



Combateando COVID-19: O papel do reaproveitamento de drogas e plantas medicinais

Shah A. Khan*, K. Al-Balushi

Faculdade de Farmácia, Universidade Nacional de Ciência e Tecnologia, PO Box 620, PC 130, Muscat, Omã

Informações do artigo

História do artigo:

Recebido em 11 de abril de 2020

Recebido na forma revisada em 11 de julho de 2020

Aceito em 12 de outubro de 2020

Palavras-chave:

COVID-19

Síndrome Corona

Pandemia

Reaproveitamento de drogas

Plantas medicinais

Resumo

Fundo: Uma nova doença corona vírus-2 se espalhou por 213 países e territórios em todo o mundo. A pandemia corona já causou mais de 548.934 mortes em todo o mundo até a noite de 8 de julho de 2020 e o número de casos confirmados está aumentando a uma taxa alarmante. Portanto, há uma necessidade urgente de encontrar um tratamento ou uma vacina para COVID-19, o mais cedo possível. O objetivo desta mini-revisão é fornecer uma visão geral dos medicamentos anti-COVID-19 reaproveitados e identificados que estão atualmente em ensaios clínicos. **Métodos:** Uma pesquisa bibliográfica completa foi feita para recuperar informações relevantes usando vários mecanismos de pesquisa baseados na web, como Google, Google Scholar e vários outros bancos de dados de pesquisa eletrônicos, como PubMed, Medline, MeSh etc. Os resultados dos artigos publicados recentemente, ensaios clínicos, atualização do COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde etc, e a opinião dos autores está resumida nesta breve revisão. As plantas medicinais antivirais foram identificadas com base em seu uso em sistemas indígenas chineses / indianos de medicina, uso tradicional, estudos científicos fitoquímicos publicados e / ou sua eficácia contra infecções respiratórias superiores, síndrome respiratória aguda grave (SARS) ou síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS).

Resultados: A doença tem pouco mais de seis meses e ainda não foram desenvolvidos agentes profiláticos ou terapêuticos eficazes para COVID-19. Assim, na ausência de uma terapia eficaz, a comunidade científica considerou racionalmente a abordagem de reaproveitamento de medicamentos para o desenvolvimento de medicamentos anti-COVID-19. Vários estudos e ensaios clínicos envolvendo medicamentos antimaláricos, medicamentos anti-HIV, medicamentos anti-hepatite, medicamentos antiparasitários, medicamentos anti-inflamatórios, a combinação de antibióticos antimaláricos e macrolídeos e algumas outras moléculas identificadas por meio de reaproveitamento de medicamentos estão atualmente em andamento para combater o COVID-19. A devida ênfase também é dada ao desenvolvimento de novas vacinas corona para a profilaxia e para a identificação de drogas para terapia adjuvante / de suporte. Várias plantas medicinais, juntamente com seus principais fitoquímicos exibindo atividade antiviral, são identificadas para exploração posterior. Prevê-se que esses produtos naturais também possam desempenhar um papel importante no combate ao COVID-19.

Conclusões: O uso de estratégia de reaproveitamento de drogas para desenvolver drogas anti-COVID-19 e explorar plantas medicinais antivirais como terapia adjuvante ou de suporte parece ser uma opção viável. Portanto, é necessário que a hora trabalhe paralelamente a diferentes estratégias como a engenharia genética, em silico abordagem, remédios fitoterápicos e reposicionamento de drogas para atingir o objetivo comum de encontrar um tratamento seguro e eficaz para COVID-19 o mais rápido possível.

© 2020 Publicado por Elsevier Ltd em nome da Universidade Rei Saud Bin Abdulaziz de Ciências da Saúde.

Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND ([http://creativecommons.org/licenses/by-](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

Nunca antes na história uma doença por vírus corona foi declarada como uma pandemia. No entanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 declarou o surto de uma pandemia de doença por vírus corona 2019 (COVID-19). COVID-19 é causado por um romance

vírus corona (2019-nCoV), também conhecido como coronavírus de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) [1] Embora não haja consenso entre a comunidade científica sobre a primeira transmissão de COVID-19 para humanos, Guo et al., Com base no sequenciamento do genoma e outras análises sugeriram que o vírus zoonótico envelopado foi originado em morcegos e, em seguida, através do intermediário desconhecido foi transmitido aos humanos [2] O primeiro caso de COVID-19 foi detectado em 31 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China e, desde então, se espalhou por 213 países e poucos territórios do mundo em pouco mais de seis meses, principalmente devido a humanos

* Autor correspondente.

Endereço de e-mail: shahalam@nu.edu.om (SA Khan).

transmissão humana. Quase o mundo inteiro parou, pois a maioria dos países estava trancada a fim de conter e prevenir sua transmissão. Em 8 de julho de 2020, o surto infectou 12.054.157 e causou a morte de cerca de 548.934 pessoas em todo o mundo [4] e o número ainda está aumentando a uma taxa alarmante. O surto está sendo lentamente suspenso em fases em todo o mundo com medidas preventivas em vigor, mas infelizmente ninguém sabe exatamente quanto tempo eles têm para viver com isso. O COVID-19 certamente empurrou o mundo em direção à crise econômica global e à fase de recessão. Afetou todos os aspectos da saúde socioeconômica e mental da vida humana.

Os modos mais importantes de transmissão do COVID-19 incluem; no ar, gotículas, secreções respiratórias e contato direto com o paciente infectado [3] como outros vírus corona que causaram anteriormente a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 e a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1) em 2002-2003, o COVID-19 produz a partir de sintomas leves de resfriado comum, como tosse seca, coriza, febre alta e dor no corpo por pneumonia em casos graves. A taxa de mortalidade é maior em idosos e pacientes com outras comorbidades subjacentes, como hipertensão, diabetes e outras doenças cardiovasculares [3, 5] Goldstein et al., Relataram que alguns medicamentos como bloqueadores do receptor de angiotensina (ARBs) e estatinas, comumente usados para tratar hipertensão e comorbidades aterosclerose, podem aumentar o risco de pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo e morte em pacientes com COVID-19, em particular idosos [6] Desde o início da crise COVID-19, enormes esforços de pesquisa foram investidos para desenvolver uma vacina ou um tratamento para esta doença em todo o mundo.

O objetivo desta mini-revisão é fornecer uma visão geral dos medicamentos anti-COVID-19 reaproveitados identificados que estão atualmente em ensaios clínicos. Também tentamos esclarecer algumas das plantas medicinais em potencial e os produtos naturais que poderiam ser usados para lutar contra COVID-19.

Estratégias terapêuticas para desenvolver terapia antiviral para COVID-19

No momento, os pacientes infectados são tratados principalmente com base nos sintomas, pois nenhum tratamento eficaz e aprovado está disponível para combater o COVID-19. Por recomendação da OMS e outras autoridades de saúde, medidas preventivas como lavagem frequente das mãos, uso de desinfetantes, distanciamento social, uso de máscara facial, higiene pessoal, diagnóstico precoce, isolamento de casos suspeitos e tratamentos de suporte estão em vigor para conter e controlar a propagação desse vírus mortal para estabilizar a curva de incidência. O foco também está no desenvolvimento de uma vacina e terapia antiviral eficaz, mas isso pode levar meses ou mesmo anos. Portanto, na situação atual, a melhor estratégia para combater essa temida doença é usar a abordagem de reaproveitamento de medicamentos para a descoberta de medicamentos anti-COVID-19. O reaproveitamento de medicamentos, também chamado de reposicionamento de medicamentos, tem alta probabilidade de sucesso, pois explora as terapias existentes para novos fins terapêuticos e, portanto, as informações relacionadas à metodologia de síntese, segurança e toxicologia do medicamento estão disponíveis de antemão. Assim, o reaproveitamento de drogas potencialmente reduz o custo e encurta o tempo para a descoberta de drogas em comparação com o convencional de nova descoberta de drogas [7] Os pesquisadores exploraram principalmente os medicamentos antivirais existentes como terapia potencial antiCOVID-19. Vários dos medicamentos testados mostraram resultados promissores em estudos pré-clínicos e, portanto, passaram para as fases de ensaios clínicos. A outra abordagem incluiu o teste de drogas reaproveitadas que atuam no sistema imunológico humano e inibem a replicação do vírus corona e a infecção por meio de interferons e, assim, melhorando e fortalecendo o próprio sistema imunológico do paciente [8]

Candidatos a drogas antivirais potentes devem ser identificados como capazes de interferir em pelo menos um ou mais estágios do vírus Corona

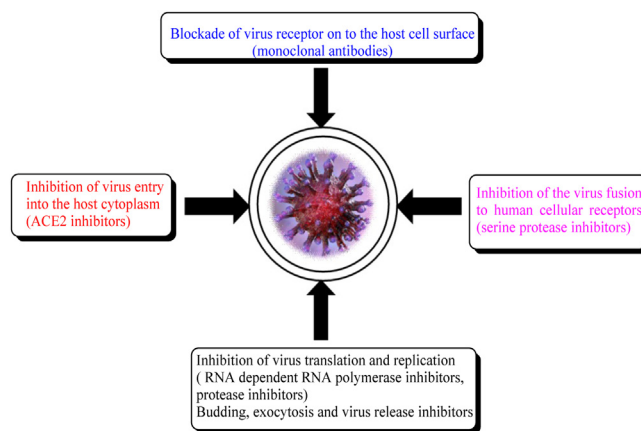


Figura 1. Alvos potenciais de drogas anti-COVID-19.

ciclo de replicação [9] Os vários alvos antivirais conhecidos incluem: (i) inibição da fusão do vírus aos receptores celulares humanos, como inibidores da serinaprotease (TMPRSS2), (ii) bloqueio do receptor do vírus na superfície da célula hospedeira (anticorpos monoclonais) (iii) inibição da entrada do vírus no citoplasma do hospedeiro e (iv) inibição da tradução e replicação do vírus através do desenvolvimento de inibidores de RNA polimerase dependentes de RNA, inibidores de protease para bloquear o processamento de poliproteínas, brotamento, exocitose e inibidores de liberação de vírus (Figura 1) [10] Trabalhando na mesma linha, os pesquisadores identificaram poucos medicamentos anti-COVID-19 promissores por meio de reaproveitamento que estão atualmente em ensaios clínicos [11] Essas moléculas já mostraram efeitos benéficos contra várias doenças virais, como MERS, SARS, Ebola, HIV e / ou hepatite [2] Os medicamentos antimaláricos cloroquina, hidroxicloroquina e um medicamento antiparasitário Ivermectina aprovado pela FDA, que possuem atividade antiviral, também foram identificados para testes adicionais [11, 13]

Uma breve atualização sobre o status de potenciais drogas reutilizáveis e / ou combinações atualmente em ensaios clínicos é fornecida abaixo;

- (i) Medicamentos anti-HIV: a combinação de lopinavir-ritonavir (Kaletra ®) é usado nos EUA para tratar infecções por HIV e foi selecionado devido à sua capacidade de inibir a protease do HIV e outros coronavírus. A combinação lopinavir (400 mg) -ritonavir (100 mg) dos dois inibidores da protease está atualmente em ensaio clínico de Fase III. O estudo estabelecerá a eficácia, segurança e atividade antiviral da combinação de dois medicamentos antirretrovirais contra COVID-19 [14] A combinação acima de medicamentos para o HIV (lopinavir-ritonavir) junto com a ribavirina antiviral de amplo espectro também foi selecionada para testes adicionais e validação de seu uso no COVID-19. Chu et al., Em 2004, relataram que a terapia combinada com lopinavir-ritonavir e ribavirina, um análogo de nucleosídeo, teve um melhor resultado clínico no tratamento da SARS em comparação com a monoterapia com ribavirina [15] Esses medicamentos são considerados candidatos potenciais para o COVID-19, mas os resultados recentemente publicados de um ensaio clínico não mostraram benefícios muito esperados da combinação lopinavir-ritonavir em adultos hospitalizados com Covid-19 grave em comparação com o tratamento padrão atual [16] A terapia combinada de lopinavir-ritonavir também induziu náusea e diarreia (até 28%), bem como efeitos hepatotóxicos em 2-10% dos pacientes. A razão plausível para a ineficácia desta combinação poderia ser o início tardio do tratamento, sendo o tempo médio desde a identificação dos sintomas até o início da terapia de 13 dias [14]
- (ii) Medicamento anti-Ebola: remdesivir (2-etilbutil- eu- alaninato fosforamidateprodrug) é um análogo de nucleotídeo original desenvolvido pela GILEAD Sciences para tratar o vírus Ebola. Atua por

inibir a RNA polimerase dependente de RNA para interromper a replicação do vírus [17]. Dois estudos independentes conduzidos por Wang et al., E Holshue et al., Obtiveram resultados promissores com remdesivir em pacientes com COVID-19. A droga foi encontrada para tem alta seletividade ($EC_{50} = 0,77 \text{ M}$) e bloqueou o SARSCoV-2 em baixas concentrações de M [18 , 19] Em 25 de março de 2020, US-FDA concedeu ao remdesivir o status de medicamento órfão e Gilead Sciences ® começou a testá-lo na Fase III em cinco ensaios clínicos COVID-19 [20] Posteriormente, o medicamento recebeu acesso expandido ou status de "uso compassivo" para enfrentar a pandemia [21] A China em fevereiro de 2020 também iniciou o ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico, de fase III sobre remdesivir [9] É um candidato a medicamento líder na corrida de ensaios clínicos entre os medicamentos antivirais COVID-19. Recentemente, em 1º de maio de 2020, o US-FDA, com base nos resultados de um ensaio clínico de fase III, concedeu ainda a Gilead Sciences ® Autorização de uso de emergência (EUA) de ramdesivir intravenoso em pacientes hospitalizados com sintomas graves, embora ainda não tenha sido aprovado para uso no mercado [22] O FDA também alertou que o remdesivir não deve ser usado junto com a cloroquina (CQ) ou a hidroxicloroquina (HCQ), pois os medicamentos antimaláricos podem reduzir sua potência antiviral [23] Outro estudo relatou que o remdesivir parece funcionar melhor se administrado por 5 dias, em vez de 10 dias. Galidesivir, outro inibidor da RNA polimerase nucleosídeo e análogo estrutural do remdesivir, ativo contra o Zika e o Ebola, também está em avaliação. Ele inibe a replicação viral

ção ($CE_{50} = 100 \text{ M}$) células InVeroE6 contra SARS-CoV-2 [24] Um estudo clínico randomizado controlado por placebo (NCT03891420) está avaliando galidesivir administrado por via intravenosa em intervalos de 12 h por 7 dias em pacientes COVID-19 [25]

- i) Medicamentos antimaláricos (CQ / HCQ): mais de 20 estudos realizados na China e na França, até o início de março de 2020, relataram os efeitos benéficos dos medicamentos reaproveitados CQ / HCQ no tratamento de COVID-19. Zhou et al., Recomendaram ensaios clínicos de HCQ para investigar seu efeito na infecção e progressão por COVID-19 [26] Com base nos resultados de estudos clínicos conduzidos em Pequim, na província de Hunan na China central e na província de Guangdong do sul da China, o conselho consultivo chinês sugeriu incluir CQ nas diretrizes de tratamento da SARS-CoV-2 [11 , 27] No entanto, Sahraei et al., Em uma carta ao editor do Int J Antimicrobiano agentes recomendaram o uso de HCQover CQ para tratar COVID-19 devido à baixa toxicidade ocular do primeiro. Além disso, o CQ pode interagir com a combinação lopinavir-ritonavir e pode resultar no prolongamento do intervalo QT [28] Yao et al., Também descobriram que o HCQ é mais potente do que o CQat, inibindo a SARS-CoV-2

em vitro e recomendou 400 mg de HCQ-BID por 1 dia seguido de 200 mg duas vezes ao dia por mais 4 dias para tratar a infecção por SARS-CoV-2 [29] Devaux et al., Propuseram o mecanismo múltiplo de ação do CQ no SARS-CoV-2, em2020. Eles hipotetizaram que CQ: (i) interfere com a glicosilação do receptor de enzima conversora de angiotensina tipo II (ACE2) e, portanto, evita a ligação de SARS-CoV-2 às células-alvo; (ii) pode atuar indiretamente para reduzir a produção de citocinas pró-in flamatórias e / ou ativando anti-SARS-CoV-2 CD 8+ Células T [30] .Wang et al., Relataram que CQ exibia boa atividade contra SARS-CoV-2 (1,13 M na metade da concentração máxima) e demonstrou atuar aumentando o pH endossômico necessário para a fusão viral [18] No entanto, tanto o CQ quanto o HCQ foram descontinuados em junho de 2020 dos estudos de Solidariedade e Recuperação do Reino Unido patrocinados pela OMS e pelo Reino Unido devido à falta de dados sobre sua segurança, eficácia e como "não tendo benefício clínico em pacientes hospitalizados com estudos COVID-19" 31 , 32]

- v) Combinação de drogas anti-HIV e anti-hepatite: o Ritonavir e a combinação de Danoprevir está aprovada para o tratamento de HIV e hepatite C. Ascltis Pharma Inc., um fabricante chinês está avaliando esta combinação com ou sem interferon

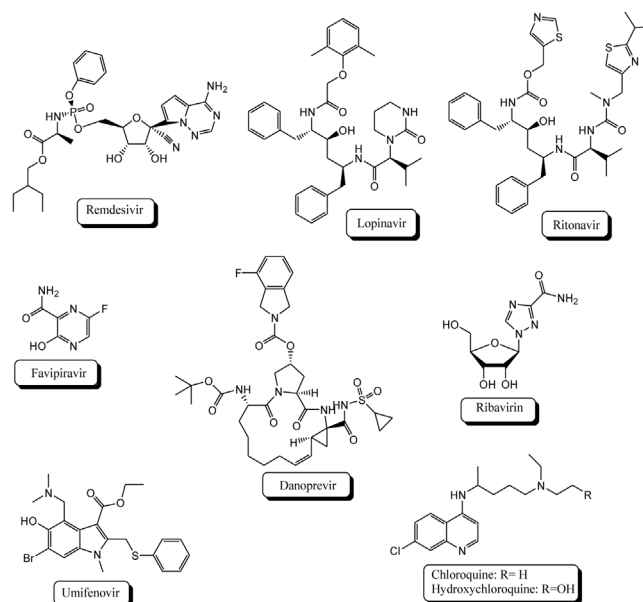


Figura 2. Estrutura química de alguns dos medicamentos reaproveitados mais importantes atualmente sendo avaliados para a terapia com COVID-19.

nebulização para o tratamento da pneumonia COVID-19 através de uma pequena amostra, ensaio clínico aberto de Fase 4 [33] O interferon-beta é um mensageiro do sistema imunológico e está envolvido na regulação da inflamação no corpo. Foi incluído nos estudos por causa de seus resultados encorajadores no tratamento de MERS.

Ribavirina ((1 - d - ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida) é outra droga antiviral de amplo espectro. É aprovado pelo FDA no tratamento da hepatite C, que atua competindo pelo sítio ativo da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). É geralmente usado em combinação com interferon (IFN). Foi mostrado para exibir 109,5 M da metade da concentração máxima em células Vero E6 contra SARS-CoV-2 [18]

- (v) Medicamentos anti-influenza: favipiravir (6-fl uoro-3-hidroxi-2-pirazinocarboxamida) (Figura 2) foi aprovado na China para o tratamento de uma nova gripe em 15 de fevereiro de 2020. É um novo tipo de inibidor de RdRp que está atualmente em testes clínicos para o tratamento de COVID-19 [9] O Centro de Pesquisa Médica Clínica do National Infectious Diseases e o Third People's Hospital de Shenzhen em fevereiro de 2020 realizaram um ensaio clínico com favipiravir para o tratamento de COVID-19 e relataram resultados promissores [34] O Ministério da Saúde da Rússia (MS) em 30 de maio de 2020 aprovou o uso de Avifavir ® (uma versão genérica de favipiravir) como o primeiro medicamento anti-COVID-19 produzido por JV de RDIF e ChemRar. O estágio final dos ensaios clínicos do Avifavir ® envolvendo 330 pacientes está atualmente em andamento [35] Da mesma forma, a Índia também aprovou o uso de uma versão genérica do favipiravir chamada FabiFlu ®, desenvolvida pela Glenmark Pharmaceuticals, no tratamento de casos leves a moderados de COVID-19 [36]

Umifenovir (Arbidol ®) é um derivado de ácido carboxílico indol (Figura 2) É aprovado na Rússia e na China para a profilaxia da gripe A e B. Ele atua bloqueando a fusão da membrana da célula do vírus, bem como a fusão do endossoma do vírus através da incorporação nas membranas celulares e interferindo na rede de ligações de hidrogênio dos fosfolípidos [37] Um estudo de coorte retrospectivo conduzido por Deng et al. relatou que a combinação de Arbidol ®

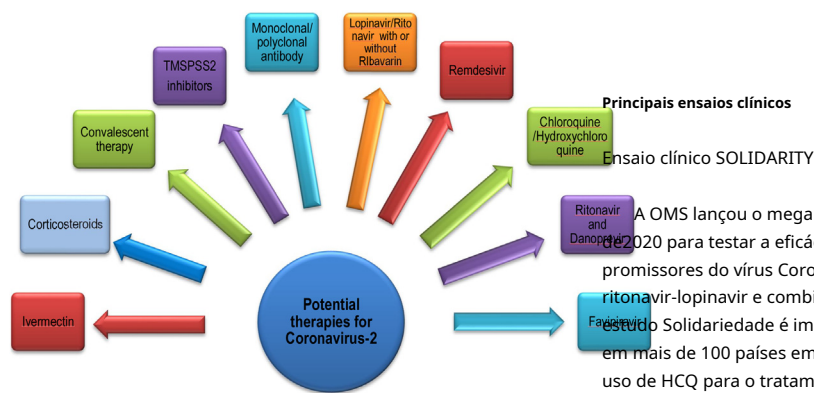


Fig. 3. Intervenções terapêuticas / medicamentos reposicionados que estão atualmente sendo explorados para o tratamento de COVID-19.

Os medicamentos lopinavir-ritonavir aumentaram a taxa de conversão negativa do SARS-CoV-2 e melhoraram os resultados da tomografia computadorizada de tórax [38]

Outras abordagens possíveis para terapia de suporte / adjuvante desenvolvimento de vacinas contra COVID-19

As terapias de suporte ou adjuvantes têm como objetivo principal prevenir a morbidade e mortalidade graves em pacientes com COVID-19. Várias intervenções terapêuticas e investigação de terapia de suporte ou adjuvante atualmente em andamento para combater COVID-19 incluem o desenvolvimento de terapia com células-tronco mesenquimais, terapia com anticorpos monoclonais, terapia com anticorpos policlonais, inibidores da serinoprotease transmembrana tipo II (TMSPSS2), drogas anti-artrite reumatóide (inibidores JAK-STAT) e terapia de combinação de HCQ e azitromicina etc., (Figura 1) [15] A terapia de convalescença que envolve o uso de plasma de pacientes COVID-19 recuperados tinha sido usada anteriormente como uma estratégia para induzir imunidade passiva em pacientes com MERS [39]

Também foi relatado que um medicamento antiparasitário aprovado pela FDA, ivermectina, com atividade antiviral conhecida, inibe a replicação do SARS-CoV-2 em vitro apenas em 48 h. A ivermectina merece mais in vivo exploração para investigar seu espectro anti-COVID-19 [13] Até 4 de junho de 2020, a ivermectina está sendo avaliada em 10 ensaios clínicos em andamento e 14 planejados [40]

Os corticosteroides, como a metilprednisolona e a dexametasona, são drogas anti-inflamatórias esteroidais potentes que podem prevenir uma resposta exagerada das citocinas. Huang et al., Demonstraram que os corticosteroides podem diminuir a depuração viral em pacientes com COVID-19 [41] Os resultados de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado mostraram que o uso de dexametasona diminuiu os dias de ventilação e a mortalidade na síndrome do desconforto respiratório agudo grave em pacientes sem COVID-19 [42] Anticorpos monoclonais (mAbs), como sarilumab, tocilizumab, lenzilumab etc., são capazes de contrastar a tempestade de citocinas por direcionamento e ligação a IL-6 em pacientes COVID-19 graves [43] Os mAbs reduzem a replicação do vírus e sua propagação por meio de imunização passiva e possuem um forte potencial no combate a doenças virais altamente patogênicas.

Além do desenvolvimento de terapia com drogas antivirais, a devida ênfase também é dada ao desenvolvimento de vacinas preventivas COVID-19 [44] Nesta frente, os ensaios clínicos para mRNA-1273 pela Moderna e vacina COVID-19 (CanSinoBio) já começaram e os resultados devem estar disponíveis no verão de 2020 [45] Os ensaios clínicos em humanos para 14 vacinas potenciais de COVID-19 estão atualmente em andamento nos países viz., EUA (3), China (5), Reino Unido (2), Rússia (1), Alemanha (1), Índia (1), EUA e Europa (1). Além dessas, várias outras vacinas estão nos estágios pré-clínicos de desenvolvimento [46] Fig. 3 .

Principais ensaios clínicos

Ensaio clínico SOLIDARITY

A OMS lançou o mega ensaio global denominado “SOLIDARIDADE” em março de 2020 para testar a eficácia e segurança dos quatro tratamentos mais promissores do vírus Corona, a saber, remdesivir, CQ e HCQ, combinação ritonavir-lopinavir e combinação ritonavir-lopinavir com interferon-beta [47] O estudo Solidarity é implementado em coordenação com milhares de hospitais em mais de 100 países em 5 continentes. A OMS em junho de 2020 interrompeu o uso de HCQ para o tratamento de COVID-19 no estudo Solidarity, pois não mostrou benefícios na terapia com COVID-19 [32]

RECUPERAR ensaio clínico

RECUPERAÇÃO (avaliação aleatória da terapia do COVID-19) é um ensaio clínico randomizado que foi lançado em abril de 2020 em 132 hospitais no Reino Unido para avaliar medicamentos anti-COVID-19 (lopinavir – ritonavir, HCQ, azitromicina e dexametasona em dose baixa [48] Em meados de abril, ele se expandiu para incluir 5400 pacientes infectados com COVID recebendo tratamento em 165 hospitais do Reino Unido [49] Em meados de junho, o grupo experimental relatou que “a dexametasona de baixo custo reduz a mortalidade em até um terço em pacientes hospitalizados com complicações respiratórias graves de COVID-19”. Neste ensaio controlado, uma dose baixa e diária de dexametasona foi administrada a 2.000 pacientes hospitalizados com COVID e os resultados foram comparados com mais de 4.000 pacientes que não receberam o medicamento. A dexametasona administrada por injeção po ou IV pareceu ser muito útil para pacientes em ventiladores (1/3 menor taxa de mortalidade) ou com necessidade de suporte de oxigênio (1/5 menor taxa de mortalidade) [50]

Potencial de plantas medicinais contra COVID-19

As autoridades de saúde em vários países também estão explorando o papel das plantas medicinais antivirais, isoladamente ou como suplemento à terapia antiviral para lutar contra COVID-19 [51] Os produtos naturais bioativos têm desempenhado um papel fundamental na descoberta de muitas moléculas de medicamentos importantes, e as plantas medicinais ainda são consideradas fontes potenciais de Novas Entidades Químicas (NCE), incluindo drogas anti-COVID19. Na verdade, vários medicamentos fitoterápicos antivirais foram usados no passado para SARS, MERS, gripe e sintomas relacionados ao vírus da dengue [52 , 53] Os metabólitos secundários da planta podem atuar em um ou múltiplos estágios de replicação do vírus [54 , 55] Os medicamentos fitoterápicos com atividade antioxidante e antiviral potente podem ajudar a aliviar a ansiedade e outros sintomas respiratórios superiores relacionados com COVID-19.

Pesquisadores investigaram o potencial de plantas medicinais e produtos naturais através da computacional, in vitro e in vivo estudos na esperança de derrotar a pandemia SARS-CoV-2. Wang et al., Em janeiro de 2020, realizaram um estudo retrospectivo em quatro pacientes com COVID-19 no Centro Clínico de Saúde Pública de Xangai, na China, para avaliar o efeito da combinação da medicina tradicional chinesa Shufeng Jiedu Capsule (SFJDC) com lopinavir / ritonavir e arbidol [18] SFJDC também é recomendado para o tratamento da infecção por COVID-19 na versão mais recente do Diagnóstico e Tratamento da Pneumonia Causada por 2019-nCoV (versão 5) [56] Os resultados foram encorajadores e justificam mais exploração. Zhang et al. realizou o racional

em sílico triagem de alguns medicamentos fitoterápicos chineses potenciais com o objetivo de identificar fitoquímicos e plantas medicinais que possam inibir diretamente o SARS-CoV-2. Eles identificaram 13 produtos naturais, que ocorrem na medicina tradicional chinesa e podem exercer atividade anti-Covid-19. 125 ervas continham pelo menos dois desses fitoconstituintes, enquanto apenas 26 ervas são categoricamente usadas para tratar infecções respiratórias virais [57] Os produtos químicos identificados

Tabela 1
Lista de potenciais plantas medicinais com atividade antiviral.

S. Não	Nome da planta	Nome comum	Fitoconstituintes importantes	Atividade antiviral [Referência]
1	<i>Nigella sativa</i> Família: Ranunculaceae	Semente preta	Timoquinona, nigelimina	Vírus da gripe (H9N2) [59] Citomegalovírus (MCMV) [60] Vírus da hepatite C [61 , 62] HIV [63]
2	<i>Cinchona succirubra</i> Família: Rubiaceae	Quina	Quinina Quinidina, cinchonidina Cinchonine	Vírus Herpes simplex-1 (HSV-1) vírus da influenza A (IAV) [64]
3	<i>Sambucus nigra</i> Família: Caprifoliaceae	Sabugueiro	Ácido ursólico Ácido oleanólico	Vírus do herpes [65]
4	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal Família: Solanaceae	Cereja de inverno (Ashwagandha)	Withanolides Withaferins Isopeletierina Anaferine Sitoindosídeo	Vírus Herpes simplex [66] Vírus da gripe H1N1 [67]
5	<i>Prunella vulgaris</i> Fam: Lamiaceae	Auto cura	Hiperosídeo de ácido betulínico Delphinidin Lupeol	HIV-1 e vírus Ebola [68] Herpes simplex virus-1 e 2 [68]
6	<i>Glycyrrhiza glabra</i> Família: Fabaceae	Alcaçuz	Glycyrrhizin Liquiritina de ácido glicirrético Isoliquiritina	HCV [69 , 70] Vírus da gripe [71] HSV1 [72]
7	<i>Caesalpinia pulcherrima</i> Família: Leguminosae	Flor de pavão	Lupeol - amirina, peltoginoides Homoisoflavonoide	Vírus herpes, adenovírus [73]
8	<i>Curcuma longa</i> Família: Zingiberaceae	Cúrcuma	Curcumina	HSV-1 [74] HIV [75] HCV [76]
9	<i>Zingiber officinale</i> Família: Zingiberaceae	Ruívo	Gingerol Shogaols Zingerone	Vírus da gripe aviária H9N2 [77]
10	<i>Punica granatum</i> Família: Lythraceae	Romã	Punicalagins elagitanino	SARS-CoV [78]
11	<i>Andrographis paniculata</i> Família: Acanthaceae	Cria ou chireta verde	Andrographolide	Propriedades antivirais [79 , 80] HSV, HBV, HCV, vírus Chikungunya, HPV, HIV [81]

cludir; quercetina, kaempferol, ácido betulínico, cumaril tiramina, criptotansinona, rugiol etc. As potenciais plantas herbáceas chinesas contendo esses constituintes e possivelmente usadas para tratar síndromes respiratórias são Forsythiae fructus, Alcaçuz, Eriobotryae folium, Ardisia japonicae herba etc.

Qamar et al., Rastream um banco de dados de plantas medicinais contendo 2.297 potenciais fitoquímicos antivirais / compostos medicinais tradicionais chineses e selecionaram os nove principais resultados que podem inibir SARS-CoV-2 3CL^{pro} atividade e, portanto, a replicação do vírus. Principais fitoquímicos classificados 5,7,3', 4'-tetrahidroxi-2', 3,3-dimetilalil) iso flavona de Psoralea corylifolia L. (Psoraleaceae) e indicados por seu IC₅₀ (43 <64 <178 <183 <e 196 M, respectivamente) [84]

iricitrina de Myrica cerifera, rosmarinato de metila de Hyptis trarubens Poit, Calceolaria de Fraxinus sieboldiana, licoleafol de Glycyrrhiza uralensis mostrou melhor afinidade de ligação e escores de docking do que as drogas de controle positivo, el fi navir e Pruli fl oxacina. Eles concluíram que esses fitoquímicos podem servir como potenciais moléculas principais anti-COVID-19 para otimização adicional e processo de desenvolvimento de drogas para combater COVID-19 [58]

Dada a seguir, encontra-se uma breve descrição de algumas plantas fitomedicinais potenciais que são conhecidas por exibir atividade antiviral e são usadas no sistema de medicina tradicional chinês, sistema de medicina ayurvédica, Unani e como medicina profética. Essas plantas poderiam ser exploradas posteriormente para a descoberta de drogas e desenvolvimento de drogas anti-COVID-19 (tabela 1)

As raízes de uma planta medicinal chinesa Scutellaria baicalensis Georgi (Família: Lamiaceae) é conhecido por exibir potente atividade antiviral contra a família do vírus corona. O tradicional medicamento antiviral chinês Huang-Qin contém as raízes desta planta. A atividade antiviral desta planta é atribuída a Baicalein (5,6,7-trihidroxiflavona) e seu glicosídeo baicalina (5,6,7-trihidroxiflavona-7-O-β-D-glucuronídeo) presente na planta. Esses dois produtos naturais apresentam efeito benéfico contra o vírus da dengue

impedindo sua entrada no hospedeiro e inibindo a replicação do vírus [37] Zhang e Liu sugeriram que a baicalina poderia ser usada como uma alternativa terapêutica para melhorar a imunidade nos pacientes COVID-19 e para lutar contra a infecção viral [82] Quercetina, outro flavonóide com cinco grupos hidroxila, encontrado em Allium cepa, Ginkgo biloba, Hypericum perforatum e Sambucus canadensis demonstrou inibir a entrada do vírus H5N1 nas fases iniciais [83] Inibe a Enzima de Conversão da Angiotensina mais fortemente do que rutina, kaempferol, rhoifolina e apigenina K

Nigella sativa é um remédio iraculoso com uma ampla gama de propriedades farmacológicas. Suas sementes foram mencionadas como a cura para todas as doenças, exceto a morte pelo último profeta do Islã. Pode possuir a potência desejada para ser usado como um medicamento complementar e alternativo para o tratamento com COVID-19. Foi relatado que seus constituintes bioativos, especialmente a timoquinona, possuem atividade antiviral. Sommer et al., Argumentou que o mecanismo antiviral de ação da timoquinona é semelhante ao CQ / HCQ, mas o espectro antiviral da timoquinona é superior ao HCQ, pois é desprovido de efeitos adversos que estão associados ao uso de CQ / HCQ. Eles ainda acrescentaram que a timoquinona, sendo uma molécula hidrofóbica de tamanho menor, pode se ligar ao envelope lipofílico do SARS-CoV2 e é capaz de matar o vírus mortal oxidando-o [85] Em contraste com isso, Rahman formulou a hipótese de que a timoquinona e a nigelimina bloqueiam a entrada de SARS-CoV-2 através da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em pneumócitos. Ele também mencionou que a ação antiviral da semente preta contra COVID-19 poderia ser aumentada pelo suplemento de zinco. A captação de zinco pelos pneumócitos será aumentada na presença de timoquinona e outros compostos bioativos funcionando como ionóforos que, por sua vez, podem inibir a replicação de novos vírus corona por meio do bloqueio

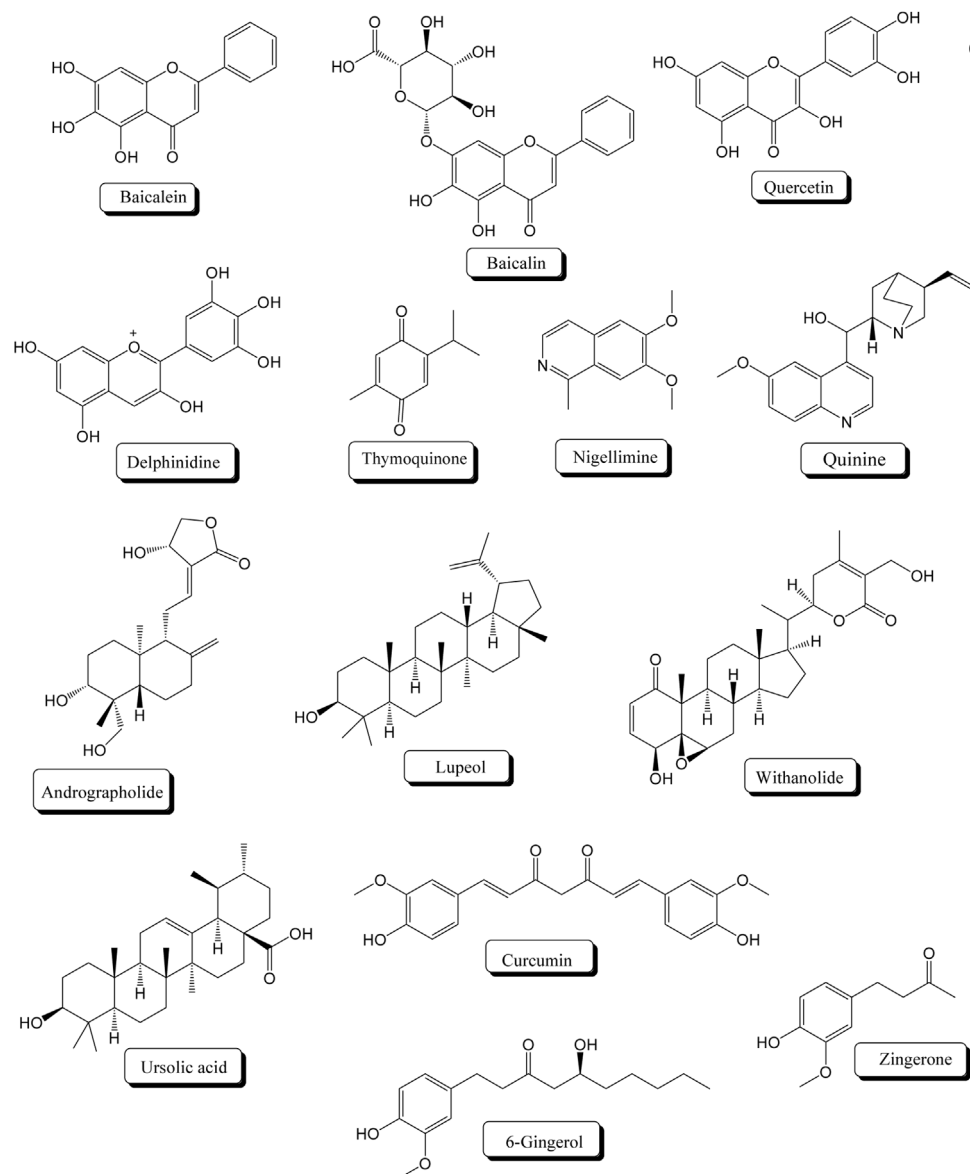


Fig. 4. Estrutura química de alguns produtos naturais selecionados conhecidos por exibirem atividade antiviral potente.

de Randal sob o boost da imunidade [86] Al-Noaemi e Chayad também sugeriram o uso da co-administração de *Nigella sativa* como terapia adjuvante com HCQ para reduzir a toxicidade e potencializar as ações antivirais do HCQ contra COVID-19 [87]

Ahmad et al., Usaram docking molecular, dinâmica molecular e abordagens computacionais MM-PSBA em *Nigella sativa* compostos para identificar os compostos antivirais potenciais para a doença infecciosa SARS-CoV-2. Eles encontraram ditimoquinona (- 8,6 kcal / mol) para ser mais eficaz do que CQ 9-7,2 kcal / mol) na interrupção da interface SARSCoV-2: ACE2 e interação viral-hospedeiro através da formação de várias ligações hidrofóbicas e hidrofílicas [88]

Um ensaio clínico aleatório controlado, aberto e adicional (Fase 3) no qual a aquisição está atualmente avaliando a eficácia da combinação de mel (30 mL BID) e *Nigella sativa* pó de semente (1g BID) na gestão do COVID-19. Os resultados do estudo de intervenção deverão estar disponíveis até o final de agosto de 2020 [89] Outro ensaio clínico de fase 2 (iniciado em maio de 2020) utilizando licença da FDA para auditar *Nigella sativa* óleo de semente está estudando seu papel no tratamento de infecção do trato respiratório superior (IVAS) em 200 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 por meio de um Prospectivo,

estudo clínico controlado, aberto, dominado. Os resultados estarão disponíveis após a conclusão do estudo em 31 de dezembro de 2020 [90]

Babosa planta foi considerada como uma fonte de candidata de alto potencial para a terapia SARS-CoV-2 na República Democrática do Congo. Vários estudos mostraram que seu extrato, bem como seus constituintes bioativos antitraquinonas, possuem excelentes atividades virucidas de amplo espectro [91-93] Babosa também contém zinco, que tem a capacidade de inibir a replicação de retrovírus, incluindo SARS-CoV-1 [94] Mpiana et al. estão convencidos de que Babosa O extrato rico em zinco e seus metabólitos bioativos secundários poderiam ser usados no manejo de COVID-19 devido à sua capacidade de atenuar a expressão de fatores pró-inflamatórios que induzem desconforto respiratório agudo e pelo fortalecimento do sistema imunológico [95] Gyebi et al. rastreados 62 alcalóides e 100 produtos naturais bioativos terpenóides derivados de plantas medicinais africanas nativas como potenciais inibidores da protease semelhante à 3-quimi tripsina do coronavírus (3CL^{pró}) usando em silício abordagem. Mais de dez alcalóides e terpenóides foram considerados superiores ao lopinavir e ritonavir em termos de afinidades de ligação ao sítio ativo de 3CL^{pró}. Eles recomendaram avaliar o

fi cácia clínica de 10-hidroxiusambarensina, criptoquindolina, 6oxoisoiguesterina 22-hidroxiopan-3-ona contra SARS-CoV-2 3CL^{pró} Através dos in Vivo Estudos Experimentais [96] Isotimol, um importante constituinte volátil (51,2%) de *Ammoides verticillata* planta colhida no oeste da Argélia foi considerada um inibidor do receptor da enzima de conversão 2 da angiotensina (ACE2) via in silico estudar. O estudo de docking molecular revelou que ele forma uma interação estável com o receptor ACE2. Com base nos resultados do estudo, os autores sugeriram que *ammoides verticillata* componentes do óleo essencial podem retardar a propagação da infecção, bloqueando a entrada do vírus na célula [97]

Alcaçuz, gengibre, açafrão, chireta verde e cereja de inverno são amplamente usados no sistema indiano de medicina para infecções respiratórias superiores desde os tempos antigos. Glicirrizina e ácido glicirretínico, os constituintes bioativos do alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), pode induzir a óxido nítrico sintase que, por sua vez, bloqueia a replicação viral. A raiz de alcaçuz pode fornecer alívio sintomático para pacientes com COVID-19 com falta de ar por causa de suas ações expectorantes e antitussígenos [98] Zingiber of fi cinal e seus metabólitos biologicamente ativos também possuem espectro antiviral potente. Chen et al. mostraram que a curcumina exibe atividade anti-influenza ao inibir a replicação do vírus e sua atividade hemaglutinante [99] Eles relataram que a curcumina tem um potencial promissor como medicamento anti-influenza. A curcumina também se mostrou eficaz contra um vírus sem envelope, o norovírus humano (HuNoV) [100] Andrographolide presente em *Andrographis paniculata* tem propriedades anti-inflamatórias e também mostrou atividade antiviral de amplo espectro contra vírus da influenza A (H9N2, H5N1 e H1N1), vírus da hepatite B e C, vírus Herpes simplex, vírus Epstein-Barr, papilomavírus humano, vírus da imunodeficiência humana e vírus Chikungunya [81] Compostos bioativos como quercetina, curcumina, andrographolide, glycyrrhizin, withanolide de plantas medicinais indianas podem ser usados para projetar ensaios COVID-19 [101]

Vários estudos de pesquisa com foco em espécies de plantas, como *Andriandrum sativum*, *Coscinium fenestratum*, *Cynara scolymus*, *Punica granatum* e *Passia occidentalis* demonstraram que eles inibem a entrada do vírus significativamente através da Inibição da ECA Muitos estudos de pesquisa foram conduzidos sobre a inibição da ECA, bloqueando assim a entrada do vírus [78 , 102] Algumas plantas gostam *Ocimum sanctum* (santo manjerição) *Solanum nigrum* (Beladona negra) e *Vitex negundo* (árvore casta chinesa) possui atividade anti-transcriptase reversa de HIV que também pode ser usado para a triagem e desenvolvimento do fármaco COVID19 [103] As flores de sabugueiro, auto-cura e pavão são usadas no sistema de medicina tradicional chinês para sintomas de resfriado, tosse e gripe. Essas plantas merecem mais exploração e algumas delas podem provar ser uma panacéia contra COVID-19 devido às suas atividades antioxidantes, imunoestimulantes e anti-inflamatórias, além da atividade antiviral. O resultado de estudos de pesquisa em planejados sobre esses medicamentos holísticos fornecerá as evidências científicas; melhorar a conscientização e percepção do público em relação ao uso indiscriminado e promoção de medicamentos fitoterápicos falsificados [104] (Fig. 4)

Conclusão e direção futura

Uma série de drogas reaproveitadas estão sendo estudadas em várias fases de ensaios clínicos, mas até agora o tratamento principal para COVID-19 tem sido amplamente de suporte. Drogas como CQ, HCQ não mostraram quaisquer benefícios na redução da taxa de mortalidade de pacientes hospitalizados em grandes estudos e, portanto, a OMS recomendou a suspensão de seu uso posterior para tratar infecções por SARS-Cov-2. Alguns mega ensaios clínicos estão em andamento para identificar uma terapia segura e eficaz para combater COVID-19. Esforços complementares devem ser envidados por autoridades de saúde, organizações não governamentais e órgãos de financiamento em todo o mundo para combater esta pandemia de COVID-19. Métodos acelerados de tomada de aprovação de drogas / vacinas

em consideração tanto a eficácia quanto a segurança precisam ser implementadas para ajudar a estabilizar a curva de incidência de COVID-19 no mundo.

Acreditamos que os produtos naturais podem desempenhar um papel importante e contribuir para o desenvolvimento de medicamentos antivirais. Explorar plantas medicinais antivirais como terapia adjuvante ou de suporte parece ser uma opção viável para controlar esta crise médica. Produtos naturais podem ser usados para tratar sintomas como febre, tosse, bem como para aumentar a imunidade em pacientes com COVID-19. Devem ser realizados estudos detalhados sobre os potenciais produtos naturais isolados ou em combinação com a terapia antiviral para investigar seu papel no combate ao COVID-19. Portanto, é necessário da hora para trabalhar paralelamente em diferentes estratégias, como a engenharia genética, em silico abordagem, remédios fitoterápicos e reposicionamento de drogas para atingir o objetivo comum de encontrar um tratamento para COVID-19 o mais cedo possível.

Contribuições dos autores

SAK e KB realizaram uma revisão da literatura e redigiram o manuscrito.

Financiamento

Sem fontes de financiamento.

Interesses competitivos

Nenhum declarado.

Aprovação ética

Não requerido.

Referências

- [1] Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolução do romance coronavírus do surto em andamento de Wuhan e modelagem de sua proteína spike para risco de transmissão humana. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 457–60.
- [2] GuoYR, CaoQD, HongZS, TanYY, ChenSD, JinHJ, et al. Teoragem, transmissão e surto de doença oncoronavírus em terapias clínicas em 2019 (COVID-19) - uma atualização sobre o status. *Mil Med Res* 2020; 7 (1): 11.
- [3] GuanWJ, Ni ZY, Hu Y, LiangWH, Ou CQ, He JX, et al. Características clínicas de doença coronavírus 2019 na China. *N Engl J Med* 2020: 1-13.
- [4] <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. [Acessado em 8 de julho de 2020]. [5] WuC, ChenX, Cai Y, Xia J, ZhouX, Xu S, et al. Fatores de risco associados a agudos síndrome da angústia respiratória e morte em pacientes com doença por Coronavírus 2019 Pneumonia em Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934–43.
- [6] Goldstein MR, Poland GA, Graeber CW. Certos medicamentos estão associados a mortalidade aumentada em COVID-19? *QJM Int J Med* 2020; 113: 509–10.
- [7] Nosenko N. Você pode ensinar novos truques a drogas antigas? *Nature* 2016; 534: 314–6.
- [8] Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS-CoV-2: relatórios recentes em terapias antivirais baseadas em lopinavir / ritonavir, darunavir / umifenovir, hidroxicloroquina, remdesivir, favipiravir e outros medicamentos para o tratamento do novo coronavírus. *Curr Med Chem* 2020; 27 (27): 4536–41.
- [9] Dong L, Hu S, Gao J. Descobrimos drogas para tratar a doença do vírus corona 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14 (1): 58–60.
- [10] Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, et al. Alvos de drogas para vírus corona: uma revisão sistemática. *Indian J Pharmacol* 2020; 52: 56–65.
- [11] Kupferschmidt K, Cohen J. OMS lança megatratado global dos quatro mais tratamentos de coronavírus promissores; 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb8497>, 22 de março de 2020 <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/wholaunches-global-megatratado-four-most-promising-coronavirus-treatments> [Acesso em 29 de março de 2020].
- [13] Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. O FDA aprovou droga ivermectina inibe a replicação de SARS-CoV-2 em vitro. *Antivir Res* 2020; 178: 104787.
- [14] Sanders JM, MonogueML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Tratamentos farmacológicos para doença por coronavírus 2019 (COVID-19): uma revisão. *JAMA* 2020; 323: 1824–36.
- [15] Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KHS, et al. Função de lopinavir / ritonavir no tratamento da SARS: descobertas virológicas e clínicas iniciais. *Thorax* 2004; 59: 252–6.
- [16] Cao B, Wang Y, WenD, LiuW, Wang J, FanG, et al. Um ensaio de lopinavir-ritonavir em adultos hospitalizados com Covid-19 grave. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–99.
- [17] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparativo e fi cácia terapêutica de remdesivir e combinação de lopinavir, ritonavir e interferon beta contra MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11: 222.

- [18] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir e cloro-Inibir quina eficazmente o coronavírus recém-emergido (2019-nCoV) em vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269–71.
- [19] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. Primeiro caso de novo coronavírus em 2019 nos Estados Unidos. *N Engl J Med* 2020; 382: 929–36.
- [20] Perrone M, Lardner R. Potencial tratamento para coronavírus concedido status de doença rara. Associated Press; 2020, 25 de março de 2020. <https://apnews.com/608d4bb9d76bb1077dec5409a7e2459e>. [Acessado em 25 de março de 2020].
- [21] Coppock K. FDA anuncia dois medicamentos com status de 'uso compassivo' no tratamento de COVID-19. *Pharmacy Times*; 2020, 19 de março de 2020. <https://www.pharmacytimes.com/news/fda-announces-two-drugs-approved-for-compassionate-use-in-treatment-of-covid-19>. [Acessado em 25 de março de 2020].
- [22] Perguntas frequentes sobre a autorização de uso de emergência para remdesivir para alguns pacientes hospitalizados com COVID-19 (PDF). US Food and Drug Administration (FDA); 2020, 15 de junho de 2020. [Acesso em 6 de julho de 2020].
- [23] Atualização do coronavírus (COVID-19): FDA alerta sobre potencial recém-descoberto interação medicamentosa que pode reduzir a eficácia de um tratamento COVID-19 autorizado para uso de emergência. US Food and Drug Administration (FDA); 2020 (comunicado de imprensa). 15 de junho de 2020. [Acesso em 6 de julho de 2020].
- [24] ChoyKT, WongAYL, Kaewpreedee P, Sia SF, ChenD, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetina e homoharringtonina inibem a replicação do SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res* 2020; 178: 104786.
- [25] Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA: angiotensina humana recombinante-enzima conversora 2 (rhACE2) como um tratamento para pacientes com COVID-19 (APN01-COVID-19). Testes clínicos. identificador de gov: NCT04335136. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335136>.
- [26] Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: uma recomendação para examinar o efeito da hidroxilcloroquina na prevenção da infecção e progressão. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1667–70.
- [27] Grupo de Colaboração Multicêntrica do Departamento de Ciência e Tecnologia da Província de Guangdong e Comissão de Saúde da Província de Guangdong para cloroquina no tratamento de uma nova pneumonia por coronavírus. Consenso de especialistas sobre fosfato de cloroquina para o tratamento de nova pneumonia por coronavírus [em chinês]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: E019, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019>.
- [28] Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolinas contra Corodoença de navirus 2019 (COVID-19): cloroquina ou hidroxilcloroquina. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105945.
- [29] Yao X, Ye F, ZhangM, Cui C, Huang B, Niu P, et al. Atividade antiviral in vitro e projeção de desenho de dosagem otimizado de hidroxilcloroquina para o tratamento de Síndrome Respiratória Aguda grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71 (15): 732–9.
- [30] Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. Novos insights sobre o antiviral efeitos da cloroquina contra o coronavírus: o que esperar do COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105938.
- [31] Nenhum benefício clínico do uso de hidroxilcloroquina em pacientes hospitalizados pacientes com COVID-19. Teste de recuperação. Reino Unido: Departamento de Saúde da População de Nuffield, Universidade de Oxford; 2020, 5 de junho de 2020. <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-05-no-clinical-benefit-use-hydroxychloroquine-hospitalized-patients-covid-19>. [Acessado em 7 de julho de 2020].
- [32] Mulier T. Hidroxilcloroquina interrompida em ensaios COVID-19 patrocinados pela OMS; 2020. Bloomberg. 17 de junho de 2020. [Acesso em 7 de julho de 2020].
- [33] Progresso do ensaio clínico de pequena amostra de Ganovo e ritonavir combinoterapia nacional na nova Pneumonia por Coronavírus. <http://ascletis.com/news-detail/172/id/348.html>. [Acessado em 4 de abril de 2020].
- [34] Notícias. <http://www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc59cd6.html>. [Acessado em 28 de março de 2020].
- [35] O Ministério da Saúde da Rússia aprova o primeiro medicamento COVID-19, Avifavir produzido por JV de RDIF e ChemRar. RDIF; 2020, 30 de maio de 2020. <https://rdif.ru/Eng/fullNews/5220/>. [Acessado em 30 de junho de 2020].
- [36] FabiFlu da Glenmark aprovado para tratamento de coronavírus na Índia, custa Rs 103 por comprimido. Índia hoje; 2020, 20 de junho de 2020. <https://www.indiatoday.in/india/story/coronavirus-treatment-drugglenmark-fabi-flu-favipiravir-launch-india-rs-103-per-tablet-reduce-viralload-1691066-2020-20/06>. [Acessado em 5 de julho de 2020].
- [37] Villalain J. Efeitos membranotrópicos do arbidol, uma ampla molécula antiviral, em membranas modelo fosfolipídicas. *J Phys Chem B* 2010; 114 (25): 8544–54.
- [38] Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combinado com LPV / r versus LPV / r sozinho contra a doença do vírus corona 2019: um estudo de coorte retrospectivo. *J Infect* 2020; 81: e1–5.
- [39] Mo Y, Fisher D. Uma revisão das modalidades de tratamento respiratório do Oriente Médio Síndrome. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3340–50.
- [40] Terapia antiviral SARS-COV-2. Stanford University Coronavirus Antiviral Banco de dados de pesquisa ral. <https://covdb.stanford.edu/page/covid-review/>. [Acessado em 25 de junho de 2020]. [41] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Características clínicas dos pacientes infectado com novo coronavírus 2019 em Wuhan, China. *Lancet (Lond Engl)* 2020; 395 (10223): 497–506.
- [42] Villar J, FerrandoC, MartinezD, AmbrosA, MunozT, Soler JA, et al. Dexametha-Único tratamento para a síndrome do desconforto respiratório agudo: um estudo multicêntrico, randomizado e controlado. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (3): 267–76.
- [43] Ciliberto G, Mancini R, Paggi MG. Reaproveitamento de drogas contra COVID-19: foco em agentes anticancerígenos. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 86.
- [44] Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Identificação preliminar de potencial alvos de vacina para o coronavírus COVID-19 (SARS-CoV-2) com base em estudos imunológicos SARS-CoV. *Viruses* 2020; 12 (3): 254.
- [45] National Institutes of Health. NIH ensaio clínico de vac cine para COVID-19begins; 2020 <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nihlclinical-trial-investigationalvaccine-covid-19>.
- [46] Cahill J. Potential COVID-19 therapeutics atualmente em desenvolvimento; 2020 <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/115842/potencial-covid-19-therapeutics-current-in-development>.
- [47] Kupferschmidt K, Cohen J. OMS lança megatrial global dos quatro mais tratamentos de coronavírus promissores; 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb8497>, 22 de março de 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/wholaunches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>. [Acesso em 29 de março de 2020].
- [48] Teste de RECUPERAÇÃO lançado em todo o departamento de população de UK Nuffield saúde; 2020, 3 de abril de 2020. [Acesso em 29 de junho de 2020].
- [49] Boseley S. Coronavírus: maior ensaio mundial de medicamento para tratar Covid-19 começa no Reino Unido. O guardião; 2020. ISSN 0261-3077. 17 de abril de 2020. <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/17/world-biggest-drugtrial-covid-19-uk>. [Acessado em 29 de junho de 2020].
- [50] A dexametasona de baixo custo reduz a morte em até um terço em hospitais pacientes avaliados com complicações respiratórias graves de COVID-19 (PDF); 2020, 16 de junho de 2020. <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-costdexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>. [Acessado em 30 de junho de 2020].
- [51] A planta que pode parar a Covid-19. O Nacional da Tailândia; 2020, 21 Fevereiro de 2020. <https://www.nationthailand.com/news/30382571>. [Acessado em 3 de abril de 2020].
- [52] Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecologia, evolução e classificação de vírus corona de morcego após a SARS. *Antivir Res* 2014; 101: 45–56.
- [53] YuMS, Lee JM, Lee JM, KimY, Chin YW, Jee JG, et al. Identificação de miricetina e scutellareínas, novos inibidores químicos do coronavírus helicase da SARS, nsP13. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22: 4049–54.
- [54] TheisenLL, Muller CP. EPs 67630 (Umckaloabo®), extrair de Pelargonium sidoides raízes, exerce atividade anti-vírus da gripe in vitro e in Vivo. *Antivir Res* 2012; 94: 147–56.
- [55] Zandi K, Teoh BT, Sam SS, Wong PF, Mustafa MR, AbuBakar S. Novel anti-atividade ral da baicaleína contra o vírus da dengue. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 214.
- [56] Diagnóstico e tratamento de pneumonia causou de 2019-ncov (versão 5). <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>. [Acessado em 25 de março de 2020].
- [57] Zhang DH, Wu KL, Zhang X, Deng SQ, Peng B. Em silício triagem de chinês medicamentos fitoterápicos com potencial para inibir diretamente o novo coronavírus de 2019. *J Integr Med* 2020; 18 (2): 152–8.
- [58] QamarMT, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Base estrutural do SARS-CoV-2 3CL_{pro} e descoberta de drogas anti-COVID-19 a partir de plantas medicinais. *J PharmAnal* 2020; 10 (4): 313–9.
- [59] Umar S, Shah MAA, Munir MT, Yaqoob M, Fiaz M, Anjum S, et al. Syn-efeitos ergísticos da timoquinona e da curcuma na resposta imune e na atividade antiviral contra o vírus da gripe aviária (H9N2) em perus. *Poult Sci* 2016; 95: 1513–20.
- [60] Salem ML, Hossain MS. Efeito protetor do óleo de semente preta de Nigella sativa contra infecção por citomegalovírus murino. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 729–40.
- [61] Oyero OG, Toyama M, Mitsuhiro N, Onifade AA, Hidaka A, Okamoto M, et al. Inibição seletiva da replicação do vírus da hepatite C por alfa-zam, um Nigella sativa formulação de sementes. *Afr J Tradit Complement AlternMed* 2016; 13: 144–8.
- [62] Barakat EM, El Wakeel LM, Hagag RS. Efeitos de Nigella sativa Para foravem da hepatite C no Egito. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2529–36.
- [63] Onifade AA, Jewell AP, Adedeji WA. Nigella sativa mistura induzida sus-sororeversão contida em paciente com HIV. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2013; 10: 332–5.
- [64] Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Ayala F, Corrado F, Wolf R, et al. Efeitos antivirais de sulfato de quinina em células HSV-1 HaCat infectadas: análise dos mecanismos moleculares envolvidos. *J Dermatol Sci* 2007; 47: 253 ± 5.
- [65] Serkedjieva J, Manolova N, Zgorniak-Wowosielska I. Atividade antiviral do infusão (SHS-174) de flores de Sambucus nigra L., partes aéreas de Hypericum perforatum L., e raízes de Saponaria of ficialis L. contra os vírus da gripe e herpes simplex. *Phytother Res* 1990; 4: 97–100.
- [66] Kambizi LG, Goosen BM, Taylor MB, Afolayan AJ. Efeitos antivirais do aquoso extratos de Aloe ferox e Withania somnifera no vírus herpes simplex tipo 1 em cultura de células. *S Afr J Sci* 2007; 103 (9–10): 359–60.
- [67] Cai Z, Zhang G, Tang B, Liu Y, Fu X, Zhang X. Promissor anti-influenza propriedades do constituinte ativo de Withania somnifera erva ayurvédica no direcionamento da neuraminidase da gripe H1N1: estudo computacional. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72 (3): 727–39.
- [68] Zhang Y, But PP, Oi VE, XuHX, DelaneyGD, Lee SH, et al. Propriedades químicas, modo de ação e atividades anti-herpes in vivo de um complexo lignina-carboidrato de Prunella vulgaris. *Antivir Res* 2007; 75: 242–9.

- [69] Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T. Anti-atividade ral da glicirrizina contra o vírus da hepatite C em vitro. *PLoS One* 2013; 8: e68992.
- [70] Shfaq UA, Masoud MS, Nawaz Z, Riazuddin S. Glycyrrhizin como agente antiviral contra o vírus da hepatite C. *J Transl Med* 2011; 9: 112.
- [71] Moisy D, Avilov SV, Jacob Y, Laoide BM, Ge XY, proteína Baudin F. HMGB1 liga-se à nucleoproteína do vírus da gripe e promove a replicação viral. *J Virol* 2012; 86: 9122–33.
- [72] Laconi S, MadedduMA, Pompei R. Ativação de autofagia e atividade antiviral por um triterpeno de alcaçuz. *Phytother Res* 2014; 28: 1890–2.
- [73] Chiang LC, Chiang W., Liu MC, Lin CC. Em vitro atividades antivirais de *Caesalpinia Pulcherrima* e seus flavonóides relacionados. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 194–8.
- [74] Moradi MT, Ra fi eian-Kopaei M, Karimi A. Um estudo de revisão sobre o efeito de Ira-medicamentos fitoterápicos contra em vitro replicação do vírus herpes simplex. *Avicenna J Phytomed* 2016; 6 (5): 506–15.
- [75] Ali A, Banerjee AC. A curcumina inibe o HIV-1, promovendo degra- da proteína Tat data. *Sci Rep* 2016; 6: 27539.
- [76] Kim K, Kim KH, Kim HY, Cho HK, Sakamoto N, Cheong J. Curcumin inibe replicação do vírus da hepatite C através da supressão da via Akt-SREBP-1. *FEBS Lett* 2010; 584: 707–12.
- [77] Rasool AK, Muti-ur-Rehman A, AnjumM, Aftab A, Ishtiaq A, et al. Anti-aviário in fl uenzavírus H9N2; atividade de extratos aquosos de *Zingiber of fi cinalis* (Ruivo) & *Allium sativum* (Alho) em embriões de pintinho. *Pak J Pharm Sci* 2017; 30: 1341–4
- [78] Amber R, Adnan M, Tariq A, Mussarat S. Uma revisão sobre a atividade antiviral do Plantas medicinais do Himalaia tradicionalmente usadas para tratar bronquite e sintomas relacionados. *J Pharm Pharmacol* 2017; 69 (2): 109–22.
- [79] Balachandran V, Mahalaxmi I, Kaavya J, Vivekanandhan G, Ajithkumar S, Arul N, et al. COVID-19: medidas de proteção emergentes. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 2020; 24: 3422 ± 5.
- [80] Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, Josep J. Andrographolide como um potencial inibidor da protease principal da SARS-CoV-2: um em sílico abordagem. *J Biomol Struct Dyn* 2020, <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1760136> .
- [81] Gupta S, Mishra KP, Ganju L. Propriedades antivirais de amplo espectro de *Andrographolida*. *Arch Virol* 2016; 162 (3): 611–23.
- [82] Zhang L, Liu Y. Intervenções potenciais para o novo coronavírus na China: um sistema revisão temática. *J Med Virol* 2020; 92 (5): 479–90.
- [83] Wu W, Li R, Li X, He J, Jiang S, Liu S, et al. Quercetina como agente antiviral inibe a entrada do vírus da gripe A (IAV). *Viruses* 2015; 8 (1): 6.
- [84] Guerrero L, Castillo J, Quiñ ones M, Garcia-Vallvé S, Arola L, Pujadas G, et al. Inibição da atividade da enzima de conversão da angiotensina por fl avonóides: estudos da relação estrutura-atividade. *PLoS One* 2012; 7: e49943.
- [85] Sommer AP, Försterling HD, Naber KG. Timoquinona: escudo e espada contra SARS-CoV-2. *Precis Nanomed* 2020; 3 (3): 541–8.
- [86] Rahman MT. Benefícios potenciais da combinação de *Nigella sativa* e Zn sup-complementos para tratar COVID-19. *J Herb Med* 2020; 23: 100382.
- [87] Al-NoaemiMC, ChyadHAM. Reposicionamento de drogas para a profilaxia e tratamento do COVID-19. *J Cardiol Res Rev Rep* 2020; 8 (4): e121.
- [88] Ahmad S, Abbasi HW, Shahid S, Gul S, Abbasi SW. Docking molecular, sim-estudos de ulation e MM-PBSA de *Nigella sativa* compostos: um computacional busca para identificar o potencial antiviral natural para o tratamento com COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* 2020, <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1775129> .
- [89] NIH, US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04347382> . [Acessado em 7 de julho de 2020].
- [90] NIH, US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401202> . [Acesso em 7 de julho de 2020].
- [91] Jang-Gi C, Heeeun L, Young SK, Youn-Hwan H, You-Chang O, Bonggi L, et al. Babosa e seus componentes inibem a autofagia e a replicação induzidas pelo vírus da gripe A. *Am J Chin Med* 2019; 47 (6): 1–18.
- [92] Rezazadeh F, MoshaveriniaM, MotamedifarM, AlyaseriM. Avaliação de anti Atividade HSV-1 de Babosa extrato de gel: um em vitro estudar. *J Dent Shiraz Univ Med Sci* 2016; 17: 49–54.
- [93] Semple SJ, Pyke SM, Reynolds GD, Flower RL. Em vitro atividade antiviral do ácido crisofânico da antraquinona contra o poliovírus. *Antivir Res* 2001; 49: 169–78.
- [94] Li-sheng W, Yi-ru W, Da-wei Y, Qing-quan L. Uma revisão do romance de 2019 Coronavírus (COVID-19) com base nas evidências atuais. *Agentes Antimicrobianos Int J* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948> .
- [95] MpianaPT, NgboluaKN, TshibanguDST, Kilembe JT, GboloBZ, Mwanangombo DT, et al. europeu Babosa (L.) Burm. F. como uma planta potencial anti-COVID-19: uma mini-revisão de sua atividade antiviral. *J Med Plants* 2020; 31 (8): 86–93.
- [96] Gyebe GA, Ogunro OB, Adegunloye AP, Ogunyemi OM, Afolabi SO. Potencial inibidores da protease semelhante à 3-quimiotripsina do coronavírus (3CL^{pro}): a em sílico triagem de alcalóides e terpenóides de plantas medicinais africanas. *J Biomol Struct Dyn* 2020, <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1764868> .
- [97] Abdelli I, Hassani F, Brikci SB, Ghalem S. Em sílico estudar a inibição de receptor da enzima de conversão 2 da angiotensina de COVID-19 por Ammoides verticillata componentes colhidos na Argélia Ocidental. *J Biomol Struct Dyn* 2020, <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1763199> .
- [98] Yang JL, Ha TKQ, Oh WK. Descoberta de materiais inibitórios contra PEDV vírus corona de plantas medicinais. *Jpn J Vet Res* 2016; 64 (1): 53–63.
- [99] Chen DY, Hung SJ, Laurence T, Song CS, Yang WS, et al. Curcumina inibe a infecção pelo vírus da gripe e a atividade hemaglutinação. *Food Chem* 2010; 119 (4): 1346–51.
- [100] Mathew D, Hsu WL. Potencial antiviral da curcumina. *J Funct Foods* 2018; 40: 692–9.
- [101] Haslberger AG, Jakob U, Hippe B, Karlic H. Mecanismos de funcionais selecionados alimentos contra infecções virais com uma visão sobre COVID-19: mini revisão. *Funct Foods Health Dis* 2020; 5 (10): 195–209.
- [102] KhanMY, Kumar V. Mecanismo e cinética de inibição da fratura guiada por bioensaio ções de plantas medicinais e alimentos indianos como inibidores da ECA. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2019; 9 (1): 73–84.
- [103] Khan RI, Abbas M, Goraya K, Zafar-ul-HyeM, dinamarquês S. antiviral derivado de plantas produtos para potencial tratamento de COVID-19: uma revisão. *Phyton Int J Exp Bot* 2020; 89 (3): 438–52.
- [104] Nilashi M, Samad S, Akbari E. Can medicamentos complementares e alternativos ser benéfico no tratamento de COVID-19 ao melhorar a função do sistema imunológico? *J Infect Public Health* 2020; 13: 893–6.