginseng*, *Rheum palmatum L. caule*, *Sargentodoxa cuneata*, *Tar-axacum mongolicum*, *Aconiti Lateralis Radix*. O estudo mostrou que Shenhuang apresenta efeitos antipiréticos e purgativos, pró-estimulando a circulação sanguínea e removendo a estase sanguínea, além de tonificar o pulmão e o baço. Os compostos encontrados nas plantas presentes no Shenhuang podem reduzir significativamente a mortalidade da COVID-19, pois reduz o tempo de ventilação mecânica e o uso de antibiótico, sem reações adversas como disfunção hepática e renal (FANG et al., 2020). O resultado demonstrou uma melhora na condição dos pacientes, mas deixou claro a importância do controle para administrar o mesmo, uma vez que altas doses desse medicamento pode vir a ser tóxico (FANG et al., 2020).

A MTC usa como base a interação entre o ser humano, a natureza, a manutenção e a prevenção da saúde, visando harmonizar o estado de equilíbrio, que reflete diretamente no corpo, mente e espírito (CINTRA; PEREIRA, 2012). Na medicina tradicional chinesa, um fitoterápico pode conter vários tipos de plantas, cada uma com sua finalidade, sejam elas plantas que impedem os efeitos colaterais à plantas que encaminham os principais agentes ativos ao local determinado de ação do problema (MARTINI; CARDOSO; SANTOS, 2009).

Ainda nesse contexto, segundo Zucchi et al. (2013) são consideradas plantas medicinais aquelas que possuem tradição de uso em uma população e são capazes de curar enfermidades. Assim, essas plantas ao serem utilizadas pela indústria para a obtenção de um medicamento, têm-se como produto o medicamento fitoterápico.

Muitas comunidades fazem uso de plantas medicinais para alguma cura e também prevenção de doenças. Sendo considerado como uma prática antiga e ainda hoje empregado nas mais diversas regiões do mundo. O uso de produtos naturais com finalidades terapêuticas é tão velho quanto a civilização humana e, por muito tempo, algumas espécies vegetais foram essenciais para a área da saúde, evidenciando historicamente que as plantas medicinais são importantes como fitoterápicos (GADELHA et al., 2013).

No âmbito nacional, o Brasil possui grande biodiversidade, além de deter um grande e valioso conhecimento tradicional associado ao uso de plantas medicinais, seja pelo conhecimento na medicina tradicional indígena, quilombola, comunidades tradicionais, ou seja, pelo uso na medicina popular, de transmissão oral entre gerações, ou nos sistemas oficiais de saúde (ALVES, 2013).

Na Figura 5 foram apresentados os países de origem dos estudos considerados para esse

trabalho, no gráfico, dois artigos brasileiros foram encontrados. Um deles apresenta uma revisão bibliográfica com o objetivo avaliar os metabólitos naturais que poderiam ser usados contra essa nova doença, observando suas fontes naturais, mecanismo de ação e usos farmacológicos anteriores e com isso fornecer um ponto de partida para essa área de pesquisa, a fim de agilizar o estabelecimento de bioprodutos anti-SARS-CoV-2 (ANTONIO; WIEDEMANN; VEIGA-JUNIOR, 2020).

O segundo trabalho é uma pesquisa utilizando o óleo de Buriti (*Mauritia flexuosa L.*), um produto natural extraído do fruto da palma e bastante comum na Amazônia. Neste segundo artigo, os pesquisadores avaliaram a atividade biológica anti-Covid-19 de alguns constituintes do óleo de Buriti (13-cis- $\beta$ -caroteno, 9-cis - $\beta$ -caroteno e  $\alpha$ -caroteno). As análises se processaram utilizando métodos *in silico* de Docking Molecular. Tais resultados teóricos encorajam e permitem um direcionamento para estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, essenciais no desenvolvimento de novos fármacos com ação inibitória enzimática para Covid-19 (COSTA et al., 2020).

O uso da fitoterapia como prática médica integrativa em diferentes países, inclusive no Brasil tem se tornando algo crescente. Segundo dados da OMS, mais de 80% da população brasileira utiliza produtos à base de plantas medicinais nos seus cuidados com a saúde. E a grande variedade de espécies vegetais, faz com que as pesquisas e o próprio desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos, possam ocorrer com destaque no cenário científico nacional e internacional (GADELHA et al., 2013).

#### 4.4 FONTE DE PRODUTOS NATURAIS

Plantas, fungos, bactérias e outros organismos são fontes importantes de substâncias biologicamente ativas, sendo que boa parte dos fármacos em uso clínico são de origem natural ou foram desenvolvidos por síntese química planejada a partir de produtos naturais (BAKER et al., 2007).

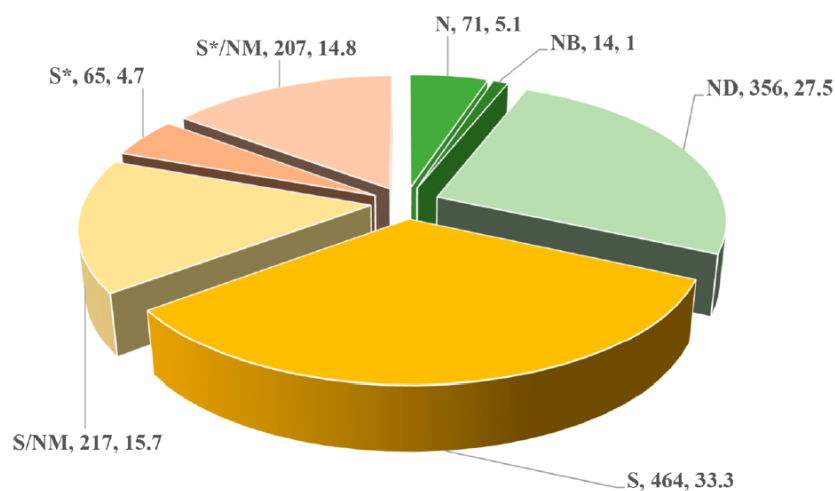
Em um estudo feito por Newman (2019), são apontados efeitos conhecidos de produtos oriundos de fontes naturais como plantas terrestres, alguns organismos marinhos e micróbios unicelulares de fontes terrestres e marinhas. No trabalho, é discutido a importância de preservação dessas fontes naturais, uma vez que o microbioma desses organismos estão relacionados com as principais influências sobre a presença ou não de agentes bioativos, e também o quanto de dados sobre esses compostos ainda não se sabe. Assim salientando a importância de um estudo melhor quando o interesse é buscar novos compostos bioativos.



Nesse cenário, a pesquisa na área de produtos naturais bioativos não apenas permite identificar novos compostos como também propõe novas estruturas moleculares para serem utilizadas como modelos para novos fármacos. Obtendo maior sucesso para se encontrar compostos com características físico-químicas e diversidades de grupos farmacofóricos adequados para o desenvolvimento de novas drogas.

Um estudo fez o levantamento de dados sobre medicamentos aprovados que estão no mercado nos últimos 39 anos, e nesse período de 1981 à 2019 cerca de 66,7% de todas esses fármacos desenvolvidos foram influenciados por produtos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2020). No gráfico mostrado na Figura 9, é mostrado como os dados foram divididos pelos autores considerando moléculas pequenas. Na esquematização é considerado como B, as macromoléculas biológicas, N os produtos naturais inalterados, NB as drogas botânicas, ND os derivados de produtos naturais, S a droga sintética e S/NM os imitadores de produtos naturais. Assim, totalizando os valores encontrados nos resultados.

**Figura 9** - Todos os medicamentos aprovados de moléculas pequenas



Fonte: NEWMAN; CRAGG (2020).

Ainda que, nos dias atuais existam diversas estratégias e metodologias disponíveis para que se possa sintetizar e descobrir novos medicamentos, a química de produtos naturais ainda é uma alternativa extremamente importante devido à complexidade e variedade dos metabólitos secundários. Diversos metabólitos secundários se destacam como uma matéria-prima rica para a produção de vários medicamentos, validando a importância da química medicinal em conjunto com a química de produtos naturais, para a descoberta de novos fármacos (BARREIRO; BOLZANI, 2009).

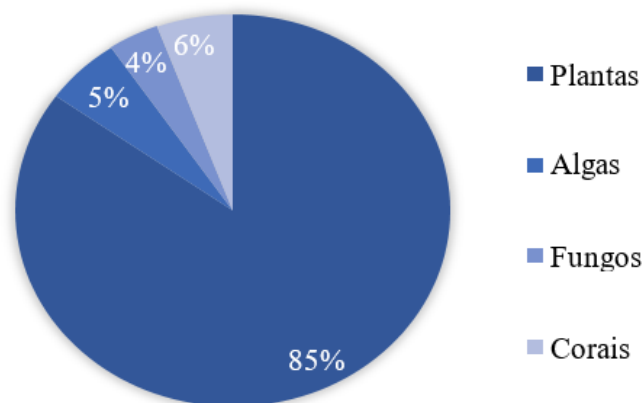
As plantas biosintetizam diversos compostos orgânicos classificados em metabólitos

primários e secundários. Os metabólitos primários possuem função de produzir compostos básicos para a sobrevivência e armazenamento de energia, como: carboidratos, proteínas, gorduras e ácidos nucléicos, e que podem ser encontrados em todo organismo. Já os metabólitos secundários não possuem relação com crescimento e desenvolvimento da planta, mas de certa forma ajuda a assegurar a sua sobrevivência por estarem envolvidos no seu mecanismo de defesa. São difundidos de modo restrito na natureza, podendo ser característicos de uma ou mais espécies, podendo até ser uma expressão da individualidade das espécies (TERAMOTO; MARTINS; CUNHA, 2011).

Segundo Gobbo e Lopes (2007), o controle de qualidade e a padronização de fitoterápicos envolvem diversas etapas, porém, a fonte e a qualidade das matérias-primas têm um papel central na obtenção de produtos com estabilidade de composição e características terapêuticas reprodutíveis. Os metabólitos secundários representam uma conexão química entre as plantas e o ambiente, conseqüentemente, a sua síntese é freqüentemente afetada por condições ambientais (GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

Na etapa de análise das referências bibliográficas encontradas sobre fontes de produtos naturais, os artigos foram classificados com relação à plantas, fungos, algas e corais, como é representado na Figura 10. Tal esquematização representa a fonte desses compostos e dos produtos naturais que foram citados, demonstrando as buscas por moléculas bioativas em diferentes tipos de ambiente.

**Figura 10** - Porcentagens dos tipos de produtos naturais utilizados nos estudos contra a SARS.

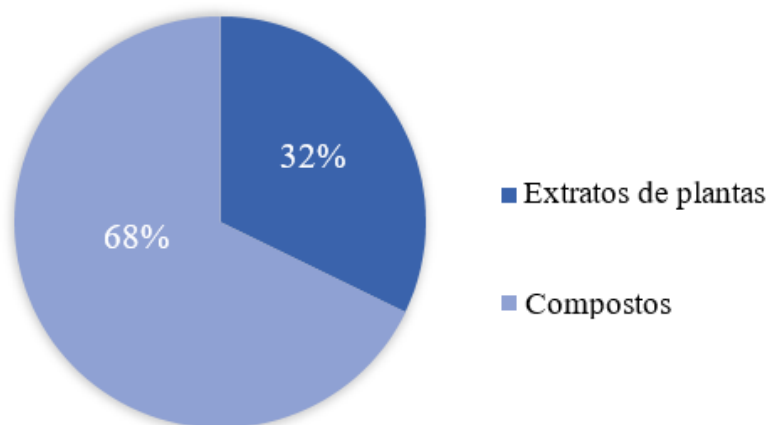


Fonte: O autor

O gráfico representado na Figura 11, explicita a porcentagem de artigos que fizeram o uso de extratos e de compostos isolados. Dentre os artigos mensurados para a composição do

gráfico, a maioria contém informações sobre estudos de compostos isolados ao invés de extratos. Isso pode estar relacionado com o fato de que, alguns dos estudos foram feitos usando modelagem molecular (docking molecular).

**Figura 11** - Porcentagens de estudos contra a SARS utilizando compostos isolados e extratos de plantas.



Fonte: O autor

O docking molecular é um dos métodos que busca a predição das estruturas dos complexos receptor-ligante. Esse método é de grande importância no planejamento de novos fármacos, pois através do docking é possível encontrar as conformações mais favoráveis de um ligante ancorado em um determinado alvo de interesse. A atividade biológica de um ligante está relacionada com sua afinidade ao receptor-alvo (ALONSO; BLIZNYUK; GREARY, 2006)

As pesquisas que foram classificadas quanto a utilização de extrato de plantas são aquelas que não correlacionaram a atividade antiviral observada à molécula bioativa. Isso aconteceu com mais frequência nos artigos que citavam a MTC, por darem informação somente sobre a espécie vegetal e não sobre os compostos bioativos. Um exemplo disso é a pesquisa realizada por Rastogi et al. (2015) que estudou a ação do extrato da planta *Betula papyrifera* para comprovar atividade antiviral contra coronavírus bovino (BCV).

#### 4.5 ESPÉCIES DE PLANTAS

Dentre os trabalhos publicados com espécies de plantas no período considerado, algumas espécies apareceram com mais frequência nos artigos. Além disso, mais de um trabalho avaliou a potencialidade do mesmo conjunto de espécies de plantas de MTC.

Na Tabela 1 é apresentada as espécies de plantas que apareceram com maior frequência

nos artigos analisados.

**Tabela 1** - Espécies de plantas mais citadas nos trabalhos analisados contra SARS.

Espécies de plantas	Referências
<i>Artemisia annua</i>	(AHMAD; REHMAN; ALKHARFY, 2020; BOUKHATEM; SETZER, 2020; SHINWARI et al., 2020)
<i>Glycyrrhiza uralensis (Alcaçuz Chines)</i>	(BAILLY; VERGOTEN, 2020; HENSEL et al., 2020; KHAN et al., 2020; NARKHEDE et al., 2020; SHINWARI et al., 2020)
<i>Isatis indigotica</i>	(AHMAD; REHMAN; ALKHARFY, 2020; NARKHEDE et al., 2020)
<i>Lonicera japônica</i>	(BOUKHATEM; SETZER, 2020; HENSEL et al., 2020)
<i>Nigella sativa</i>	(AHMAD; REHMAN; ALKHARFY, 2020; ELFIKY, 2020)
<i>Piper nigrum (Pimenta-preta)</i>	(ALAGU LAKSHMI et al., 2020; MAURYA et al., 2020)
<i>Lycoris Radiata</i>	(AHMAD; REHMAN; ALKHARFY, 2020; BOUKHATEM; SETZER, 2020; SHINWARI et al., 2020)

Fonte: O autor

Estudos relatam que *Lycoris Radiata* (Figura 12) e *Artemisia annua* (Figura 13), exibiram atividades biológicas expressivas como anti-SARS-CoV, apresentando IC50: 2,4 a 34,5 µg/mL, respectivamente (BOUKHATEM; SETZER, 2020). Como citado na revisão, ambas são usadas na MTC e apresentam atividades antivirais baseadas na concentração utilizada, onde variaram as doses de acordo com extrato vegetal considerado (BOUKHATEM; SETZER, 2020).

**Figura 12** - Fotografia *Lycoris Radiata*



Fonte: Center for Aquatic & Invasive Plants (2020).

**Figura 13** - Fotografia *Artemisia Annua*



Fonte: *Artemisia annua*: the most efficient malaria cure is natural (2020).

A *Isatis indigotica* (Figura 14), contendo os compostos indigo e indirubin, faz parte das plantas medicinais mais comumente usadas na MTC. As suas raízes secas e folhas, chamadas "ban lan gen" e "da qing ye" em chinês, respectivamente, são usados para o tratamento de várias doenças, especialmente para o tratamento da gripe, resfriado, febre e infecções (NARKHEDE et al., 2020). A revisão de Narkhede et al. (2020), mostra estudos envolvendo testes *in silico* realizados por Lin et al. (2005), no qual o indigo e o indirubin foram considerados os foram considerados como potente agentes antivirais.

**Figura 14** - Fotografia *Isatis Indigotica*



Fonte: Jardim Botânico UTAD espécie *Isatis tinctoria* (2020).

Em outro trabalho, *Nigella sativa* (Figura 15) surge como produto natural com atividades farmacológicas potenciais, incluindo propriedades antidiabéticas, anticâncer, analgésico, anti- inflamatório (AHMAD; REHMAN; ALKHARFY, 2020). Estudos *in silico* realizados por Elfiky (2020), demonstraram que os componentes ativos como timoquinonas presentes na sementes de *Nigella sativa* podem se ligar fortemente à célula superficial HSPA5 que também é conhecido como BiP (proteína de imunoglobulina de ligação). Ela é responsável pela homeostase da proteína no interior do retículo endoplasmático, e no caso de uma infecção viral, o HSPA5 é regulado positivamente e translocado para o citoplasma complexando-se com outras proteínas, assim considerando HSPA5 responsável pela entrada de patógenos e alguns vírus como Ebola e Zika (ELFIKY, 2020). Dentre os compostos citados pelo pesquisador, as timoquinonas presente na *Nigella Sativa* pode ser uma das moléculas ativas capaz de bloquear o local de reconhecimento do HSPA5 e assim ser utilizado pra reduzir o risco de COVID-19.

**Figura 15** - Fotografia *Nigella Sativa*



Fonte: Black Seed Oil: What Is *Nigella Sativa*? (2020).

A *Glycyrrhiza uralensis* (Figura 16) possui como principal componente glicirrizina e é conhecido por exibir potente atividade antiviral. É relatado que ela incita atividade antiviral contra o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e o vírus Herpes Simplex tipo 1 (HSV-1). (NARKHEDE et al., 2020). Por ser considerada como uma planta abundante e amplamente disponível, faz dela um potencial antiviral contra o coronavírus.

**Figura 16** - Fotografia *Glycyrrhiza uralensis*



Fonte: Successful decoding of genome of Chinese licorice, a crude drug (2020).

Na Índia, *Piper nigrum* (Figura 17) faz parte de um conjunto de plantas usadas para tratar infecções virais e que são amplamente utilizadas como medicina complementar e alternativa para o tratamento da febre crônica, inflamação e doenças autoimunes.

Testes *in silico* com o composto ativo piperina apresentaram uma afinidade de ligação significativa para as glicoproteínas do SARS-CoV-2, demonstrando a capacidade de bloquear a replicação viral (MAURYA et al., 2020).

**Figura 17** - Fotografia *Piper Nigrum*



Fonte: Medicinal user of pepper- *Piper Nigrum* (2020).

## 4.6 COMPOSTOS ISOLADOS

A Tabela 5 apresenta os compostos que foram mais utilizados nas pesquisas e que foram isolados de produtos naturais.

**Tabela 2** - Compostos de produtos naturais com atividade antiviral estudados nos trabalhos publicados no período considerado.

(continua)

Compostos Isolados	Classe dos compostos	Tipo de estudo	Referencias
Ácido clorogênico	Ácido fenólico	In silico	(CHEN; ZENG; DU, 2020)
Piperina	Alcaloide	In silico / Revisão	(ALAGU LAKSHMI et al., 2020; MAURYA et al., 2020)
Berberina	Alcaloide	In silico / Revisão	(ALAGU LAKSHMI et al., 2020; MAURYA et al., 2020; NARKHEDE et al., 2020)
Protopina	Alcaloide	In silico	(PANDEYA; GANESHPURKAR; MISHRA, 2020)
Criptosquindolina	Alcaloide	In silico	(GYEBI et al., 2020)
Tebaina	Alcaloide	In silico	(MAURYA et al., 2020)
Licorina	Alcaloides	Revisão	(ORHAN; SENOL DENIZ, 2020; ZHOU; HUANG, 2020)
Delfinidina 3-sambubiosídeo-5-glucosídeo	Antocianinas	In silico	(FAKHAR et al., 2020)
Aloe-emodina, emodina	Antraquinona	Revisão	(ORHAN; SENOL DENIZ, 2020)
Androgafólido	Diterpenoide	In silico	(MAURYA et al., 2020)
Genisteína, Formoneteína e Biocanina A	Fitoestrogênios	In silico	(ELFIKY, 2020)
Silvestrol; Rocaglamida;	Flavaglines	Revisão	(NEBIGIL et al., 2020)
Aglaroxina C	Flavonoides	In silico	(PANDEY et al., 2020)
Fisetina	Flavonoides	In silico	(NARKHEDE et al., 2020)
Hesperedina	Flavonoides	In silico / Revisão	(ANTONIO; WIEDEMANN; VEIGA-JUNIOR, 2020; RUAN et al., 2020)
Kaempferol	Flavonoides	In silico / Revisão	(ANTONIO; WIEDEMANN; VEIGA-JUNIOR, 2020)
Baicaleína e baicalina	Flavonoides	In silico	(GENTILE et al., 2020)
Apigenina-7-neohesperidosídeo; Luteolin-7-rutinosídeo	Flavonoides	In silico / Revisão	(HONG et al., 2020)(JOSHI et al., 2020; ORHAN; SENOL DENIZ, 2020; PANDEY et al., 2020; TONG et al., 2020; WILLIAMSON; KERIMI, 2020)
Quercetina	Flavonoides	In silico / Revisão	(HUANG et al., 2020a)
Cumarina	Glicosídeos	In silico	(YU; WANG; BAO, 2020)
Filirina	Glicosídeos	In silico	(SINGH; FLOREZ, 2020)
Atovaquona	Naftoquinonas	In silico	(BHARDWAJ et al., 2020)
Theaflavin-3-O-gallate	Polifenóis	In silico	



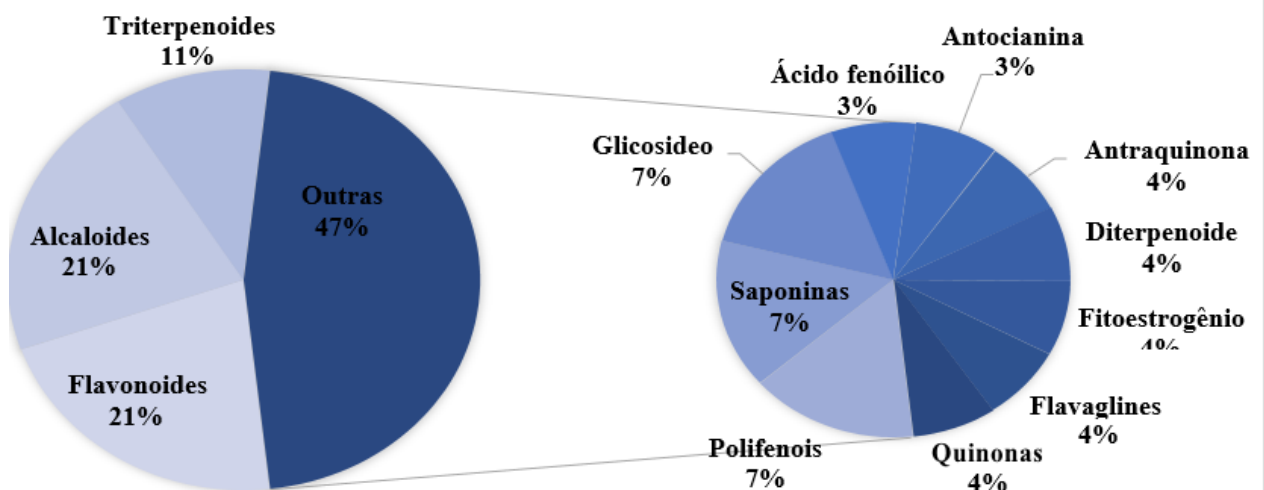
**Tabela 2** - Compostos de produtos naturais com atividade antiviral estudados nos trabalhos publicados no período considerado.

(conclusão)			
Compostos Isolados	Classe dos compostos	Tipo de estudo	Referencias
Galato de epigalocatequina(EGCG)	Polifenóis	In silico	(GHOSH et al., 2020)
Timoquinona	Quinonas	Revisão	(AHMAD; REHMAN; ALKHARFY, 2020)
Glicirrizina (GLR)	Saponinas	In silico / Revisão	(BAILLY; VERGOTEN, 2020; HUANG et al., 2020b; NARKHEDE et al., 2020; SHINWARI et al., 2020)
Escinidin, saikosaponina B2	Saponinas	Revisão	(ORHAN; SENOL DENIZ, 2020)
Taraxerol	Triterpenoide	In silico	(IBRAHIM et al., 2020)
Celastrol	Triterpenoide	Revisão	(HABTEMARIAM et al., 2020)
Ácido betulínico	Triterpenoides	Revisão	(SHAHRAJABIAN et al., 2020)

Fonte: O autor

Os compostos foram organizados considerando a classe orgânica a qual pertencem. Nos gráficos mostrados na Figura 18 é possível indentificar as classes que apareceram com mais frequência, considerando espécies de compostos listadas na Tabela 1.

**Figura 18** - Distribuições (%) das classes dos compostos com atividade antiviral estudados nos trabalhos publicados no período considerado.



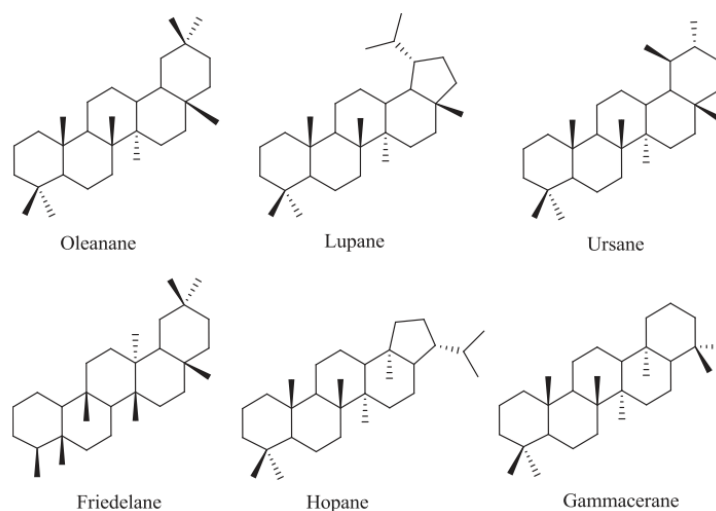
Fonte: O autor

Considerando os dados obtidos podemos observar as classes que mais se destacaram nas pesquisas. Os triterpenoides pertencem à uma classe maior que é a dos terpenos e que são classificados quanto ao número de unidades de isopreno. Esses compostos exibem uma

variedade de estruturas com diversos tipos de arranjos (Figura 19), embora muitas sejam variantes de um número menor de estruturas comuns. Os triterpenos apresentam 30 carbonos e até 6 unidades de isopreno.

Estruturalmente, eles possuem quatro anéis de seis membros, com um anel sendo de cinco ou seis, com base na sua ordenação, eles podem ser divididos em seis subgrupos comuns: Oleanane, Lupane, Ursane, Hopane, Lanostane e Dammarane (Figura 19) (XIAO et al., 2018)

**Figura 19** - Diferentes tipos de arranjos triterpenóides

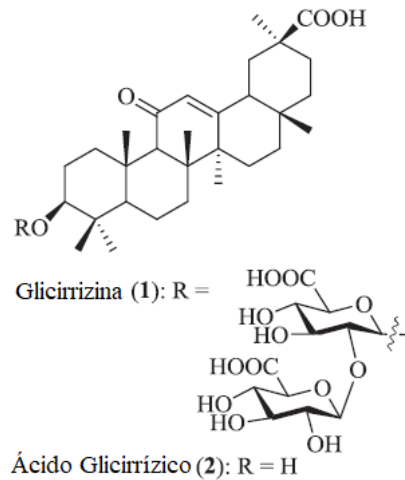


Fonte: Adaptado de Xiao et al (2018).

Segundo Xiao et al. (2019), a diversidade estrutural dos triterpenóides fornece um grupo único de agentes com uma variedade de atividades farmacológicas, incluindo antiviral, antitumoral, atividades imunomoduladoras e anti-inflamatórias.

Entre os compostos presentes nessa classe, podemos destacar a Glicirrizina, cuja fórmula estrutural está representada na Figura 20, encontrada em *Glycyrrhiza glabra*, que apresentou uma boa interação com a principal protease viral M<sup>pro</sup> do coronavírus, acompanhada por menor energia de ligação favorecendo a interação entre o ligante e o receptor. (NARKHEDE et al., 2020).

**Figura 20** - Estrutura molecular Glicirrina (1) e ácido glicirrízico (2)



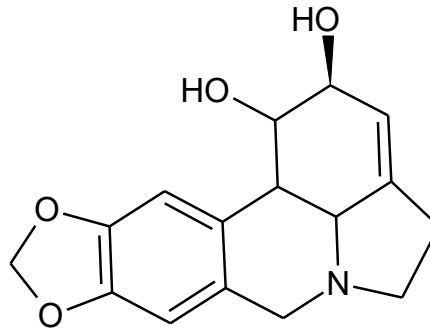
Fonte: Adaptado de Xiao et al (2018)

Algumas pesquisas anteriores forneceram boas evidências de que *Glycyrrhiza glabra* seria boa fonte de compostos antivirais. Segundo CINATL et al. (2003), a Glicirrizina apresentou um  $EC_{50}$  de 0,37  $\mu$ M contra a replicação de SARS-CoV com um índice de seletividade de 67. O composto foi capaz de inibir a adsorção, bem como a penetração do vírus no estágio inicial do ciclo de vida. O estudo deixa claro que apesar dos dados obtidos, o mecanismo de atividade da Glicirrizina ainda não é claro, e que ela foi mais eficaz quando administrada durante e após o período de absorção do vírus.

Os valores encontrados de  $EC_{50}$  antes da adsorção foi de 600 mg/L, já durante adsorção 2.400 mg/L e o momento em que se mostrou mais eficaz foi quando administrado durante e após o período de absorção com valor de 300 mg/L (CINATL et al., 2003). Ainda neste trabalho é destacado que o tratamento da SARS com Glicirrizina não é recomendado por um período longo, pois o mesmo apresenta efeitos colaterais. Esse composto pode ser considerado eficaz como medicamento para o vírus, entretanto é importante realizar um monitoramento adequado do paciente (CINATL et al., 2003).

Uma das espécies destacadas e muito usada na medicina tradicional chinesa, é a planta da espécie *Lycoris radiata*, que possui como princípio ativo a licorina (Figura 21), um alcalóide que apresentou potencial para inibir a replicação do vírus (ZHOU; HUANG, 2020).

**Figura 21** - Estrutura molecular Licorina.



Licorina

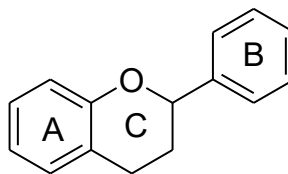
Fonte: O autor

Nas últimas décadas, a licorina atraiu interesse especial devido às suas excelentes propriedades biológicas, incluindo, entre outras, analgésica, antiinflamatória, antiviral, antibacteriana, bem como efeitos citotóxicos de amplo alcance contra numerosas linhas de células tumorais (KHALIFA et al., 2018).

Nos estudos citados, a licorina foi identificada como princípio ativo da *Lycoris Radiata*, e também é relatado a ação antiviral da licorina para diversos vírus. A licorina apresentou  $EC_{50}$  de  $2,4 \pm 0,2 \mu\text{g mL}^{-1}$  e um índice de seletividade maior que 300, o que é melhor do que o valor relatado para glicirrizina, por exemplo (LI et al., 2005). O índice de seletividade está relacionado com a capacidade de um determinado composto possuir atividade biológica sem produzir efeitos tóxicos, e quanto maior o valor encontrado, melhor é a seletividade para o patógeno.

O mecanismo de ação antiviral desse composto não é apresentado com clareza na pesquisa, mas com base nos resultados obtidos é possível considerar o mesmo como um bom candidato à medicamento capaz de inibir o SARS-CoV-2. Os flavonoides podem ser encontrados em diferentes formas estruturais, tendo seu conjunto fundamental constituído de duas fenilas ligadas por um anel pirano, como esquematizado na Figura 22.

**Figura 22** - Estrutura molecular flavonóide



Fonte: O autor

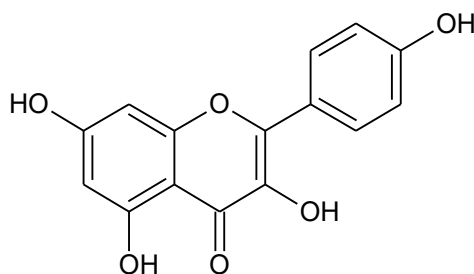
Variações na estrutura básica dos flavonóides permitem a existência de diferentes subclasses com atividades biológicas diversas (LOPES; TOLEDO DE OLIVEIRA; NAGEM, 2017). Essa diversidade estrutural pode ser atribuída ao nível de oxidação e às variações no esqueleto carbônico básico, promovidas por reações de alquilação e glicosilação (COUTINHO; MUZITANO; COSTA, 2009).

Nas plantas, os flavonoides desempenham diversas funções, como proteção contra raios ultravioleta e visível, proteção contra insetos, fungos, bactérias e vírus, ação antioxidante, controle hormonal, inibição enzimática e efeito alelopático (CUSHNIE; LAMB, 2005).

Outra propriedade a ser considerada nessa classe de compostos é a capacidade antioxidante. Flavonoides são doadores de elétrons por serem ricos em hidroxilas, assim possuem potencial para reagirem e inativarem espécies envolvidas no processo oxidativo (MACHADO et al., 2008). Sua atividade antiviral está relacionada com a interferência deles em diferentes etapas do ciclo de replicação viral.

Pertencentes ao grupo dos flavonoides, a Baicaleína, Quercetina e Kaempferol apresentam um dos grupos fenólicos com atividade biológica mais importantes entre essa classe produtos naturais, sendo uma fonte de considerável interesse científico e terapêutico (COUTINHO; MUZITANO; COSTA, 2009). Estudos têm direcionado mais atenção para a principal proteína do SARS-CoV-2, a 3CL<sup>pro</sup>, uma vez que ela pode prevenir a inoculação do vírus no hospedeiro. Embora essa proteína seja uma enzima específica do vírus, aquela dentro do SARS-CoV-2, possui uma grande similaridade estrutural com a presente no SARS-CoV-1 (GURUNG et al., 2020). Avaliados por modelagem molecular, metabólitos naturais como quercetina e kaempferol apresentaram resultados promissores, assim sendo capazes de inibir a 3CL<sup>pro</sup> do vírus (HONG et al., 2020)

Estudos considerando a ancoragem molecular do kaempferol (Figura 23), obtiveram resultados satisfatórios com energia de ligação no valor de -8,58 Kcal/mol. Segundo Khaerunnisa et al. (2020), a alta afinidade dos compostos depende do tipo e da quantidade de ligações que ocorre no sítio ativo da proteína.

**Figura 23** - Estrutura molecular Kaempferol

Fonte: O autor

Como apresentado por Khaerunnisa et al. (2020), a 6LU7 é a principal protease ( $M^{pro}$ ) encontrada no COVID-19, e foi sugerida como um potencial alvo de drogas. O Kaempferol foi um dos compostos selecionados para se verificar a interação com os aminoácidos encontrados nas bolsas do sítio ativo da proteína. Os candidatos a drogas foram previamente selecionados, com base em adesão à regra dos cinco de Lipinski como representado na Figura 24.

**Figura 24** - Propriedade Kaempferol segundo a regra dos cinco de Lipinski.

Composto	Fórmula Molecular	Estrutura molecular e Interação com 6LU7	Regra de cinco de Lipinsk	
			Propriedades	Valor
Kaempferol	$C_{15}H_{10}O_6$		Peso molecular (<500Da)	286,24
			LogP (<5)	1,58
			Violações	0
			Aceitador de ligação H (<10)	6
			Doador Ligação de Hidrogênio (5)	4

Fonte: Adaptado de Khaerunnisa et al (2020).

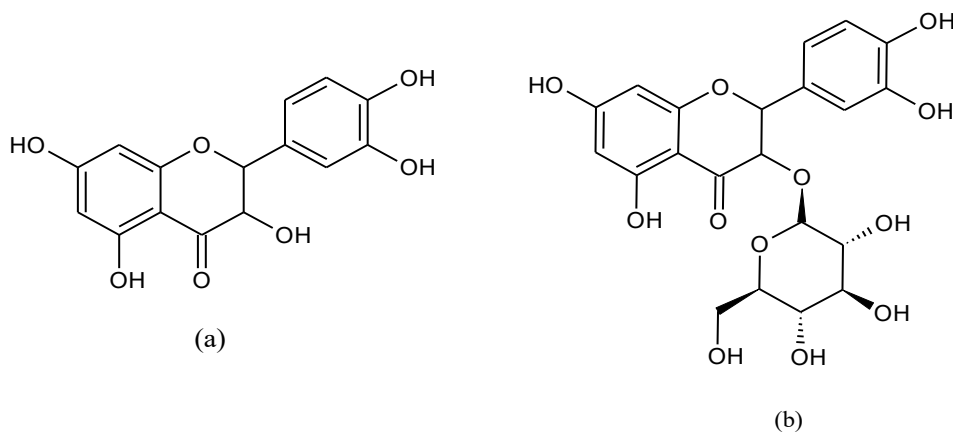
Esta metodologia estabelece que para uma molécula ser um bom fármaco deve apresentar valores para 4 parâmetros múltiplos de 5: aceptores de ligação de Hidrogênio menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 5, log P maior ou igual a 5, Massa Molecular menor ou igual a 500, e também a molécula pode apresentar apenas 1 violação a um destes parâmetros para ser candidato a fármaco (KHAERUNNISA et al., 2020).

O nelfinavir, medicamento identificado como o melhor inibidor potencial contra Covid-19 com base na energia livre de ligação, forma muitas ligações químicas com a principal protease  $M^{pro}$  do SARS-CoV-2, incluindo ligações de hidrogênio e ligações hidrofóbicas. Kaempferol (Figura 24) forma muitas ligações químicas semelhantes ao nelfinavir, assim, os valor de energia de ligação encontrados para esse composto foi próximo à esse medicamento,

tornando então kaempferol um potente candidato à medicamento contra o vírus SARS-CoV-2 por demonstrar uma boa interação com o vírus (KHAERUNNISA et al., 2020).

Aprofundando os estudos nos artigos analisados, a pesquisa realizada por Chen et al (2006) é citada, demonstrando que derivados de quercetina-3- $\beta$ -galactosídeo (Figura 25) foi um dos compostos identificados como potente inibidor de SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup>, com valores de IC<sub>50</sub> de 42,79  $\mu$ M.

**Figura 25** - Estrutura molecular Quercetina (a) e quercetina-3- $\beta$ -galactosídeo (b).



Fonte: O autor

No estudo mais recente de Khaerunnisa et al. (2020), a quercetina foi um dos compostos escolhidos para testes considerando a afinidade com a principal protease do SARS-COV-2. Na Figura 26 é possível observar a estrutura do composto e sua interação com os aminoácidos presentes na protease 6LU7, e suas propriedades com base na regra dos cinco de Lipinski. Apresentando então essa classe de compostos como potenciais drogas contra o vírus SARS.

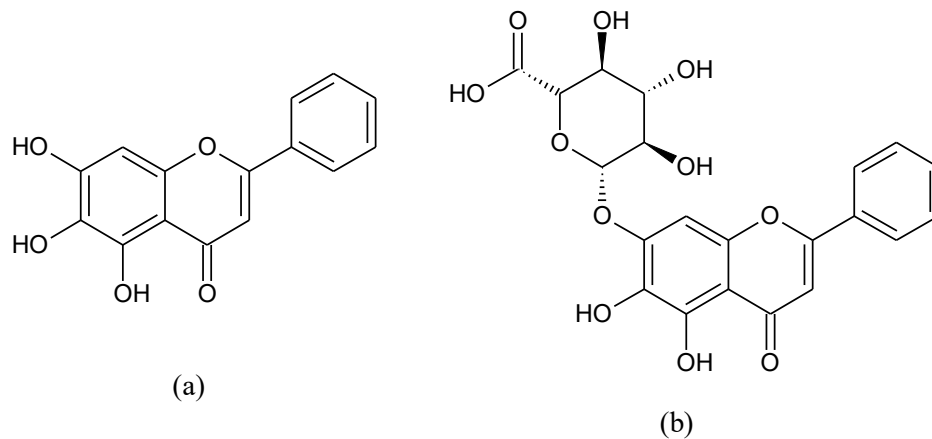
**Figura 26** - Propriedade Quercetina segundo a regra dos cinco de Lipinsk.

Composto	Fórmula Molecular	Estrutura molecular e Interação com 6LU7	Regra de cinco de Lipinsk	
			Propriedades	Valor
Quercetina	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>		Peso molecular (<500Da)	302,24
			LogP (<5)	1,23
			Violações	0
			Aceitador de ligação H (<10)	7
			Doador Ligação de Hidrogênio (5)	5

Fonte: Adaptado de Khaerunnisa et al (2020).

Dentre as principais proteínas de replicação do vírus, a TMPRSS2 é a que possui menos estudos sobre inibição. Ela é conhecida por seu envolvimento na inoculação e replicação do vírus da gripe, câncer (HOFFMANN et al., 2020). A baicalina (Figura 27), um flavonóide pertencente ao subgrupo de flavonas, exibiu efeitos antivirais significativos para a inibição dessa proteína (ANTONIO; WIEDEMANN; VEIGA-JUNIOR, 2020).

**Figura 27** - Estrutura molecular baicaleína(a) e baicalina (b)



Fonte: O autor

Baicaleína (5, 6, 7-trihidroxiflavona) é um flavonóide presente em espécies de plantas utilizadas na MTC, enquanto que a Baicalina (ácido 7-D-glucurônico-5,6-dihidroxiflavona) é um glicosídeo de flavona. A baicaleína é metabolizado e convertido principalmente em baicalina após ingestão por animais e humanos. Nos estudos realizados com esses compostos, após identificar o valor de ancoragem molecular de -8,47 Kcal/mol foram feitos testes *in vitro* com células contaminadas com Covid-19 e em ambos os ensaios a baicalina teve os resultados mais promissores para SARS-CoV-2 com  $EC_{50}$  de 1,69  $\mu$ M e índice de seletividade de 118, sendo destacado quando comparado à outros valores encontrados na pesquisa. (ANTONIO; WIEDEMANN; VEIGA-JUNIOR, 2020). Considerando esses resultados, é conclusivo que os estudos utilizando flavonoides contribuem como uma forte linha de pesquisa na busca por medicamentos antivirais.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desse levantamento bibliográfico podemos considerar eficiente as três plataformas de busca utilizadas, contudo, SciFinder e Scopus se destacaram pela quantidade de trabalhos encontrados até a data de pesquisa. Uma quantidade considerável dos artigos avaliados nesse estudo tratavam-se de experimentos *in silico*, abordagem essa que veem contribuindo significativamente para pesquisa de novos medicamentos, melhorando a identificação dos compostos e seus mecanismos de ação.

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise contextualizada de vários pontos que abrangem produtos naturais no combate ao Covid-19. Considerando o número de plantas medicinais que forneceram bons resultados, é possível destacar algumas que se apresentaram como mais promissoras. Dentre elas a *Lycoris radiata*, planta utilizada na medicina tradicional chinesa que possui como principal componente a licorina, e que apresentou inibição do crescimento do vírus. A outra planta é da espécie *Scutellaria baicalensis*, e tem como principal composto ativo a baicaleína, considerada um dos metabólitos naturais capazes de inibir a 3CL<sup>pro</sup> de SARS-CoV-2, e por fim podemos citar a quercetina-3- $\beta$ -galactosídeo identificado como um potente inibidor de SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> e presente em diversas espécies vegetais.

Portanto, produtos naturais são uma fonte valiosa para a rápida descoberta de drogas eficazes, bem como terapêutica anti-SARS-CoV segura. Como foi apresentado nessa revisão, uma ampla gama de produtos naturais quimicamente diversos, ao serem testados provaram ser excelentes candidatos à medicamentos antivirais, entre eles alcalóides, flavonóides, polifenóis e outros. Contudo, no processo científico é sempre importante a busca contínua de novos resultados que possam ajudar a esclarecer os efeitos de tais substâncias no corpo. Pesquisas suplementares sobre a identificação de substâncias ativas, a descrição dos mecanismos, bem como a análise de eficiência e prováveis aplicações *in vivo* são recomendadas, com a finalidade de auxiliar a exploração de potentes quimioterápicos antivirais.

## REFERÊNCIAS

- AHMAD, A.; REHMAN, M. U.; ALKHARFY, K. M. An alternative approach to minimize the risk of coronavirus (Covid-19) and similar infections. **European Review Medical and Pharmacological Science**, v. 24, n. 7, p. 4030-4, 2020. doi: 10.26355/eurrev\_202004\_20873
- AKULA, S. M. et al. Cancer therapy and treatments during COVID-19 era. **Advances in Biological Regulation**, v. 77, p. 100739, 2020. doi:10.1016/j.jbior.2020.100739
- ALAGU LAKSHMI, S. et al. Ethnomedicines of Indian origin for combating COVID-19 infection by hampering the viral replication: using structure-based drug discovery approach. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–16, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1778537
- ALONSO, H.; BLIZNYUK, A. A.; GREASY, J. E. Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design. **Medicinal Research Reviews**, v. 26, n. 5, p. 531–568, 2006. doi:10.1002/med.20067
- ALVES, L. F. Production of phytotherapeutics in brazil: History, problems and perspectives. **Revista Virtual de Quimica**, v. 5, n. 3, p. 450–513, 2013. doi:10.5935/1984-6835.20130038
- ANAND, K. et al. ( 3CL pro ) Structure : Basis for Design of Anti-SARS Drugs. **Science**, v. 300, n. June, p. 1763–1767, 2003. doi:10.1126/science.1085658
- ANG, L. et al. Herbal Medicine for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 ( COVID-19 ): A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. v. 2019, n. March 2020, p. 1–20, 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9051583>
- ANTONIO, A. D. S.; WIEDEMANN, L. S. M.; VEIGA-JUNIOR, V. F. Natural products' role against COVID-19. **RSC Advances**, v. 10, n. 39, p. 23379–23393, 2020. doi:10.1039/d0ra03774e
- ARTEMISIA ANNUA: THE MOST EFFICIENT MALARIA CURE IS NATURAL. 2018 Disponível em: <https://freakofnatural.com/artemisia-annua-the-most-efficient-malaria-cure-is-natural/> . Acesso em: 10 de set. de 2020
- AZIZ, P. Y. et al. The strategy for controlling COVID-19 in Kurdistan Regional Government (KRG)/Iraq: Identification, epidemiology, transmission, treatment, and recovery. **International Journal of Surgery Open**, v. 25, p. 41–46, 2020. doi:10.1016/j.ijso.2020.06.006
- BAILLY, C.; VERGOTEN, G. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? **Pharmacology and Therapeutics**, v. 214, p. 107618, 2020. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107618
- BAKER, D. D. et al. The value of natural products to future pharmaceutical discovery. **Natural Product Reports**, v. 24, n. 6, p. 1225–1244, 2007. doi:10.1039/b602241n

BALACHANDAR, V. et al. COVID-19: Emerging protective measures. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 6, p. 3422–3425, 2020. doi:10.26355/eurrev\_202003\_20713

BARREIRO, E. J. et al. Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal. **Química Nova**, v. 20, n. 3, p. 300–310, 1997. doi:10.1590/s0100-40421997000300011

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. D. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679–688, 2009. doi:10.1590/S0100-40422009000300012

BHARDWAJ, V. K. et al. Identification of bioactive molecules from tea plant as SARS-CoV-2 main protease inhibitors. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–10, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1766572

BOOPATHI, S.; POMA, A. B.; KOLANDAIVEL, P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–10, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1758788

BOUKHATEM, M. N.; SETZER, W. N. Aromatic herbs, medicinal plant-derived essential oils, and phytochemical extracts as potential therapies for coronaviruses: Future perspectives. **Plants**, v. 9, n. 6, p. 1–23, 2020. doi:10.3390/PLANTS9060800

CENTER FOR AQUATIC & INVASIVE PLANTS: *Lycoris Radiata*. Disponível em: <https://plants.ifas.ufl.edu/plant-directory/lycoris-radiata/>. Acesso em: 10 de set. de 2020

CHECCONI, P. et al. Redox-modulating agents in the treatment of viral infections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 1–21, 2020. doi:10.3390/ijms21114084

CHEN, P.; ZENG, Z.; DU, H. Establishment and validation of a drug-target microarray for SARS-CoV-2. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 530, n. 1, p. 4–9, 2020. doi:10.1016/j.bbrc.2020.05.217

CINATL, J. et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. **Lancet**, v. 361, n. 9374, p. 2045–2046, 2003. doi:10.1016/S0140-6736(03)13615-X

CINTRA, M. E. R.; PEREIRA, P. P. G. Body perceptions identified among Traditional Chinese Medicine patients and professionals from the Academic Health Center of Butantã. **Saúde e Sociedade**, v. 21, n. 1, p. 193–205, 2012. doi:10.1590/S0104-12902012000100019

COSTA, A. N. et al. Constituents of buriti oil (*Mauritia flexuosa* L.) like inhibitors of the SARS-Coronavirus main peptidase: an investigation by docking and molecular dynamics. **Journal of**

**Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–8, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1778538

COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Flavonoids: Potential therapeutic agents for the inflammatory process. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241–256, 2009. doi:10.5935/1984-6835.20090024

CUSHNIE, T. P. T.; LAMB, A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 26, n. 5, p. 343–356, 2005. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002

ELFIKY, A. A. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. **Journal of biomolecular structure & dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–16, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1761881

FAKHAR, Z. et al. Anthocyanin derivatives as potent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: An in-silico perspective of therapeutic targets against COVID-19 pandemic. **Journal of biomolecular structure & dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–13, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1801510

FANG, B. et al. Shenhuang granule in the treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): study protocol for an open-label randomized controlled clinical trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 568, 2020. doi:10.1186/s13063-020-04498-6

GADELHA, C. S. et al. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil Bibliographical study on the use of medicinal and herbal plants in Brazil. **Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 8, n. 5, p. 208–212, 2013. Disponível em: <https://editoraverde.org/gvaa.com.br/revista/index.php/RVADS/article/view/3577>. Acesso em 10 de set. de 2020

GAO, L. QIN; XU, J.; CHEN, S. DONG. In Silico Screening of Potential Chinese Herbal Medicine Against COVID-19 by Targeting SARS-CoV-2 3CLpro and Angiotensin Converting Enzyme II Using Molecular Docking. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v. 26, n. 7, p. 527–532, 2020. doi:10.1007/s11655-020-3476-x

GENTILE, D. et al. Putative inhibitors of SARS-COV-2 main protease from a library of marine natural products: A virtual screening and molecular modeling study. **Marine Drugs**, v. 18, n. 4, 2020. doi:10.3390/md18040225

GHOSH, A. K. et al. Drug Development and Medicinal Chemistry Efforts toward SARS-Coronavirus and Covid-19 Therapeutics. **ChemMedChem**, v. 15, n. 11, p. 907–932, 2020a. doi:10.1002/cmde.202000223

GHOSH, R. et al. Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS CoV-2) main protease (Mpro) inhibitors—an in silico docking and molecular dynamics simulation study. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–13, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1779818

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374–381, 2007. doi:10.1590/S0100-40422007000200026

GUEDES, Bruna M.; DA SILVA, Tâmelá BM; DAL SASSO, Márcia Amaral. Casos suspeitos e confirmados do novo coronavírus (covid-19) registrados no mundo, no Brasil e na rede Ebserh. *Vigilância em Foco*. Disponível em: [http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/0/Vigil%C3%A2ncia+em+Foco\\_COVID\\_28\\_2020.pdf/bd15961ef3ce-45de-b282-3628b1e4b067](http://www2.ebserh.gov.br/documents/147715/0/Vigil%C3%A2ncia+em+Foco_COVID_28_2020.pdf/bd15961ef3ce-45de-b282-3628b1e4b067), 2020. Acesso em: 10 de set. de 2020.

GUPTA, M. K. et al. In-silico approaches to detect inhibitors of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–11, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1751300

GURUNG, A. B. et al. Unravelling lead antiviral phytochemicals for the inhibition of SARS-CoV-2 Mpro enzyme through in silico approach. **Life Sciences**, v. 255, p. 117831, 2020. doi:10.1016/j.lfs.2020.117831

GYEBI, G. A. et al. Potential inhibitors of coronavirus 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro): an in silico screening of alkaloids and terpenoids from African medicinal plants. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–13, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1764868

HABTEMARIAM, S. et al. Should we try the antiinflammatory natural product, celastrol, for COVID-19? **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 6, p. 1189–1190, 2020. doi:10.1002/ptr.6711

HENSEL, A. et al. Challenges at the Time of COVID-19: Opportunities and Innovations in Antivirals from Nature. **Planta Medica**, v. 86, n. 10, p. 659–664, 2020. doi:10.1055/a-1177-4396

HODGSON, John. ADMET—turning chemicals into drugs. **Nature Biotechnology**, v. 19, n. 8, p. 722-726, 2001. doi: 10.1038/90761

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

HONG, Z. et al. Network Pharmacology Integrated Molecular Docking Reveals the Anti-COVID-19 Mechanism of Qing-Fei-Da-Yuan Granules. **Natural Product Communications**, v. 15, n. 6, 2020. doi:10.1177/1934578X20934219

HU, K. et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. **Phytomedicine**, 2020. doi:10.1016/j.phymed.2020.153242

HUANG, J. et al. Pharmacological Therapeutics Targeting RNA-Dependent RNA Polymerase , Proteinase and Spike Protein : From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19. v. 2, n. April, p. 1–23, 2020a. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9041131>

HUANG, Y. F. et al. Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Pharmacological Research**, v. 158, n. May, p. 104939, 2020b. doi:10.1016/j.phrs.2020.104939

JARDIM BOTÂNICO UTAD: espécie *Isatis indicgótica*. 2020 Disponível em: [https://jb.utad.pt/especie/Isatis\\_tinctoria](https://jb.utad.pt/especie/Isatis_tinctoria) . Acesso em: 10 de set. de 2020.

JOSHI, T. et al. In silico screening of natural compounds against COVID-19 by targeting Mpro and ACE2 using molecular docking. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 8, p. 4529–4536, 2020. doi:10.26355/eurev\_202004\_21036

JOURNAL OF GLOBAL RESOURCES, coronavirus: the beginning of a new end?, (2020). Disponível em: <<https://www.isdesr.org/coronavirus-the-beginning-of-a-new-end/>>. Acesso em: 03 de set. de 2020.

KANG, S. et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 5, p. 105950, 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105950

KAR, P. et al. Natural compounds from Clerodendrum spp. as possible therapeutic candidates against SARS-CoV-2: An in silico investigation. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–12, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1780947

KHAERUNNISA, S. et al. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease ( M pro ) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. **Preprints**, n. March, p. 1–14, 2020. doi:10.20944/preprints202003.0226.v1

KHALIFA, M. et al. An overview on the chemical and biological aspects of lycorine alkaloid. **Journal of advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 2, p. 41–49, 2018. doi:10.21608/jabps.2018.4088.1016

KHAN, M. T. et al. Marine natural compounds as potents inhibitors against the main protease of SARS-CoV-2—a molecular dynamic study. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–11, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1769733

LI, S. Y. et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. **Antiviral Research**, v. 67, n. 1, p. 18–23, 2005. doi:10.1016/j.antiviral.2005.02.007

LOPES, R. M.; TOLEDO DE OLIVEIRA, T.; NAGEM, T. J. Farmacologia de flavonóides no controle hiperlipidêmico em animais experimentais. **Biotecnologia Ciência e**

**Desenvolvimento**, p. 18–22, 2017. Disponível em: [http://files.paulasennafarma.webnode.com.br/200000094-1f27420215/17\\_f.pdf](http://files.paulasennafarma.webnode.com.br/200000094-1f27420215/17_f.pdf). Acesso em: 10 de set. de 2020.

MACHADO, H. et al. Flavonóides e seu potencial terapêutico: [revisão]. **Boletim Centro Biologia de Reprodução**, p. 39–33, 2008.

MANI, J. S. et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Research*, v. 284, n. April, p. 197989, 2020. doi:10.1016/j.virusres.2020.197989

MARTINI, L.; CARDOSO, M.; SANTOS, M. Medicina Tradicional Chinesa no tratamento da obesidade. Revisão Bibliográfica, 2009. Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/laraine%20martini%20e%20maisa%20cardoso.pdf>. Acesso em: 20, de setembro de 2020.

MAURYA, V. K. et al. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. **VirusDisease**, v. 31, n. 2, p. 179–193, 2020. doi:10.1007/s13337-020-00598-8

NAIK, B. et al. High throughput virtual screening reveals SARS-CoV-2 multi-target binding natural compounds to lead instant therapy for COVID-19 treatment. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 160, p. 1–17, 2020. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.05.184

NARKHEDE, R. R. et al. Recognition of Natural Products as Potential Inhibitors of COVID-19 Main Protease (Mpro): In-Silico Evidences. **Natural Products and Bioprospecting**, n. 0123456789, 2020. doi:10.1007/s13659-020-00253-1

NEBIGIL, C. G. et al. Flavaglines as natural products targeting eIF4A and prohibitins: From traditional Chinese medicine to antiviral activity against coronaviruses. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 203, p. 1–9, 2020. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112653

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285

ORHAN, I. E.; SENOL DENIZ, F. S. Natural Products as Potential Leads Against Coronaviruses: Could They be Encouraging Structural Models Against SARS-CoV-2? **Natural Products and Bioprospecting**, v. 10, n. 4, p. 171–186, 2020. doi:10.1007/s13659-020-00250-4

PAN, H. D. et al. Network pharmacological approach for elucidating the mechanisms of traditional Chinese medicine in treating COVID-19 patients. **Pharmacological Research**, v. 159, 2020. doi:10.1016/j.phrs.2020.105043

PANDEY, P. et al. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an in silico study for drug development. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–11, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1796811

PANDEYA, K. B.; GANESHPURKAR, A.; MISHRA, M. K. Natural RNA dependent RNA polymerase inhibitors: Molecular docking studies of some biologically active alkaloids of *Argemone mexicana*. **Medical Hypotheses**, v. 144, n. May, p. 109905, 2020. doi:10.1016/j.mehy.2020.109905

PRASAD, A.; MUTHAMILARASAN, M.; PRASAD, M. Synergistic antiviral effects against SARS-CoV-2 by plant-based molecules. **Plant Cell Reports**, n. 0123456789, 2020. doi:10.1007/s00299-020-02560-w

PRESGRAVE, O. A. F. et al. Métodos alternativos ao uso de animais: uma visão atual. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 13, n. suplemento 1, p. 106–117, 2010. Disponível em: [http://www.rcvt.org.br/v13\\_suplemento1\\_2010/19%20Octavio%20Presgrave.pdf](http://www.rcvt.org.br/v13_suplemento1_2010/19%20Octavio%20Presgrave.pdf). Acesso em 04 set. de 2020.

QUIMQUE, M. T. J. et al. Virtual screening-driven drug discovery of SARS-CoV2 enzyme inhibitors targeting viral attachment, replication, post-translational modification and host immunity evasion infection mechanisms. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–18, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1776639

RAHMAN, N. et al. Virtual Screening of Natural Products against Type II. **Molecules**, v. 2, p. 1–12, 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25102271>

RICCIO, G. et al. Ten-Year Research Update Review: Antiviral Activities from Marine Organisms. **Biomolecules**, v. 10, n. 7, p. 1–36, 2020. doi:10.3390/biom10071007

RUAN, X. et al. Mechanism of Dayuanyin in the treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology and molecular docking. **Chinese Medicine (United Kingdom)**, v. 15, n. 1, p. 1V, 2020. doi:10.1186/s13020-020-00346-6

SARMA, P. et al. In-silico homology assisted identification of inhibitor of RNA binding against 2019-nCoV N-protein (N terminal domain). **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1753580

SAYED, A. M. et al. Nature as a treasure trove of potential anti-SARS-CoV drug leads: a structural/mechanistic rationale. **RSC Advances**, v. 10, n. 34, p. 19790–19802, 2020. doi:10.1039/d0ra04199h



SELVARAJ, C. et al. Structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation of SARS-CoV-2 Guanine-N7 methyltransferase (nsp14) for identifying antiviral inhibitors against COVID-19. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–12, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1778535

SHAHRAJABIAN, M. H. et al. Chinese herbal medicine for SARS and SARS-CoV-2 treatment and prevention, encouraging using herbal medicine for COVID-19 outbreak. **Acta Agriculturae Scandinavica Section B: Soil and Plant Science**, v. 70, n. 5, p. 437–443, 2020. doi:10.1080/09064710.2020.1763448

SHARMA, P.; SHANAVAS, A. Natural derivatives with dual binding potential against SARS-CoV-2 main protease and human ACE2 possess low oral bioavailability: a brief computational analysis. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–12, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1794970

SHINWARI, Z. K. et al. Indigenous knowledge based herbal medicine for corona (COVID-19) treatment. **Pakistan Journal of Botany**, v. 52, n. 4, p. 1427–1434, 2020. doi:10.30848/PJB2020-4(13)

SINGH, Sweta; FLOREZ, Hector. Coronavirus disease 2019 drug discovery through molecular docking. **F1000Research**, v. 9, n. 502, p. 502, 2020. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.24218.1>

SUCCESSFUL DECODING OF GENOME OF CHINESE LICORICE, A CRUDE DRUG. **Osaka University**, 2016. Disponível em: [https://resou.osaka-u.ac.jp/en/research/2016/20161024\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/en/research/2016/20161024_1). Acesso em: 10 de set. de 2020

TAHIR UL QAMAR, M. et al. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, n. xxxx, p. 1–7, 2020. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.009

TERAMOTO, A.; MARTINS, M. C.; CUNHA, M. G. AVALIAÇÃO DE MÉTODOS PARA PRESERVAÇÃO DE ISOLADOS DE *Corynespora cassiicola* (Berk. & M.A. Curtis) C.T. Wei. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 41, n. 2, 2011. doi:10.5216/pat.v41i2.12571

TONG, T. et al. The potential insights of Traditional Chinese Medicine on treatment of COVID-19. **Chinese Medicine (United Kingdom)**, v. 15, n. 1, p. 1–6, 2020. doi:10.1186/s13020-020-00326-w

TRIPATHI, M. K. et al. Identification of bioactive molecule from *Withania somnifera* (Ashwagandha) as SARS-CoV-2 main protease inhibitor. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–14, 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1790425

VAN DE WATERBEEMD, H.; GIFFORD, E. ADMET in silico modelling: Towards prediction paradise? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 3, p. 192–204, 2003. doi:10.1038/nrd1032

WANG, Z.; YANG, L. Turning the Tide: Natural Products and Natural-Product-Inspired Chemicals as Potential Counters to SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. July, p. 1–12, 2020. doi:10.3389/fphar.2020.01013

WATKINS, J. Preventing a covid-19 pandemic. **The BMJ**, v. 368, p. 1–2, 2020. doi:10.1136/bmj.m810

WEBSTER, J. G. Analyzing the Past to Prepare for the Future : W Riting a. **MIS Quarterly**, v. 26, n. 2, 2002. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/4132319?seq=1>. Acesso em 10 set. de 2020.

WILLIAMSON, G.; KERIMI, A. Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. **Biochemical Pharmacology**, v. 178, n. June, p. 114123, 2020. doi:10.1016/j.bcp.2020.114123

XIAO, S. et al. Recent progress in the antiviral activity and mechanism study of pentacyclic triterpenoids and their derivatives. **Medicinal Research Reviews**, v. 38, n. 3, p. 951–976, 2018. doi:10.1002/med.21484

YAN, S. et al. New Strategy for COVID-19: An Evolutionary Role for RGD Motif in SARS-CoV-2 and Potential Inhibitors for Virus Infection. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. June, p. 1–5, 2020. doi:10.3389/fphar.2020.00912

YANG, Y. et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, p. 102434, 2020. doi:10.1016/j.jaut.2020.102434

YU, J. WANG; WANG, L.; BAO, L. DAO. Exploring the active compounds of traditional Mongolian medicine in intervention of novel coronavirus (COVID-19) based on molecular docking method. **Journal of Functional Foods**, v. 71, p. 104016, 2020. doi:10.1016/j.jff.2020.104016

ZHOU, J.; HUANG, J. Current Findings Regarding Natural Components With Potential Anti-2019-nCoV Activity. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 1–13, 2020. doi:10.3389/fcell.2020.00589

ZU, Z. Y. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. 15–25, 2020. doi:10.1148/radiol.2020200490