



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

IARA ARRUDA LIRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *Allium sativum* E
Curcuma longa NO CONTEXTO DA COVID-19: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

CUITÉ - PB

2022

IARA ARRUDA LIRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *Allium sativum* E
Curcuma longa NO CONTEXTO DA COVID-19: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Bacharelado
em Farmácia da Universidade Federal de
Campina Grande, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes.

**CUITÉ - PB
2022**

L768p Lira, Iara Arruda.

Potencial terapêutico de *Allium sativum* e *Curcuma longa* no contexto da Covid-19: uma revisão integrativa. / Iara Arruda Lira. - Cuité, 2022. 41 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

"Orientação: Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes".

Referências.

1. Fitoterapia. 2. Plantas medicinais. 3. *Allium sativum*. 4. *Curcuma longa*. 5. Covid-19. I. Menezes, Maria Emília da Silva. II. Título.

CDU 633.88(043)

FICHA CATALOGráfICA ELABORADA PELO BIBLIOTECÁRIO Msc. Jesiel Ferreira Gomes - CRB-15/256



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

FOLHA DE ASSINATURA PARA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Iara Arruda Lira

"Potencial terapêutico de *Allium sativum* e *Curcuma longa* no contexto da COVID-19: uma revisão integrativa."

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 20/07/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes

Orientadora

Me. Maria da Glória Batista de Azevedo

Avaliadora

Prof.ª Dr.ª Júlia Beatriz Pereira de Souza

Avaliadora



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 22/07/2022, às 10:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA DA GLORIA BATISTA DE AZEVEDO, FARMACEUTICO-HABILITACAO**, em 22/07/2022, às 11:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 26/07/2022, às 17:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **2566643** e o código CRC **EC6E68A7**.

Dedico este trabalho aos meus pais, por sempre me encorajar e incentivar na busca por meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida, e por sempre está comigo, sendo a minha força em todos os momentos.

Aos meus pais, que sempre investiram nos meus estudos, me incentivaram a buscar mais conhecimentos e sempre estiveram contribuindo para realização dos meus sonhos.

À meu irmão, que sempre esteve presente em todos os momentos.

À minha avó materna, por acreditar no meu potencial e me mostrar que sempre posso ir mais longe.

À minha avó paterna (*in memorian*), que de forma direta contribuiu para o meu desenvolvimento.

Aos meus familiares, por todo cuidado e incentivo durante toda minha vida.

Aos meus amigos, que sempre estiveram comigo e confiaram no meu potencial.

Aos meus amigos da graduação que Cuité me presenteou, com os quais pude compartilhar momentos inesquecíveis.

Ao corpo docente, pelos ensinamentos e pelas contribuições ao longo da minha vida acadêmica.

À minha orientadora Maria Emília da Silva Menezes, por ter aceitado o meu convite, por todo incentivo, e contribuições ao meu trabalho.

À minha banca, composta pela professora Júlia Beatriz Pereira de Souza e Maria da Glória Batista de Azevedo, por terem aceitado avaliar o meu trabalho e por todos os ensinamentos e contribuições.

Ao Centro de Educação e Saúde (CES), *Campus Cuité*, essencial no meu processo de formação profissional, por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso e por todos os momentos vivenciados.

Às pessoas com as quais convivi ao longo da temporada que morei em Cuité, que certamente contribuíram para minha formação acadêmica.

Gratidão.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

RESUMO

O vírus SARS-CoV-2 tem infectado diversas pessoas em todo o mundo através das partículas virais que adentram o corpo humano. O vírus se liga e penetra nas células por meio da proteína *spike*, que possui como alvo a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). A infecção tem causado desde o comprometimento do aparelho respiratório até complicações sistêmicas. Apesar do investimento no desenvolvimento de terapias eficazes contra a COVID-19, estas ainda são questionáveis. Nesse contexto, as plantas são um recurso comprovado para descoberta de novos fármacos, além de serem utilizadas para tratamento e prevenção de diversas doenças. Sendo assim, esta revisão objetiva investigar o potencial terapêutico das espécies *Allium sativum* e *Curcuma longa*, no contexto da COVID-19. Além de discutir a importância do farmacêutico e profissionais de saúde no âmbito da fitoterapia. Para síntese da revisão integrativa da literatura foram realizadas pesquisas utilizando como bases experimentais plataformas digitais de artigos científicos, como *Science Direct*, *Web of Science*, *PubMed*, *Medline*, *Scielo*, *Google Scholar*, a partir do período de 2008 a 2022. Foram encontrados 129 artigos e 01 Resolução, dos quais foram selecionados 74 artigos e a Resolução para compor esse estudo. Os resultados da pesquisa mostraram que as espécies abordadas nessa revisão apresentam propriedades terapêuticas eficazes para profilaxia e/ou tratamento da COVID-19. A *Curcuma longa* possui efeito antiviral, interage com a DNA polimerase e proteína quinase, inibe os receptores de ECA 2, interfere nas vias que controlam a penetração e sinalização celular, interage com a Mpro, além de exercer efeito antitrombótico. Por sua vez, o *Allium sativum* apresenta atividade anti-inflamatória, imunomoduladora, efeito antiviral, reduz os níveis séricos de leptina e previne a agregação plaquetária. Ao fim desse estudo, ficou evidente o potencial terapêutico que essas espécies representam no contexto da COVID-19, tornando-se alternativas viáveis para o tratamento e/ou profilaxia da infecção, bem como candidatas promissoras a futuros fitoterápicos. Nesse contexto, o farmacêutico é indispensável tanto no desenvolvimento de novos medicamentos como na orientação quanto ao uso racional.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Fitoterapia. *Allium sativum*. *Curcuma longa*. Função Biológica.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus has infected many people around the world through the viral particles that enter the human body. The virus binds to and penetrates cells via the spike protein, which targets the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2). The infection has caused everything from impairment of the respiratory system to systemic complications. Despite investment in the development of effective therapies against COVID-19, these are still questionable. In this context, plants are a proven resource for the discovery of new drugs, besides being used for the treatment and prevention of several diseases. Thus, this review aims to investigate the therapeutic potential of the species *Allium sativum* and *Curcuma longa*, in the context of COVID-19. It also discusses the importance of the pharmacist and health professionals in the context of phytotherapy. For synthesis of the integrative literature review, research was conducted using as experimental bases digital platforms of scientific articles, such as Science Direct, Web of Science, PubMed, Medline, Scielo, Google Scholar, from the period 2008 to 2022. 129 articles and 01 Resolution were found, from which 74 articles and the Resolution were selected to compose this study. The results of the research showed that the species discussed in this review have effective therapeutic properties for prophylaxis and/or treatment of COVID-19. *Curcuma longa* has an antiviral effect, interacts with DNA polymerase and protein kinase, inhibits ACE 2 receptors, interferes in pathways that control cell penetration and signaling, interacts with Mpro, and has an antithrombotic effect. In turn, *Allium sativum* presents anti-inflammatory, immunomodulatory activity, antiviral effect, reduces serum leptin levels, and prevents platelet aggregation. At the end of this study, it became evident the therapeutic potential that these species represent in the context of COVID-19, becoming viable alternatives for the treatment and/or prophylaxis of the infection, as well as promising candidates for future phytotherapies. In this context, the pharmacist is indispensable both in the development of new drugs and in the guidance on the rational use.

KEY-WORDS: COVID-19. Phytotherapy. *Allium sativum*. *Curcuma longa*. Biological Function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática do novo Coronavírus (SARS-CoV-2) destacando a sua composição e a organização das proteínas estruturais (Envelope, Membrana, <i>Spike</i> e Capsídeo). PDB: <i>Protein Data Bank</i>	18
Figura 2 – Formas de transmissão do SARS-CoV-2.....	19
Figura 3 – Metodologia da seleção de material	25
Figura 4 – Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.....	26
Figura 5 – <i>Curcuma longa</i> . (Cúrcuma).....	27
Figura 6 – Estrutura química da curcumina	28
Figura 7 – <i>Allium sativum</i> (Bulbo)	34
Figura 8 – Estrutura química do sulfóxido de S-alil-cisteína (alliin)	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Propriedades farmacológicas da <i>C. longa</i>	29
Quadro 2 – Propriedades farmacológicas do <i>A. sativum</i>	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALICINA - Tiosulfonato de dialil
ALLIN- Sulfóxido de S-alil-cisteína
BALF – Fluido de lavagem broncoalveolar
BDMC – Bisdemetoxicurcumina
Células CD4+ - Auxiliares
Células CD8+ - Citotóxicas
COX-2 – Cicloxigenase-2
DADS - Dissulfeto de dialil
DAS - Sulfeto de dialil
DATS - trissulfeto de dialil
DL 50 – Quantidade do ingrediente ativo suficiente para matar 50% dos animais
DMC - Demetoxicurcumina
ECA 2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2
IL - Interleucina
iNOS – Sintase de óxido nítrico induzível
Mpro - Principal protease do SARS-CoV-2
NK - Células Natural Killer
NSTs – Proteínas não estruturais
OMS - Organização Mundial da Saúde
ORFs – Quadro de leitura aberta
OSCs - Compostos Organosulfurados
NO – Óxido Nítrico
PBMCS – Células mononucleares periféricas
PGE2 -Prostaglandinas E2
PCR – Proteína C reativa
PNPIC – Programa Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF – Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RNAm – RNA mensageiro
RBD - Fração da proteína Spike
SAC - E/Z-ajoene, S-alil -cisteína

SARS-CoV-2 – Síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2

SDRA – Síndrome de insuficiência respiratória aguda

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

TGI - Trato Gastrointestinal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivos gerais.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1 COVID-19.....	17
3.2 Fitoterapia e COVID-19.....	20
4 METODOLOGIA.....	23
4.1 Tipo de pesquisa.....	23
4.2 Local de pesquisa.....	24
4.3 Procedimento da pesquisa.....	24
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1 <i>Curcuma longa</i>.....	27
5.1.1 Composição fitoquímica.....	27
5.1.2 Propriedades farmacológicas.....	29
5.1.3 Aspectos toxicológicos.....	32
5.2 <i>Allium sativum</i>.....	33
5.2.1 Composição fitoquímica.....	34
5.2.2 Propriedades farmacológicas.....	36
5.2.3 Aspectos toxicológicos.....	39
5.3 Cuidado farmacêutico e fitoterapia.....	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A infecção viral causada pelo SARS-COV-2 foi declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 12 de março de 2020. Desde então, a doença tem infectado diversas pessoas em todo o mundo causando principalmente o comprometimento do aparelho respiratório, além de outras complicações sistêmicas (DEMEKE; WOLDEYOHANINS; KIFLE, 2021).

As partículas do Coronavírus que adentram o corpo humano através do nariz ou boca possuem uma grande probabilidade de se ligarem ao aparelho respiratório superior através da proteína *spike*, responsável por se ligar e penetrar nas células humanas por meio da porção (RBD). Esta fração da proteína tem como alvo a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), um receptor presente em todo corpo humano, sendo altamente expresso no trato gastrointestinal (TGI), estando comumente envolvido na regulação da pressão arterial. Após penetrar na célula, o vírus utiliza a maquinaria da célula para produção de cópias de si mesmo, dessa forma, promovendo mais invasões a novas células (SHUKLA *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021).

As terapias utilizadas para tratamento da infecção causada pelo SARS-COV-2 ainda são questionáveis, tendo em vista que o sistema imunológico desempenha um papel crucial na iniciação e evolução da doença. Embora a maioria dos pacientes acometidos por COVID-19 apresentem sintomas leves da infecção, também há uma fração de indivíduos que desenvolvem um quadro mais crítico, podendo evoluir a um choque séptico e/ou falência múltipla de órgãos (GRIGORE *et al.*, 2020).

Uma característica comum presente em pacientes que evoluíram para o quadro mais grave da COVID-19 é a linfopenia, a redução drástica de linfócitos. Além disso, a maioria dos pacientes com COVID-19 grave apresentam elevados níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, as estratégias terapêuticas devem estar voltadas para análise da resposta inflamatória apropriada para eliminação do vírus (YAZDANPANAHA; HAMBLIN; REZAEI, 2020; GRIGORE *et al.*, 2020).

Desde o início da pandemia os cientistas estão dedicados no desenvolvimento de drogas e vacinas que sejam eficazes contra a COVID-19.

Embora as vacinas tenham sido aprovadas, também há o investimento de grandes esforços na descoberta de profiláticos que demonstrem eficácia contra a infecção causada pelo SARS-CoV-2 para população de alto risco. Apesar de serem limitados, os estudos apresentam resultados satisfatórios (HUANG *et al.*, 2020).

As plantas possuem diversos bioativos fitoquímicos que são essenciais para a descobrimento de novas drogas, além de serem utilizados como medicamentos alternativos viáveis. A eficácia de plantas medicinais no tratamento de doenças virais foi demonstrada por meio de estudos realizados *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. A presença do efeito antiviral pode estar relacionada com os constituintes químicos da planta como glicosídeos, alcaloides, saponinas, esteroides, polifenóis, taninos, terpenoides, quinonas, ligninas, polissacarídeos e tiosulfonatos (KOMOLAFE *et al.*, 2021).

Por conseguinte, as plantas tornam-se excelentes alternativas na busca por compostos eficientes para combater a COVID-19 tendo em vista que apresentam considerável potencial metabólico. Alguns fitoquímicos como isoflavona, curcumina e dissulfeto de dialila têm se destacado na busca por novos agentes no combate ao novo Coronavírus e suas complicações, por possuírem efeitos antivirais e anti-inflamatórios (MARMITT; GOETTERT; REMPEL, 2021).

Nesse contexto, a fitoterapia torna-se uma alternativa para o tratamento e profilaxia de doenças, inclusive a COVID-19. Relatos demonstram que pessoas especialmente nos países africanos e asiáticos em desenvolvimento, tem utilizados esta terapia como aliada contra a infecção causada pelo SARS-CoV-2 (EL-SABER BATIHA *et al.*, 2020).

Assim, este trabalho se propõe à avaliar o potencial da fitoterapia, bem como analisar as funções biológicas das espécies de *Allium sativum* e *Curcuma longa* no contexto da COVID-19.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Investigar o potencial da fitoterapia, bem como avaliar as funções biológicas de *Allium sativum* e *Curcuma longa* no contexto da COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar o potencial da utilização de fitoterapia na infecção causada por SARS-CoV-2 e o crescimento do uso durante a pandemia;
- analisar a eficácia e possíveis efeitos adversos principalmente em relação ao uso das espécies de *Allium sativum* e *Curcuma longa*;
- discutir a importância do farmacêutico no âmbito da fitoterapia, e;
- realizar uma síntese a respeito dos dados obtidos durante a pesquisa.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

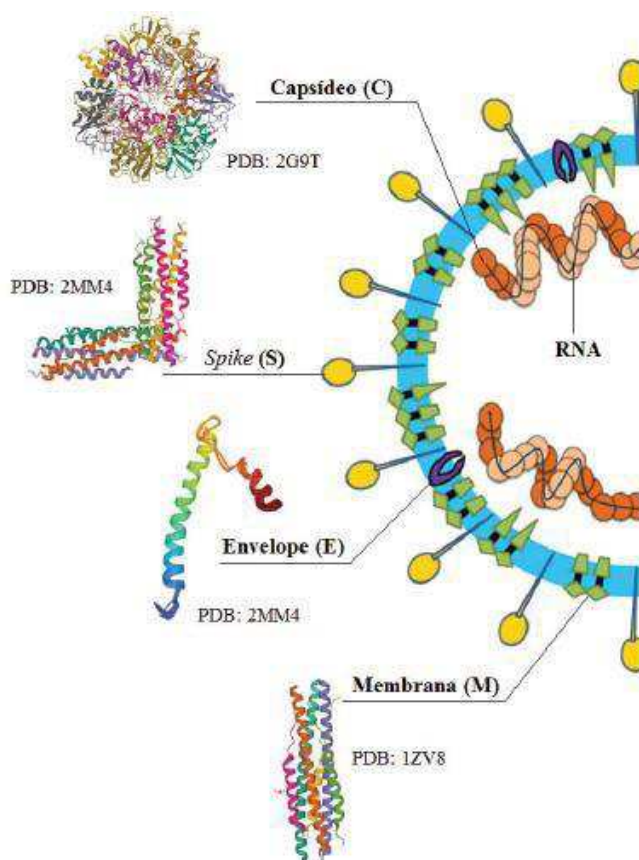
3.1 COVID-19

O SARS-CoV-2 foi isolado pela primeira vez em fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) em pacientes com COVID-19, no Hospital Wuhan Jiyintan em 2019. Após investigações, foi considerado membro da família *Coronaviridae* que agrupa vírus de RNA envelopados, de fita simples, de sentido positivo, com organização genômica e funcionalidades semelhantes. A família CoV é dividida genotipicamente e sorologicamente em gêneros, alfa, beta, gama e delta. As infecções humanas são causadas por alfa- e beta-CoV, dentre elas, infecções respiratórias comuns (JIN *et al.*, 2020; ATRI *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta picos semelhantes a coroas no envelope do vírus, por isso possui o nome de coronavírus (SHARMA *et al.*, 2020). Seu genoma apresenta 14 quadros de leitura aberta (ORFs), que realizam a codificação de proteínas não estruturais (NSPs), que irão atuar nos processos de replicação e montagem do vírus; proteínas estruturais, incluindo *spike* (S), envelope (E), membrana/matriz (M), nucleocapsídeo (N) que formam a partícula viral e proteínas acessórias, envolvidas na fuga do sistema imunológico, patogenicidade e replicação do vírus (LIMA *et al.*, 2020; MOHAMADIAN, *et al.* 2021).

Estruturalmente o vírus SARS-CoV-2 é formado por um envelope derivado da membrana da célula hospedeira no qual se encontra ancorado as três glicoproteínas de superfície (proteínas S, M e E). Mais internamente o capsídeo, formado integralmente pela fosfoproteína do capsídeo (C), interage intimamente com o genoma viral participando ativamente dos processos de síntese, replicação e tradução durante o ciclo de vida do vírus na célula hospedeira (Figura 3) (LIMA *et al.*, 2020).

Figura 1 - Representação esquemática do novo Coronavírus (SARS-CoV-2) destacando a sua composição e a organização das proteínas estruturais (Envelope, Membrana, *Spike* e Capsídeo). PDB: *Protein Data Bank*.



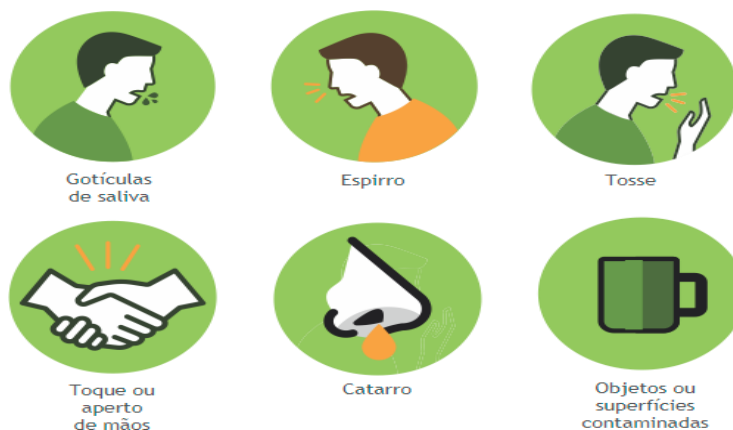
Fonte: LIMA *et al.*, 2020.

A proteína S é composta funcionalmente por duas subunidades, a (S1) é responsável pela ligação ao receptor por meio da porção RBD e a (S2) pela fusão da membrana celular. Em conjunto, as subunidades tornam possível a ligação da glicoproteína *Spike* com os receptores ECA 2 expressos na superfície da célula hospedeira, possibilitando a entrada do vírus (SAMUDRALA *et al.*, 2020). A ligação da proteína *Spike* ao seu receptor ECA2 nas células hospedeiras é considerado o primeiro estágio da infecção (EMIRIK, 2022).

A transmissão viral (Figura 4) se dá principalmente de humano para humano por meio do contato com a pessoa infectada, podendo ocorrer também a transmissão nosocomial através de vírus carregados de aerossóis, mãos ou superfícies contaminadas. As gotículas do Coronavírus e fluídos corporais de pessoas contaminadas podem permanecer infecciosos por um período de 9 dias em superfícies contaminadas, favorecendo, dessa maneira, o espalhamento do

vírus através das mucosas dos olhos, nariz ou boca por auto-inoculação. Contudo, a principal fonte de transmissão do SARS-CoV-2 é por gotículas respiratórias lançadas durante tosses ou espirros de pacientes infectados (SHARMA *et al.*, 2020).

Figura 2 – Formas de transmissão do SARS-CoV-2.



Fonte: Prefeitura Municipal de Macaé, 2022.

A patogênese da COVID-19 ainda não foi completamente elucidada; estudos propuseram que pode compreender três fases, sendo elas a replicação viral, hiperatividade imunológica e destruição pulmonar (LI *et al.*, 2021). Acredita-se que a replicação viral primária aconteça no epitélio da mucosa do trato respiratório superior, posteriormente ocorre multiplicação no trato respiratório inferior e na mucosa gastrointestinal, iniciando uma viremia leve. Achados clínicos evidenciam respostas inflamatórias intensas, resultando em inflamação pulmonar descontrolada, certamente uma das principais causas de fatalidade (JIN *et al.*, 2020).

Os pacientes infectados com o novo Coronavírus apresentaram leucocitose, achados respiratórios anormais e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no plasma (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). O principal sintoma clínico da infecção grave é a deterioração pulmonar, que geralmente ocorre em pacientes apresentando altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, desenvolvendo a tempestade de citocinas, que está relacionada a patogênese da doença (PIROFSKI; CASADEVALL, 2020).

3.2 Fitoterapia e COVID-19

De acordo com dados da OMS, aproximadamente 80% da população humana depende de medicamentos fitoterápicos para manutenção de uma vida saudável. Recentemente, observou-se um aumento relacionado ao consumo de derivados e extratos de plantas em todo o mundo; este fato pode ser justificado pelo baixo custo, poucos efeitos colaterais, disponibilidade e fácil acesso as fontes de plantas (FOROUTAN-RAD; TAPPEH; KHADEM VATAN, 2015).

Os compostos naturais, geralmente estão disponíveis para consumo da sociedade apresentando maior segurança que os agentes sintéticos. As plantas são a principal fonte de fitoquímicos como, flavonoides, alcaloides, lignanas, saponinas, entre outros que são responsáveis por desempenhar diversas propriedades dentre elas, antimicrobianas, anti-hipertensivas, antidiabética, antioxidante. Por este motivo, os fitoquímicos estão presentes compondo de forma direta ou indiretamente um grande número dos medicamentos disponíveis atualmente. Portanto, em casos de infecções por SARS-CoV-2, as composições fitoterápicas são consideradas alternativas viáveis como tratamento de emergência ou método de controle (AKBAS; AKÇAKAYA, 2020; SARFRAZ *et al.*, 2020; SHAH *et al.*, 2021).

Estudos de *docking* molecular *in vitro* e *in vivo* apontaram que os produtos fitoterápicos apresentam a capacidade de interferir na entrada do vírus, inibição de enzimas proteases, montagem viral, transcriptase reversa e inflamação associada ao novo Coronavírus (GOUR *et al.*, 2021).

Os medicamentos fitoterápicos além de inibirem a replicação do vírus também participam da regulação da resposta imune, levando a redução da tempestade inflamatória. A utilização desses medicamentos vem se intensificando nos últimos anos como agente imunomodulador eficiente para doenças anti-inflamatórias e autoimunes. Diversos estudos comprovam que alguns fitoconstituintes presentes nas plantas conferem atividade imunomoduladora, resultando no aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias, além de reduzir a expressão de citocinas inflamatórias como, IL-6 e IL-17 que são produzidas durante a inflamação, bem como durante a infecção causada pelo novo Coronavírus (AZAM *et al.*, 2020; SAPRA *et al.*, 2021).

Ervas e especiarias são muito usados em países da América latina. Por exemplo, no Brasil, o valor arrecadado com a venda de drogas à base de plantas atingiu US\$ 187 milhões em 2019, demonstrando um crescimento anual de 3% em relação ao ano anterior (PAUDYAL *et al.*, 2022).

Braga e Silva (2021), obtiveram resultados referente a utilização de fitoterápicos no Brasil por meio de uma pesquisa que incluiu 151 pessoas de diversas localidades. De acordo com os dados, foi possível observar que a maioria dos participantes (90,1%) fazem uso de plantas medicinais, sendo que destes, 56,3% fazem uso no mínimo duas vezes por semana. Este dado evidencia que existe um hábito de utilizar este tipo de produto pela população. Em relação aos fitoterápicos, 50,3% dos participantes afirmaram fazer uso de alguma forma, sendo que destes 15,9% tem frequência de uso de 6 a 7 vezes por semana.

Segundo a pesquisa citada, foi detectado que durante a pandemia, 12,4% das pessoas diminuíram o uso de plantas medicinais, ao passo que 60,6% mantiveram e 27,0% aumentaram o consumo neste período. Já em relação aos produtos fitoterápicos, foi registrada uma redução de 16,4%, manutenção de 61,7% e aumento do uso em 21,9%. Este aumento pode estar relacionado com a necessidade de manter o sistema imunológico saudável a fim de evitar a contaminação pelo vírus do SARS-CoV-2 (BRAGA; SILVA, 2021).

Bulut *et al.* (2021), obtiveram resultados que evidenciam a utilização da fitoterapia em tempos de COVID-19, através de um estudo realizado com 152 pacientes internados no ambulatório de doenças torácicas da Turquia. Os dados demonstram que cerca de 32% dos participantes fizeram uso de fitoterápicos durante a pandemia do novo Coronavírus, a maioria deles com o objetivo de reforçar o sistema imunológico. Além disso, esse estudo também demonstrou que 98% dos pacientes utilizaram produtos fitoterápicos no combate a infecção, sendo utilizado frequentemente cúrcuma, gengibre, chá verde, equinácea e sumagre. É importante ressaltar que os resultados da pesquisa demonstram que a maioria dos pacientes utilizaram produtos fitoterápicos por meio de informações obtidas da internet, televisão, jornal ou utilizaram conhecimentos empíricos.

Ainda de acordo com o estudo, observou-se que o local de preferência para compra dos fitoterápicos foi a loja de especiaria, seguida por mercado e

farmácia, respectivamente. Por meio dessas informações, pode-se observar que a maioria dos participantes buscaram informações sobre a utilização de plantas medicinais contra a COVID-19 com os vendedores de especiarias. Portanto, é importante que profissionais de saúde prestem serviços de consultoria para a sociedade com relação ao uso racional de produtos fitoterápicos, visando fornecer informações concretas e evitar possíveis complicações (BULUT *et al.*, 2021).

Tendo em vista as propriedades benéficas desempenhadas pelo uso da fitoterapia, nesse estudo será avaliada a eficácia do uso de fitoterápicos a base de Curcuma e alho na COVID-19.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Este tipo de estudo consiste em um método de pesquisa, cujo intuito é desenvolver uma análise sobre um tema já investigado, o qual já possui trabalhos na literatura. Este tipo de revisão é considerado uma das mais amplas propostas metodológicas, pois possibilita a implantação de estudos com diversas abordagens metodológicas a fim de proporcionar conhecimento acerca do tema abordado. Além disso, essa metodologia permite a união de informações presentes na literatura teórica e empírica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008; SANTOS; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2020).

Para elaboração do presente trabalho foram adotadas as seis etapas de uma revisão integrativa. A primeira foi caracterizada pela elaboração da pergunta norteadora, sendo a fase mais importante da revisão, pois a partir dela serão incluídos os melhores estudos, baseados nas informações coletadas e nos meios escolhidos para elaboração desses estudos. Avançando pela segunda fase que é caracterizada pela busca em bases de dados na literatura. Esses são indispensáveis para demonstrar resultados fidedignos correlacionando-os com a pergunta norteadora. A terceira fase foi a coleta dos dados dos trabalhos selecionados, sendo necessária a utilização de um instrumento que seja previamente elaborado e que tenha capacidade de assegurar que os dados sejam relevantes em sua totalidade onde foi extraído, minimizar o risco de erros na transcrição, garantir precisão na checagem das informações e servir como registro. A quarta fase é referente a análise crítica dos estudos selecionados, onde ocorreu a organização rigorosa das características e das informações de cada estudo. A quinta fase foi a discussão dos resultados, com identificação das possíveis lacunas do conhecimento. A última fase compreendeu a apresentação da revisão (SOUZA *et al.*, 2010).

Com fundamento no conceito de revisão integrativa e no conhecimento de suas etapas, elaborou-se a questão norteadora: Quais os efeitos benéficos que a utilização das espécies de *Allium sativum* e *Curcuma longa* proporciona ao paciente com COVID-19?

4.2 Local de pesquisa

O presente trabalho foi realizado a partir de uma extensa pesquisa nos bancos de dados eletrônicos, visando obter estudos publicados, que abordassem o tema de forma ampla.

4.3 Procedimento de pesquisa

A busca do material ocorreu nos meses de novembro de 2021 a junho de 2022 nas bases de dados: *Medline*, *Pubmed*, *Web of Science*, *Science Direct*, *Eletronic Library Online* (SciELO), *Google Scholar* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde.

Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chave e delimitadores) e combinações dos mesmos, COVID-19, SARS-CoV-2 *herbal medicine*, *phytotherapy*, *Allium sativum*, *Curcuma longa*, *constituents*, fitoterápicos, cuidado farmacêutico.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

A pesquisa por material bibliográfico, de acordo com a figura 3 foi realizada nos três idiomas: português, inglês e espanhol. Os artigos originais continham informações relevantes acerca do assunto escolhido para estudo e que seguiam alguns critérios estabelecidos:

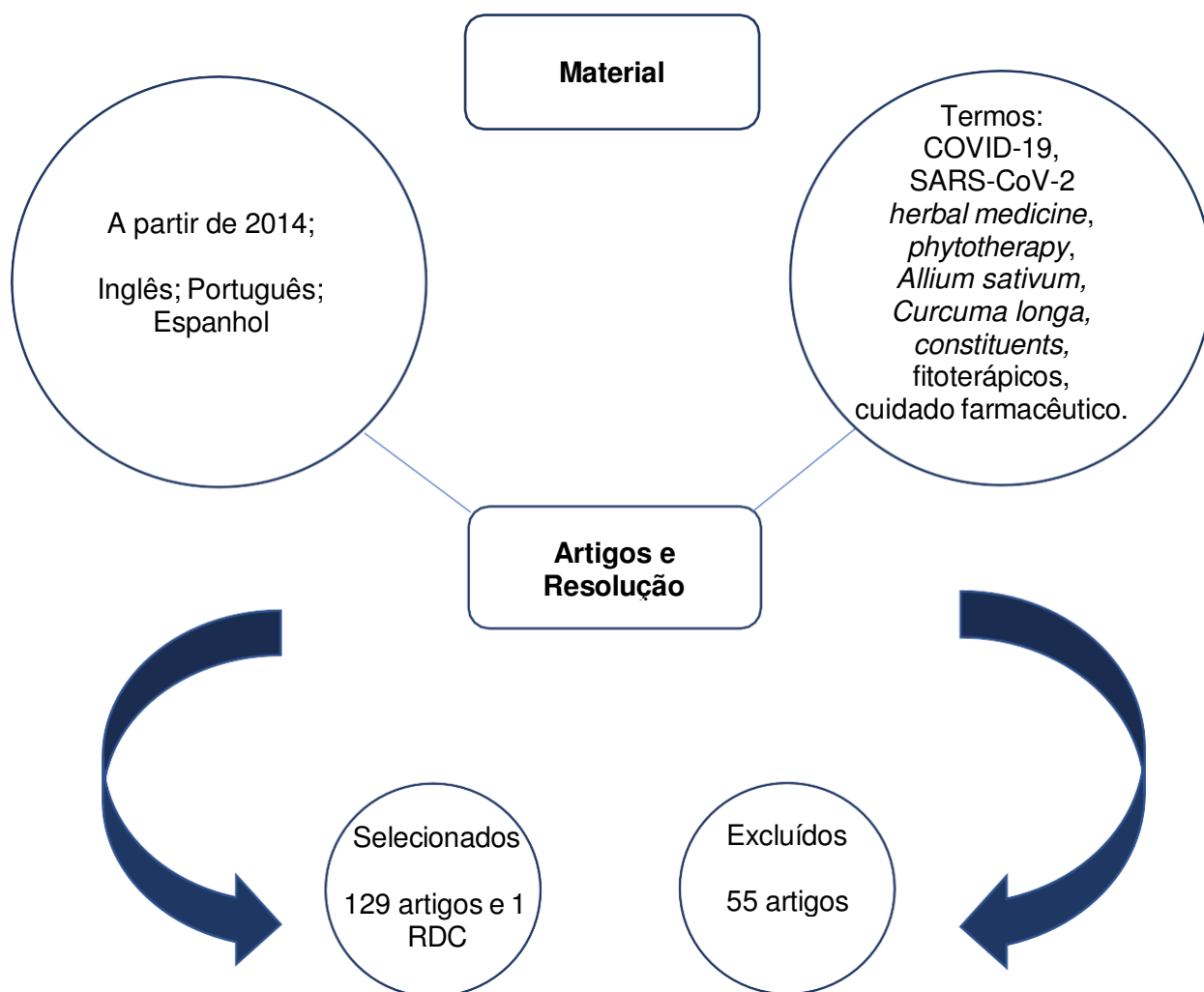
- Os artigos deviam conter estudos com abordagem sobre o uso das espécies de *Allium sativum* e *Curcuma longa* no contexto do COVID-19;
- Artigos que abordassem sobre a importância do cuidado farmacêutico no âmbito da fitoterapia foram também inclusos no trabalho;
- Artigos com títulos e/ou resumo dos descritores escolhidos no trabalho de revisão;
- Artigos que responderam à questão norteadora.
-

Com relação a cronologia do trabalho foram buscados na literatura, artigos e/ou publicações dos últimos 14 anos (2008-2022), dando prioridade aos artigos dos últimos 4 anos (2019-2022) nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Os artigos mais antigos foram selecionados baseados no seu grau de relevância acerca do assunto e que tenham sido utilizados em estudos pioneiros.

Foram excluídos estudos em formato de editoriais, teses, dissertações, livros, capítulos de livros, manuais, congressos e conferências; artigos e/ou publicações que pelo título e/ou após a leitura do resumo não faziam abordagem ao tema relacionado ou estiverem fora do intervalo de tempo delimitado no trabalho.

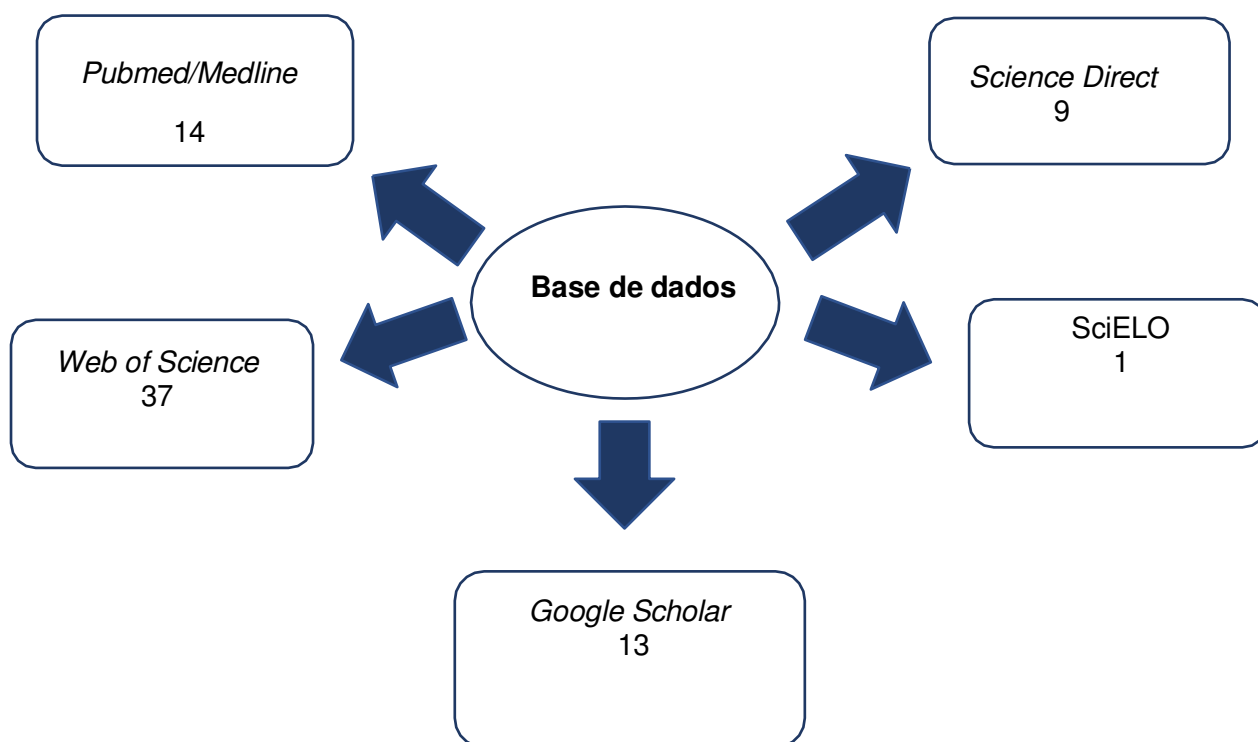
Figura 3 – Metodologia da seleção de material.



Fonte: Autoria própria, 2022.

A figura 4 apresenta a distribuição do material utilizado nas diferentes bases de dados pesquisadas.

Figura 4 – Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos



Fonte: Autoria própria, 2022.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 *Curcuma longa*

A cúrcuma é obtida da *Curcuma longa* (figura 5), uma planta herbácea perene tuberosa que pertence à família do gengibre e se desenvolve em clima tropical. Esta espécie tem sido utilizada desde os tempos antigos para diversos temperos e também é comumente usada como suplemento alimentar. Há registros que a cúrcuma tem sido usada como agente terapêutico há pelo menos 2500 anos, apresentando benefícios para prevenção e tratamento de diversas doenças (KOCAADAM; SANLIER, 2017).

Figura 5 - *Curcuma longa* (Cúrcuma).



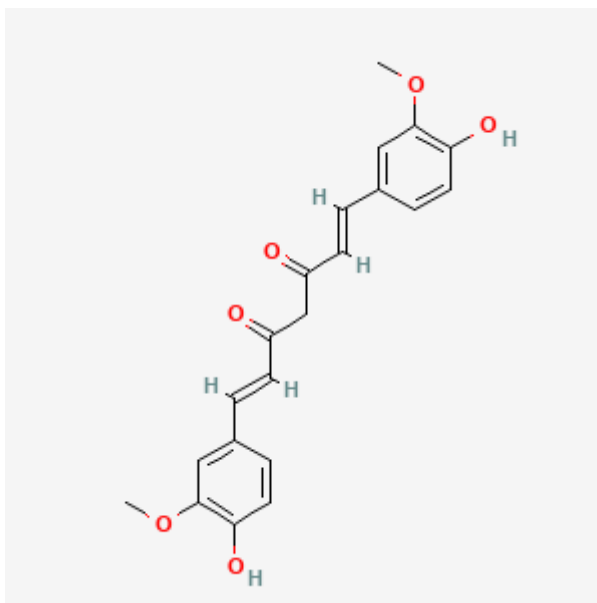
Fonte: Unifarma manipulação, 2022.

5.1.1 Composição fitoquímica

A curcumina é o principal polifenol presente nos rizomas de *C. longa* e de outras espécies de *Curcuma* (RAZAVI; RAHBARDAR; HOSSEINZADEH, 2021).

As atividades farmacológicas atribuídas a cúrcuma estão relacionadas principalmente com seu constituinte majoritário, a curcumina (Figura 6), uma substância polifenólica lipofílica que compõe 2-5% do pó de cúrcuma (KOCAADAM; SANLIER, 2017).

Figura 6 - Estrutura química da curcumina.



Fonte: PUBCHEM, 2022.

Por meio de análises químicas foi determinado que o constituinte bioativo da cúrcuma possui carboidrato (69,4%), proteína (6,3%), gordura (5,1%), mineral (3,5%) e umidade (13,1%) (PRASAD *et al.*, 2014).

Embora a maioria dos estudos foquem na curcumina, outros curcuminóides também desempenham atividades biológicas (KOCAADAM; SANLIER, 2017).

Os curcuminóides estão presentes nos extratos em pó de raízes secas de *Curcuma longa* e apresentam em sua composição uma mistura de três compostos principais, a curcumina I em maior concentração (~77%), seguida da demetoxicurcumina (DMC; curcumina II; ~17%) e bisdemetoxicurcumina (BDMC; curcumina III; ~3%) (GOEL; KUNNUMAKKARA; AGGARWAL, 2008).

O nome científico da curcumina de acordo com a IUPAC é 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,6-dieno-3,5-diona e sua fórmula é [C₂₁H₂₀O₆](#) (Figura 6) (PUBCHEM OPEN CHEMISTRY DATA BASE, 2022). A curcumina é solúvel em acetona, metanol e etanol. Porém não é solúvel em água em pH ácido e neutro (GOEL; KUNNUMAKKARA; AGGARWAL, 2008). De acordo com pesquisas foi determinado que a curcumina apresenta sensibilidade à luz, portanto, é sugerido que amostras biológicas contendo curcumina sejam armazenadas ao abrigo da luz (PRASAD *et al.*, 2014).

5.1.2 Propriedades farmacológicas

A *Curcuma longa*, tem sido utilizada por seus efeitos terapêuticos há diversos anos, suas propriedades são atribuídas principalmente ao seu constituinte majoritário, a curcumina (KOCAADAM; SANLIER, 2017). Esse composto apresenta diversos efeitos biológicos, como atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana, antiproliferativa e antiviral (STANIC, 2018).

A maioria dos efeitos benéficos desempenhados pela curcumina estão relacionados com suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (RAZAVI; RAHBARDAR; HOSSEINZADEH, 2021). Além disso, também possui atividade antibacteriana, antiproliferativa, anticarcinogênica, antiamiloidogênica e antiviral (incluindo anti-HIV). Todavia, a baixa solubilidade e estabilidade em água, metabolismo rápido, resultando em uma baixa absorção, são vistos como fatores que dificultam o desempenho ideal das funções biológicas desse composto (STANIC, 2018).

Nas últimas décadas houve investimento em pesquisas sobre a curcumina que revelaram os benefícios que este composto desempenha na saúde. De acordo com estudos *in sílico*, a *Curcuma longa* é sugerida como uma alternativa clínica para tratamento da COVID-19, por apresentar propriedades anti-inflamatórias e efeitos antivirais (Quadro 1). Através dos seus constituintes químicos, ciclocurcumina e curcumina, inibem a principal enzima protease do SARS-CoV-2 (PRASAD *et al.*, 2014; RAJAGOPAL *et al.*, 2020; SILVEIRA *et al.*, 2020).

Quadro 1 – Propriedades farmacológicas da *C.longa*

Propriedade farmacológica	Referência
- Efeito antiviral; - Interfere nas vias que controlam a penetração e sinalização celular.	BRENDLER <i>et al.</i> , 2020.
- Efeito anti-inflamatório	MEMARZIA <i>et al.</i> , 2021.
- Interação com a DNA polimerase e proteína quinase;	UTOMO; MEYANTO, 2020.
- Inibição dos receptores de ECA 2.	HUYNH; WANG; LUAN, 2020

- Interação com a principal protease do SARS-CoV-2 (Mpro); - Efeito antitrombótico.	PAWAR <i>et al.</i> , 2021.
--	-----------------------------

Fonte: Autoria própria, 2022.

O efeito anti-inflamatório desempenhado pela *C. longa* é devido às suas três propriedades: (1) diminui a produção de inflamação induzida por histamina; (2) aumenta e prolonga a ação do hormônio adrenal anti-inflamatório natural do corpo, o cortisol; e (3) a cúrcuma melhora a circulação e elimina as toxinas das pequenas articulações, onde os resíduos celulares e os compostos inflamatórios ficam frequentemente presos (MERMAZIA *et al.*, 2021).

A curcumina exerce atividade antiviral contra vírus envelopado por múltiplos mecanismos, como interação direta com proteínas da membrana viral, ruptura do envelope viral, inibição de proteases virais e modulação dos fatores do hospedeiro, fator nuclear kappa B (NF-Kb), fator nuclear derivado de eritróide 2 (NRF2) e ou proteína da caixa 1 do grupo de alta mobilidade (HMGB1) (THIMMULAPPA *et al.*, 2021).

Avasalara *et al.*, (2013) realizaram um estudo *in vivo* que demonstrou o efeito da curcumina em casos de Síndrome de Insuficiência Respiratória Aguda (SDRA). Os resultados da pesquisa indicam que a administração oral de curcumina aliviou a SDRA induzida por reovírus 1/L em camundongos, bem como reduziu os níveis de interleucinas, como IL6, citocina quimiotática (MCP1) e IFN gama, revogando a ativação de NF-κB nos pulmões.

A curcumina demonstrou efeito antiviral através da interação com diferentes alvos moleculares, dessa maneira, interferindo nas vias que controlam a penetração e sinalização celular. O componente majoritário da cúrcuma apresentou a capacidade de interagir com mais de trinta proteínas virais dentre elas, a DNA polimerase e a proteína quinase. Além disso, demonstrou inibição dos receptores de ECA 2, dessa forma, impedindo a entrada do vírus na célula, sendo sugerido como um possível agente terapêutico contra SARS-CoV-2 (ZAHEDIPOUR *et al.*, 2020).

Estudos de *docking* molecular detectaram que o composto bioativo da cúrcuma apresenta melhor capacidade de interação com os receptores. Além disso, estudos de *docking in silico* indicaram que a curcumina poderia inibir a

ECA 2 a fim de impedir a entrada do novo Coronavírus na célula, tendo em vista que a ECA 2 é o receptor que se liga com a glicoproteína *Spike* facilitando a fusão da membrana, consequentemente levando a infecção por endocitose. Portanto, a glicoproteína *Spike* é um potencial alvo para direcionamento de medicamentos contra a COVID-19. Nesse sentido, a curcumina torna-se um bioativo candidato para inibição da entrada do vírus (UTOMO; MEYANTO, 2020).

Huynh, Wang e Luan (2020) realizaram um estudo *in silico* para investigar teoricamente o mecanismo de ligação da principal protease do SARS-CoV-2 (Mpro) e 19 medicamentos (ou compostos), a maioria deles testados para combater a COVID-19, dentre eles redemsvir, cloroquina e curcumina. Após análise, foi demonstrado que a curcumina formou o complexo mais estável com Mpro do novo Coronavírus dentre os medicamentos testados. Além disso, há evidências que a curcumina se acumula no fígado e no trato gastrointestinal (TGI).

O SARS-CoV-2 além de infectar o pulmão também infecta o trato gastrointestinal (TGI), fazendo com que alguns pacientes desenvolvam diarreia. O TGI e o fígado são capazes de proteger o vírus do sistema imunológico, tornando possível o espalhamento do vírus mesmo após a recuperação da infecção pulmonar. Ademais, o TGI apresenta níveis elevados de receptores ECA2. Portanto, para evitar que o TGI se torne um abrigo para o vírus levando a maiores complicações, é favorável a utilização de substâncias como a curcumina durante o período de tratamento e após a melhora da infecção (HUYNH; WANG; LUAN, 2020).

Através de estudos clínicos com extratos de cúrcuma contendo níveis elevados de curcumina, foi possível observar que a biodisponibilidade oral de curcuminóides geralmente é baixa. Portanto, para elevação desse parâmetro são utilizados alguns métodos, um deles é a adição de piperina (BRENDLER *et al.*, 2020). Além da adição de piperina, pode-se administrar a cúrcuma na forma de pó micronizado ou líquido micelar para aumento da biodisponibilidade oral (SOLEIMANI; SAHEBKAR; HOSSEINZADEH, 2018).

Pawar *et al.* (2021) por meio de um estudo randomizado duplo-cego, obtiveram resultados em relação a administração de curcumina com piperina e sua eficácia no tratamento da COVID-19. O estudo foi realizado em um centro

de COVID-19 dedicado de 30 leitos em Maharashtra, Índia. A partir da análise dos resultados foi possível verificar que a administração oral de curcumina com piperina como terapia adjuvante no tratamento da COVID-19 apresenta redução dos dias de remissão dos sintomas, necessidade de oxigenação, bem como hospitalização e número de eventos tromboembólicos. A Curcumina exerce efeitos antitrombóticos por meio da inibição da trombina e do FXa.

Saber-Moghaddam *et al.* (2021) realizaram um ensaio clínico a fim de analisar o potencial terapêutico da curcumina para tratamento da infecção causada pelo novo Coronavírus. O estudo foi realizado com 41 no Irã incluindo pacientes hospitalizados com COVID-19 de leve a moderado. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o nano-curcumina com 21 pacientes que receberam duas cápsulas duas vezes ao dia de sinacurcumina soft gel, que contém 40 mg de curcuminóides. E, o grupo controle com 20 pacientes, a maioria deles recebiam hidroxicloroquina como tratamento, ambos os grupos fizeram tratamento por duas semanas.

No estudo citado, os sintomas dos pacientes e os dados laboratoriais foram avaliados no início e durante o acompanhamento. No grupo curcumina observou-se melhora significativamente mais rápida dos sintomas como, febre e calafrios, taquipnéia, mialgia e tosse. Além disso, a saturação de oxigênio SaO_2 foi significativamente maior no grupo de tratamento após 2, 4, 7 e 14 dias de acompanhamento e a contagem de linfócitos após 7 e 14 dias e a hospitalização foi significativamente menor. De acordo com o resultado final, cerca de metade dos pacientes do grupo curcumina (47,62%) tiveram recuperação completa e nenhum apresentou piora. Enquanto no grupo controle, 40% dos pacientes apresentaram deterioração durante as 2 semanas de acompanhamento e apenas 15% dos pacientes tiveram recuperação completa (SABER-MOGHADDAM *et al.*, 2021).

De acordo com as propriedades apresentadas o principal composto bioativo da cúrcuma se mostrou como um potencial agente terapêutico na fisiopatologia da COVID-19 e manifestações clínicas (BRENDLER *et al.*, 2020).

5.1.3 Aspectos toxicológicos

A segurança da curcumina tem sido documentada em alguns ensaios clínicos realizados com indivíduos saudáveis, apresentando alguns pequenos efeitos colaterais. Sendo a dose de Ingestão Diária Permitida (ADI), 3 mg/kg de peso corporal, até 12 g/dia (dose oral) tem se mostrado tolerável sem óbvios efeitos colaterais (NELSON *et al.*, 2017).

Estudos demonstraram que o uso de doses até 6 g/dia durante um período de 4-7 semanas não apresentaram efeitos tóxicos em humanos. Porém é possível o surgimento de alguns efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais. O uso de *C. longa* durante a gravidez também demonstrou segurança. No entanto, são necessárias mais investigações em humanos (SOLEIMANI; SAHEBKAR; HOSSEINZADEH, 2018).

Na *et al* (2013) realizaram um estudo clínico para avaliar os efeitos da utilização de curcumina em pacientes obesos em um Hospital Universitário na China. Os participantes receberam por via oral 300 mg/dia de curcumina durante um período de três meses. Os dados evidenciaram que não houve grande toxicidade, entretanto, foram relatadas mudanças nas enzimas do fígado e nos parâmetros bioquímicos do sangue.

Storka *et al.*, (2015) obtiveram resultados relacionados a utilização de lipossomas de curcumina em indivíduos saudáveis por meio de um estudo clínico. Os participantes receberam por via intravenosa 120 mg/m² lipossomas de curcumina em dose única. De acordo com os dados, a utilização foi considerada segura, porém foi relatada alteração na morfologia das células vermelhas do sangue em doses mais elevadas.

5.2 *Allium sativum*

A espécie *Allium sativum* (alho) é uma erva bulbosa anual pertencente à família Amaryllidaceae (figura 7), nativa da Ásia Central e do Sul (ROUF *et al.*, 2020). Essa especiaria apresenta diversos benefícios a saúde que são atribuídos aos seus compostos bioativos, como sulfetos orgânicos, saponinas, compostos fenólicos e polissacarídeos. Numerosos estudos se concentraram em demonstrar as atividades terapêuticas que são desenvolvidas pelo alho, como propriedades antioxidantes, cardioprotetoras, anticancerígenas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antidiabéticas, anti-obesidade e antibacterianas (SHANG *et al.*, 2019).

Figura 7 – *Allium sativum* (Bulbo)

Fonte: Tecnoveste, 2022.

5.2.1 Composição fitoquímica

O alho apresenta em sua composição vitaminas, principalmente vitaminas do complexo B e vitamina C, antioxidantes, flavonoides e minerais, especialmente P, K e Se. Além de possuir esses compostos, também é considerado uma rica fonte de constituintes que desempenham importantes propriedades medicinais e terapêuticas, dentre eles se destacam, flavonoides, saponinas e sapogeninas, compostos fenólicos, óxidos de nitrogênio, amidas e proteínas (MARTINS; PETROPOULOS; FERREIRA, 2016).

Apesar do alho ser utilizado há diversos anos, apenas recentemente houve investimento em pesquisas para exploração de seus constituintes (ROUF *et al.*, 2020). A partir de análise fitoquímica foi possível determinar os componentes presentes nessa especiaria; o bulbo do alho contém ~65% de água, ~28% de carboidratos, ~2,3% de compostos organossulfurados ativos (OSCs), ~2% de proteína, ~1,2% de aminoácidos livres, e ~1,5% de fibra, além desses, apresenta ácidos graxos, fénois e oligoelementos (DE GREEF *et al.*, 2021).

O alho possui cerca de 2% de proteínas com base em seu peso fresco, apresentado duas principais proteínas, aglutininas e aliinase, presentes no bulbo. Apesar das proteínas imunomoduladoras do alho não estarem bem

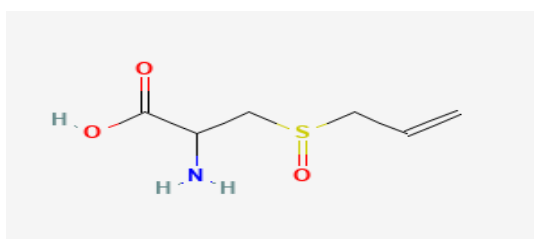
definidas, há estudos relatando que a fração proteica do extrato de alho envelhecido induziu aumento da atividade das células natural *killer* (NK) e elevou citotoxicidade dos macrófagos em relação as células tumorais (CLEMENT; PRAMOD; VENKATESH, 2010).

Estudos sugerem que as proteínas imunomoduladoras presentes no extrato de alho envelhecido foram identificadas como as abundantes aglutininas presentes no alho ASA I e ASA II. De acordo com o estudo realizado com seleção de três proteínas imunomoduladoras nomeadas por QR-1, QR-2 e QR- 3 foi relatada a presença de atividade mitogênica em relação aos linfócitos, portanto, a partir dos resultados, foi possível observar que QR-1 e QR-2 foram consideradas as principais proteínas que contribuem para atividade imunomoduladora do alho, apresentando características semelhantes às aglutininas (CLEMENT; PRAMOD; VENKATESH, 2010).

Também possui os compostos organosulfurados ativos (OSCs), os principais componentes bioativos e responsáveis pelo odor desta erva; estes constituintes são frequentemente estudados, pois além das propriedades terapêuticas são muito instáveis e facilmente decompostos. Essa especiaria possui mais de trinta compostos contendo enxofre, como tiosulfonato de dialil (alicina), sulfeto de dialil (DAS), dissulfeto de dialil (DADS), trissulfeto de dialil (DATS), E/Z-ajoene, S-alil-cisteína (SAC) e sulfóxido de S-alil-cisteína (alliin). O alliin é o composto de enxofre que apresenta maior concentração no alho fresco e seco (MARTINS; PETROPOULOS; FERREIRA, 2016; ROUF *et al.*, 2020).

O sulfóxido de S-alil-cisteína é um aminoácido que possui grupamento amino e carboxila em sua estrutura, sua fórmula molecular é $C_6H_{11}NO_3S$ (Figura 8), apresenta boa solubilidade em soluções com pH acima de 9 (YAMAGUCHI; KUMAGAI, 2019; PUBCHEM OPEN CHEMISTRY DATA BASE, 2022).

Figura 8 - Estrutura química do sulfóxido de S-alil-cisteína (alliin)



Fonte: PUBCHEM, 2022.

A partir do esmagamento do alho fresco, ocorre a conversão do alliin em alicina, por meio da enzima aliinase que está presente nos vacúolos das células do alho. A alicina é considerada um dos principais OSCs responsável pela atividade antiviral e imunomoduladora (OOSTHUIZEN *et al.*, 2017; ROUF *et al.*, 2020).

Em menor quantidade, o alho possui o composto Ajoene S-alil-cisteína, também conhecido como fator antitrombótico, que desempenha sua função por meio da ação sob os receptores de fibrinogênio nas plaquetas, prevenindo a agregação plaquetária (GUTIÉRREZ *et al.*, 2021).

5.2.2 Propriedades farmacológicas

O *Allium sativum* (alho) é uma especiaria herbácea bastante utilizada desde os tempos antigos na medicina tradicional. Além de ser utilizado como alimento funcional na culinária, têm demonstrado efeitos terapêuticos benéficos, dentre eles, o potencial de influenciar na imunidade por meio de seus constituintes. A utilização do alho causa aumento significativo nas células CD4+ (auxiliares) e CD8+ (citotóxicas), além de estimular as células Natural *Killer* (NK). Dentre os benefícios dessa planta, têm-se a redução das concentrações de leptina e receptores de leptina, hormônio pró-inflamatório do tecido adiposo e responsável por controlar o apetite, podendo assim apresentar benefícios em casos de infecção por SARS-CoV-2 (DONMA; DONMA, 2020; EL-SABER BATIHA *et al.*, 2020).

De acordo com um estudo *in silico* o qual selecionou compostos derivados de *Allium sativum* (alho), com realização da análise de *docking* molecular, foi possível observar a afinidade de ligação com as proteínas SARS-CoV-2. Os resultados do *docking* molecular demonstraram que a S-Allylcysteine sulfoxide (Alliin) apresentou melhor eficácia de ligação contra as proteases do vírus da COVID-19 (PANDEY *et al.*, 2020).

Moutia *et al.* (2016) obtiveram resultados referentes a atividade imunomoduladora do *Allium sativum*, evidenciando o potencial terapêutico para tratar doenças inflamatórias e câncer. O estudo foi realizado utilizando sangue

periférico de doadores saudáveis do Marrocos. Através dessa pesquisa foi possível detectar que o *A. sativum* apresenta inibição específica da citocina pró-inflamatória IL-17 sem afetar a proliferação celular (células mononucleares periféricas – PBMCS).

Sánchez-Sánchez *et al.* (2020) obtiveram resultados referentes a atividade anti-inflamatória do composto alliin por meio de um ensaio utilizando camundongos. O estudo realizado em uma universidade do México, demonstrou que o composto induziu uma redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6. Além disso, também foi possível verificar a atividade do composto bioativo alliin sob os níveis séricos de leptina, provocando redução dos níveis do hormônio pró-inflamatório do tecido adiposo. A regulação do apetite e a influência na redução de citocinas pró-inflamatórias sugerem a possível ação benéfica que a redução desse hormônio pode acarretar ao paciente usuário dessa terapia.

Lee *et al.* (2012) obtiveram resultados relacionados a atividade anti-inflamatória dos compostos organossulfurados: (1) *Z*-ajoene, (2) *E*-ajoene, (3) (*Z*)-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene 9,9-dióxido, e (4) (*E*)-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene 9,9-dióxido, por meio de um estudo utilizando cultura de células. Através da pesquisa eles demonstraram que os compostos atuam inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, Óxido Nítrico (NO) e Prostaglandina E2 (PGE2), também atuam na supressão de síntese de óxido nítrico induzível (iNOS) e cicloxigenase 2 (COX 2). Além disso, os níveis de RNA mensageiro (mRNAs) de interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e fator tumoral α (TNF- α) foram atenuados pelos compostos 1-4 nos sistemas de cultura de macrófagos.

Esses dados sugerem que os compostos de enxofre 1-4 são os principais anti-inflamatórios do alho. De acordo com este estudo, foi detectado que os ajoenes, bem como seus derivados oxidados, apresentaram forte atividade anti-inflamatória sendo o *Z*-ajoene (1) o mais potente entre eles (LEE *et al.*, 2012).

Hall *et al.* (2017) realizaram uma pesquisa com células humanas a fim de avaliar o papel dos compostos organossulfurados sobre a inflamação e a resposta ao estresse oxidativo durante a infecção pelo vírus da dengue. O estudo foi realizado a partir de linhagens de células da Universidade de Yale, EUA. Após análise dos resultados, foi observado que os compostos apresentaram

capacidade de reduzir a inflamação e o estresse oxidativo durante a infecção do vírus da dengue de células.

Cheng e Li (2020), realizaram um estudo de *dockagem* molecular e obtiveram resultados referentes a estabilidade de ligação do composto alliin com a principal protease do SARS-CoV-2 (Mpro). O estudo também incluiu alguns medicamentos utilizados para tratamento da COVID-19, como redemsvir, ritonavir e cloroquina. Após análise, foi demonstrado que o alliin apresentou maior estabilidade na ligação ligante-proteína do complexo alliin-Mpro SARS-CoV-2, quando comparado a estabilidade de ligação dos outros complexos. Portanto, os resultados sugerem que o constituinte alliin pode ser um potencial candidato inibidor da principal protease do novo Coronavírus.

Niktale *et al.* (2021) obtiveram resultados acerca da eficácia de uma cápsula derivada de organossulfurado de *Allium sativum* (Nicovid) no manejo de pacientes infectados com COVID-19. O estudo randomizado de caso-controle foi realizado no hospital norte do Irã, incluindo 720 pacientes que completaram o tratamento, os quais foram divididos aleatoriamente em placebo e organossulfurado. Este último recebeu uma cápsula de Nicovid (90 mg/kg) três vezes ao dia por 14 dias. Na análise pré-tratamento não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos placebo e tratamento em relação aos sintomas mais comuns e aos sinais vitais.

Após análise dos resultados pós tratamento, foi detectada diferença significativa entre os grupos placebo e tratamento na prevalência de tosse (valor- $p=0,015$), dispneia ($p=0,014$), e mialgia ($p=0,001$). Em relação aos outros sintomas, entre os dois grupos não foi encontrada diferença significativa. Com relação aos sinais vitais, frequência respiratória, temperatura e saturação de oxigênio, foi registrada diferença significativa quanto ao nível de saturação de O₂ ($p=0,023$). Além disso, também foi avaliado os níveis de plaquetas ($p=0,023$) e proteína C reativa (PCR) ($p<0,001$), sendo detectada uma diferença significativa entre os grupos placebo e organossulfurado (NIKTALE *et al.*, 2021).

Portanto, diante dos benefícios apresentados acerca da utilização do alho (Quadro 2), conclui-se que as propriedades imunomoduladoras, antivirais, anti-inflamatórias, dentre outras apresentadas por essa especiaria, a tornam uma medida preventiva contra a infecção por SARS-CoV-2 (DONMA; DONMA, 2020).

Quadro 2 – Propriedades farmacológicas do *A. sativum*.

Fitoconstituente	Propriedade farmacológica	Referência
Alliin	- Atividade anti-inflamatória; - Redução dos níveis séricos de leptina.	SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, <i>et al.</i> , 2020. DONMA; DONMA, 2020.
Allicin	- Efeito antiviral; - Atividade imunomoduladora.	ROUF <i>et al.</i> , 2020.
Ajoene S-alil-cisteína	Prevenção da agregação plaquetária.	GUTIÉRREZ <i>et al.</i> , 2021.
Proteínas QR-1 e QR-2	Atividade imunomoduladora	CLEMENT; PRAMOD; VENKATESH, 2010.

Fonte: Autoria própria, 2022.

Estudos sugerem que o consumo do extrato de alho envelhecido pode influenciar na função das células imunes, provocando redução na gravidade dos resfriados e gripes. Também sugerem melhor funcionamento do sistema imunológico em usuários de suplementos de extrato de alho envelhecido, apresentando menos inflamações subsequentes. Por meio de um estudo clínico que avaliou os efeitos de um comprimido de liberação prolongada (allicor) na incidência de infecção viral respiratória aguda em crianças, foi possível constatar que o consumo de allicor é eficaz na prevenção inespecífica de infecções respiratórias agudas em crianças, e não apresentou efeitos colaterais (GUTIÉRREZ *et al.*, 2021).

5.2.3 Aspectos toxicológicos

Um teste de toxicidade do *Allium sativum* L. (alho) usando a *Artemia salina*, o qual utilizou ensaio em triplicata para as folhas e os bulbos do alho, demonstrou resultados satisfatórios. A partir do teste que verificou as toxicidades dos extratos etanólico do bulbo e das folhas da espécie *Allium sativum* L. foi possível observar que, a dose letal DL50 (Dose suficiente para matar 50% dos animais em que foi testado) do bulbo de alho apresentou 39,355 ppm, e as folhas

mostraram 631,255 ppm. Na análise, uma menor DL50, apresenta mais toxicidade, enquanto uma maior DL50 representa menos toxicidade. Portanto, o extrato etanólico dos bulbos de alho apresentou-se mais tóxico quando comparado com as folhas. Então, foi comprovado por meio do teste *Artemia salina* que o bulbo apresenta maior toxicidade em relação às folhas (FONSECA *et al.*, 2019).

A literatura atual referente a toxicidade do alho e seus constituintes é bem limitada pois a maioria dos estudos disponíveis relacionados a toxicidade do alho foram realizados nas décadas de 1980 e 1990. No entanto, de acordo com uma revisão que realizou uma síntese dos principais estudos que avaliaram a toxicidade, foi possível observar que normalmente a ingestão de pequenas quantidades de alho não apresentou efeitos tóxicos. Todavia, para elevar a dose é necessário avaliar a segurança do alho (DE GREEF *et al.*, 2021). Embora o consumo diário não apresente riscos à saúde, é importante ressaltar que os suplementos a base de alho são contraindicados em mulheres grávidas devido a possibilidade de estimulação uterina (GUTIÉRREZ *et al.*, 2021).

5.3 Cuidado farmacêutico e fitoterapia

O mercado fitoterápico proporciona grandes faturamentos para a indústria farmacêutica. O crescimento está atrelado ao reconhecido oficial pela OMS em 1978 do uso de fitoterápicos como medida profilática, curativa, paliativa ou com fins de diagnóstico. Também foi recomendada a disseminação de informações que seriam necessárias para o uso correto e racional dessa terapêutica por toda a população (BARBOSA; ZAMBERLAM, 2020).

Apesar da ampla utilização de plantas medicinais e fitoterápicos, o número de estudos científicos que abordem a eficácia e segurança desses produtos ainda é considerado baixo. Este fato associado à deficiência na formação de profissionais de saúde para prescrição de plantas medicinais e o manejo de pacientes que fazem uso desta terapia, contribuem para o uso irracional desses produtos (LIMA *et al.*, 2020).

Durante a pandemia da COVID-19 essa discussão torna-se ainda mais pertinente, considerando que as pessoas estão buscando um tratamento, e a

crença de que produtos naturais não oferecem riscos, resultam na propagação de receitas naturais ditas milagrosas, as quais podem acarretar sérios riscos à saúde da população. Como qualquer medicamento, plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos podem causar graves efeitos adversos, interferir no efeito de medicamentos usados concomitantemente, além da possibilidade de provocar intoxicações pela presença de contaminantes em produtos de baixa qualidade (LIMA *et al.*, 2020).

No Brasil existem políticas públicas e legislações relacionadas a plantas medicinais e fitoterápicos. Esses programas avançaram ao longo dos últimos anos desde a publicação da Portaria nº 971 de 03 de maio de 2006 do Ministério da Saúde, que instituiu a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e do decreto 5.813 de 22 de junho de 2006 que estabeleceu a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Além da PNPMF também foi instituído em 9 de dezembro de 2008, o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (SOARES *et al.*, 2021).

A construção desses programas tem como objetivo promover o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos com enfoque na atenção primária a saúde, bem como fortalecer a biodiversidade brasileira e os conhecimentos tradicionais. Além de incentivar a pesquisa e a cadeia produtiva de fitoterápicos (SOARES *et al.*, 2021).

Nesse contexto, é necessária a atuação multidisciplinar envolvendo profissionais de diversas áreas, tendo o farmacêutico participação importante no desenvolvimento dessas políticas, ampliando, dessa maneira, o conhecimento acerca das plantas medicinais. Vale salientar que esse profissional é a mais importante fonte de informações para o paciente que se automedica. Portanto, o farmacêutico deve ter o comprometimento de atuar sempre em busca da saúde do paciente (SCREMIN *et al.*, 2016).

Os serviços farmacêuticos têm contribuído de diversas maneiras no combate ao COVID-19: no apoio a tomada de decisões clínicas, especialmente em relação a farmacoterapia; nos sistemas de apoio; na farmacovigilância e farmacoepidemiologia; e no cuidado farmacêutico diretamente ao usuário, à família e à comunidade (TRITANY; TRITANY, 2020).

O farmacêutico é o elo entre o conhecimento popular e a ciência sendo responsável por prestar assistência e fornecer informações relacionadas ao uso

racional de medicamentos, sobre interações entre medicamentos, fitoterápicos e alimentos. É atribuição deste profissional apresentar seu conhecimento sobre plantas, drogas vegetais e drogas, tendo em vista que as plantas medicinais se tornaram importantes características da Assistência Farmacêutica. Com o objetivo de oferecer suporte a essa prática, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a primeira edição de um Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira em 2011, o qual oficializa e padroniza informações relacionadas aos fitoterápicos (MARQUES *et al.*, 2019).

Por meio da RDC nº 463 de 27 de janeiro de 2021 foi estabelecido o formulário de fitoterápicos, 2ª edição o qual inclui novas monografias e disponibiliza informações relacionadas aos fitoterápicos no Brasil (BRASIL, 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de plantas medicinais como medida profilática e/ou curativa é um hábito enraizado na sociedade; geralmente essa utilização é repassada por meio de conhecimentos empíricos. Diante da pandemia da COVID-19, os cientistas se dedicaram a pesquisas voltadas para descobrimento de drogas que sejam eficientes contra a infecção.

Nesse contexto, os fitoterápicos tornam-se alternativas viáveis para tratamento e profilaxia da COVID-19, pois através dos seus constituintes são capazes de desenvolver atividades antivirais, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, dentre outras. Neste estudo foram selecionadas duas espécies de plantas medicinais, a fim de explorar seu potencial terapêutico no contexto da pandemia.

A *Curcuma longa* e o *Allium sativum* apresentam propriedades eficazes contra o SARS-CoV-2 que foram comprovadas por meio de estudos *in silico*, *in vitro* e *in vivo*, dentre as quais destaca-se: efeito viral, antitrombótico, inibição dos receptores de ECA2, interação com a protease Mpro, atividade anti-inflamatória e redução dos níveis séricos de leptina. Tendo em vista as funções biológicas apresentadas, essas espécies tornam-se um potencial terapêutico para o tratamento da infecção causada pelo SARS-CoV-2.

Embora haja estudos clínicos que demonstrem os benefícios da utilização dessas espécies em casos de infecção por SARS-CoV-2, o número de publicações ainda é considerado baixo. Dessa forma, torna-se necessária a realização de mais pesquisas e estudos envolvendo a eficácia e segurança desses produtos, a fim de fornecer informações concretas, promovendo o uso seguro e adequado pela população.

Nesse cenário, é indispensável a atuação do farmacêutico, pois este profissional é responsável por prestar assistência e fornecer as informações necessárias quanto ao uso dessas terapias para o paciente, com o objetivo de garantir o uso seguro e racional.

REFERÊNCIAS

- AKBAS, M. N.; AKÇAKAYA, A. COVID-19 and Phytotherapy. **Bezmialem Science**, v. 8, n. 4, p. 428-437, 2020.
- ATRI, D.; SIDDIQI, H. K.; LANG, J. P.; NAUFFAL, V.; MORROW, D. A.; BOHULA, E. A. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. **Jacc: Basic to Translational Science**, v. 5, n. 5, p. 518-536, 2020.
- AVASALARA, S.; ZHANG, F.; LIU, G.; WANG, R.; LONDRES, S. D.; LONDRES, L. Curcumin Modulates the Inflammatory Response and Inhibits Subsequent Fibrosis in a Mouse Model of Viral-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. **PloS One**, v. 8, n. 2, pág. e57285, 2013.
- AZAM, Z.; PANDEY, V.; GUPTA, N.; SAPRA, L.; DAR, H. Y.; SHOKEEN, N.; BHARDWAJ, A.; AHMAD, A.; SONI, V.; SRIVASTAVA, R. K. Phytoconstituents as novel osteo-protective agents: Implications in bone health. **Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)**, v. 25, p. 1259-1296, 2020.
- BARBOSA, G. S.; ZAMBERLAM, C. R. Uso racional de medicamentos fitoterápicos fornecidos pelo sistema único de saúde e a função do farmacêutico neste contexto. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE**, v. 6, n. 11, p. 13-13, 2020.
- BRAGA, J. C. B.; SILVA, L. R. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3831-3839, 2021.
- BRASIL. Formulário de fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 2ª edição / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2021. Data de acesso: 13/06/2022.
- BRENDLER, T.; AL-HARRASI, A.; BAUER, R.; GAFNER, S.; HARDY, M. L.; HEINRICH, M.; HOSSEINZADEH, H.; IZZO, A. A.; MICHAELIS, M.; NASSIRI-ASL, M.; PANOSSIAN, A.; WASSER, S. P.; WILLIAMSOM, E. M. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 6, p. 3013-3031, 2021.
- BULUT, S.; SAHIN, O. B.; DEMIRCI, Y. N.; ORHAN, D. D Investigation of the usage of herbal products during the Covid-19 pandemic. **Journal of Research in Pharmacy**, p. 913-919, 2021.
- CHEN, Z.; LV, Y.; XU, H.; DENG, L. Herbal Medicine, Gut Microbiota, and COVID-19. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 1722, 2021.

CHENG, B.; LI, T. Discovery of alliin as a putative inhibitor of the main protease of SARS-CoV-2 by molecular docking. **Biotechniques**, v. 69, n. 2, p. 108-112, 2020.

CLEMENT, F.; PRAMOD, S. N.; VENKATESH, Y. P. Identity of the immunomodulatory proteins from garlic (*Allium sativum*) with the major garlic lectins or agglutinins. **International Immunopharmacology**, v. 10, n. 3, p. 316-324, 2010.

DE GREEF, D.; BARTON, E. M.; SANDBERG, E. N.; CROLEY, C. R.; PUMAROL, J.; WONG, T. L.; DAS, N.; BISHAYEE, A. Anticancer potential of garlic and its bioactive constituents: a systematic and comprehensive review. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, v. 73, p. 219-264, 2021

DEMEKE, C. A.; WOLDEYOHANINS, A. E.; KIFLE, Z. D. Uso de fitoterápicos para o gerenciamento de COVID-19: um artigo de revisão. **Metabolism Open**, v. 12, p. 100141, 2021.

DONMA, M. M.; DONMA, O. The effects of allium sativum on immunity within the scope of COVID-19 infection. **Medical Hypotheses**, v. 144, p. 109934, 2020.

EL-SABER BATIHA, G.; BESHBI SHY, M. A.; WASEF, G. L.; ELEWA, Y. H. A.; AL-SAGAN, A. A.; EL-HACK, M. E. A. TAHA, A. E.; ABD-ELHAKIN, Y. M.; DEVKOTA, P. H. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. **Nutrients**, v. 12, n. 3, pág. 872, 2020.

EMIRIK, M. Potential therapeutic effect of turmeric contents against SARS-CoV-2 compared with experimental COVID-19 therapies: in silico study. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**. v. 40, n. 5, pág. 2024-2037, 2022.

FONSECA, A. M.; QUEFI, B.; ALCÓCER, J. C. A.; PINTO, O. R. O.; CARVALHO, R. M. M. Análise fitoquímica e atividades biológicas do alho. **Enciclopédia Biosfera**, v. 16, n. 29, p. 141, 2019.

FOROUTAN-RAD, M.; TAPPEH, K. H.; KHADEM VATAN, S. Antileishmanial and Immunomodulatory Activity of *Allium sativum* (Garlic) A Review. **Journal of Evidence-based Complementary & Alternative Medicine**, v. 22, n. 1, p. 141-155, 2017.

GOEL, A.; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. **Biochemical Pharmacology**, v. 75, n. 4, p. 787-809, 2008.

GOUR, A.; MANHAS, D.; BAG, S.; GORAIN, B.; NANDI, U. Flavonoids as potential phytotherapeutics to combat cytokine storm in SARS-CoV-2. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 8, p. 4258-4283, 2021.

GRIGORE, A.; CORD, D.; TANASE, C.; ALBULESCU, R. Herbal medicine, a reliable support in COVID therapy. **Journal of Immunoassay and Immunochemistry**, v. 41, n. 6, p. 976-999, 2020.

GUTIÉRREZ, A. L.; BARRANTES, J. B.; NAVARRO, M. P.; MONGE, M. C. O.; VARGAS, M. J. C.; REDONDO, G. L. M. General aspects about *Allium sativum* – a review. **Ars Pharmaceutica**, v. 62, n. 4, p. 471-481, 2021.

HALL, A.; TROUPIN, A.; LONDONO-RENTERIA, B.; COLPITTS, T. M. Garlic Organosulfur Compounds Reduce Inflammation and Oxidative Stress during Dengue Virus Infection. **Viruses**, v. 9, n. 7, p. 159, 2017.

HUANG, J.; TAO, G.; LIU, J.; CAI, J.; HUANG, Z.; CHEN, J. Prevenção atual do COVID-19: produtos naturais e fitoterapia. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1635, 2020.

HUYNH, T.; WANG, H.; LUAN, B. In silico exploration of the molecular mechanism of clinically oriented drugs for possibly inhibiting SARS-CoV-2's main protease. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 11, n. 11, p. 4413-4420, 2020.

JIN, Y.; YANG, H.; JI, W.; WU, W.; CHEN, S.; ZHANG, W.; DUAN, G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 372, 2020.

KOCAADAM, B.; ŞANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*) and its effects on health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 13, p. 2889-2895, 2017.

KOMOLAFE, K.; KOMOLAFE, T. R.; FATOKI, T.H.; AKINMOLADUN, A. C.; BRAI, B. I. C.; OLALEYE, M. T.; AKINDAHUNSI, A. A. Coronavirus disease 2019 and herbal therapy: pertinent issues relating to toxicity and standardization of phytopharmaceuticals. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 1-20, 2021.

LEE, D. Y.; HUA, L.; LIM, H. J.; JIN, H. L.; JEON, R.; RYU, J. Anti-Inflammatory Activity of Sulfur-Containing Compounds from Garlic. **Journal of Medicinal Food**, v. 15, n. 11, p. 992-999, 2012.

LI, C.; HE, Q.; QIAN, H.; LIU, J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, n. 3, p. 1-10, 2021.

MARQUES, P. A.; MORIYA, M. M.; SIMÃO, T. A.; DIAS, G.; ANTUNES, V. M. S.; ROCHA, C. O. Prescrição farmacêutica e medicamentos fitoterápicos. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 1, n. 2, p. 15, 2019.

LIMA, W. G.; CARDOSO, B. G.; SIMIÃO, D. C.; AMORIM, J. M.; SILVA, C. A.; BRITO, J. C. M. Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a

COVID-19 (SARS-CoV-2): Um problema emergente. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 37-53, 2020.

MARMITT, D. J.; GOETTET, M. I.; REMPEL, C. Compounds of plants with activity against SARSCoV-2 targets. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 14, n. 5, pág. 623-633, 2021.

MARTINS, N.; PETROPOULOS, S.; FERREIRA, I. CRF. Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by pre-and post-harvest conditions: A review. **Food Chemistry**, v. 211, p. 41-50, 2016.

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

MERMAZIA, A.; KHAZDAIR, M. R.; BEHROUZ, S.; GHOLAMNEZHAD, Z.; JAFARNEZHAD, M.; SAADAT, S.; BOSKABADY, M. H. Experimental and clinical reports on anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of Curcuma longa and curcumin, an updated and comprehensive review. **BioFactors**, v. 47, n. 3, pág. 311-350, 2021.

MOHAMADIAN, M.; CHITI, H.; SHOGHLI, A.; BIGLARI, S.; PARSAMANESH, N.; ESMAEILZADEH, A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The Journal of Gene Medicine**, v. 23, n. 2, p. 3303, 2021.

MOUTIA, M.; SEGHROUCHNI, F.; ABOUELAZZ, O.; ELOUADDARI, A.; AL JAHID, A.; ELHOU, A.; NADIFI, S.; EDDINE, J. J.; HABTI, N.; BADOU, A.; *Allium sativum* L. regulates in vitro IL-17 gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. **BMC Medicina Complementar e Alternativa**, v. 16, n. 1, pág. 1-10, 2016.

NA, L.; LI, Y.; PAN, H.; ZHOU, X.; SUN, D.; MENG, M.; LI, X.; SUN, C. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, n. 9, p. 1569-1577, 2013.

NELSON, K. M.; DAHLIN, J. L.; BISSON, J.; GRAHAM, J.; PAULI, G. F.; WALTERS, M. A. The essential medicinal chemistry of curcumin: miniperspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 5, p. 1620-1637, 2017.

NIKTALE, H.; SHOKRI, S.; NOSRATI, A.; GHASEMI, M.; HOUSHMAND, M.; MANSORI, I.; NIKATALE, R. The therapeutic effect of an organosulfur-derived capsule (Nicovid) as a supplementary treatment for COVID-19 patients. **Medical Science**, v. 25, n. 113, pág. 1661-1668, 2021.

OOSTHUIZEN, C.; ARBACH, M.; MEYER, D.; HAMILTON, C.; LALL, N. Diallyl polysulfides from *Allium sativum* as immunomodulators, hepatoprotectors, and antimycobacterial agents. **Journal of Medicinal Food**, v. 20, n. 7, p. 685-690, 2017.

PANDEY, P.; KHAN, F.; KUMAR, A.; SRIVASTAVA, A.; JHA, N. K. Screening of potent inhibitors against 2019 novel coronavirus (COVID-19) from *Allium sativum* and *Allium cepa*: An *in silico* approach. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 11, n. 1, p. 7981-93, 2021.

PAUDYAL, V.; SOL, S.; HUSSAIN, R.; ABUTALEB, M. H.; HEDIMA, E. W. Complementary and alternative medicines use in COVID-19: A global perspective on practice, policy and research. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 18, n. 3, p. 2524-2528, 2022.

PAWAR, K. S.; MASTUD, R. N.; PAWAR, S. K.; PAWAR, S. S.; BHOITE, R. R.; BHOITE, R. R.; KULKARNI, M. V.; DESHPANDE, A. R. Oral Curcumin With Piperine as Adjuvant Therapy for the Treatment of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 1056, 2021.

PIROFSKI, L.; CASADEVALL, A. Pathogenesis of COVID-19 from the perspective of the Damage-Response Framework. **mBio**, v. 11, n. 4, p. e01175-20, 2020.

PRASAD, S.; GUPTA, S. C.; TYAGI, A. K. AGGARWAL, B. B. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. **Biotechnology Advances**, v. 32, n. 6, p. 1053-1064, 2014.

Prefeitura Municipal de Macaé. “Como o novo Coronavírus é transmitido” (2022). Data de acesso: 23/05/2022
<https://www.macaee.rj.gov.br/saude/conteudo/titulo/coronavirus-informacoes-e-orientacoes-importantes>

Pubchem Open Chemistry Data Base, “Allin”. (2022). Data de acesso: 07/02/2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alliin>

Pubchem Open Chemistry Data Base, “Curcumin”. (2022). Data de acesso: 03.02.2022
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Curcumin#section=Names-and-Identifiers>

RAJAGOPAL, K.; VARAKUMAR, P.; BALIWADA, A.; BYRAN, G. Activity of phytochemical constituents of *Curcuma longa* (turmeric) and *Andrographis paniculata* against Coronavirus (COVID-19): an *in silico* approach. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2020.

RAZAVI, B.M.; RAHBARDAR, M.G.; HOSSEINZADEH, H. A review of therapeutic potentials of turmeric (*Curcuma longa*) and its active constituent, curcumin, on inflammatory disorders, pain, and their related patents. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 12, p. 6489-6513, 2021.

ROUF, R.; UDDIN, S. J.; SARKER, D. K.; ISLAM, M. T.; ALI, E. S.; SHILPI, J. A.; NAHAR, L.; TIRALONGO, E.; SARKER, S. D. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-

clinical and clinical data. **Trends in Food Science & Technology**, v. 104, p. 219-234, 2020.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N.; The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, p. 102433, 2020.

SABER-MOGHADDAM, N.; SALARI, S.; HEJAZI, S.; AMINI, M.; TAHERZADEH, Z.; ESLAMI, S.; REZAYAT, S. M.; JAAFARI, M. R.; ELYASI, S. Oral nano-curcumin formulation efficacy in management of mild to moderate hospitalized coronavirus disease-19 patients: An open label nonrandomized clinical trial. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 5, p. 2616-2623, 2021.

SAMUDRALA, P. K.; JUMAR, P.; CHOUDHARY, K.; THAKUR, N.; WADEKAR, G. S.; DAYARAMANI, R.; AGRAWAL, M.; ALEXANDER, A. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. **European Journal of Pharmacology**, v. 883, p. 173375, 2020.

SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, M. A.; ZEPEDA-MORALES, A. S. M.; CARRERA-QUITANAR, L.; VIVEROS-PAREDES, J. M.; FRANCO-ARROYO, N. N.; GODÍNEZ-RUBI, M.; ORTUÑO-SAHAGUN, D.; LÓPEZ-ROA, R. I. Alliin, an *Allium sativum* nutraceutical, reduces metaflammation markers in DIO mice. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 624, 2020.

SANTOS, A. K. C.; ARAÚJO, T. A.; OLIVEIRA, F. S. Farmacoterapia e cuidados farmacêuticos da gripe e resfriado. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**. v. 16, n. 2, p. 137-155, 2020.

SAPRA, L.; BHARDEWAJ, A.; AZAM, Z.; MADHRY, D.; VERMA, B.; RATHORE, S.; SRIVASTAVA, R. K. Phytotherapy for treatment of cytokine storm in COVID-19. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 26, n. 5, pág. 51-75, 2021.

SARFRAZ, A.; JAVEED, M.; SHAH, M. A.; HUSSAIN, G.; SHAFIQ, N.; SARFRAZ, I.; RIAZ, A.; SADIQA, A.; ZARA, R.; ZAFAR, S.; KANWAL, L.; SARKER, S. D.; RASUL, A. Biochanin A: A novel bioactive multifunctional compound from nature. **Science of The Total Environment**, v. 722, p. 137907, 2020.

SCREMIN, F. M.; MICHELS, H. C.; DEBIASE, J. Z.; FABRO, P. R. Indicação farmacêutica de fitoterápicos: Uma análise dos conceitos legais em relação à prática profissional. **Revista Ciência e Cidadania**, v. 2, n. 1, p. 57, 2016.

SHAH, M. A.; RASUL, A.; YOUSAF, R.; HARIS, M.; FAHEEM, H. I.; HAMID, A.; KHAN, H.; KHAN, H. A.; ASCHNER, M.; EL-SABER BATIHA, G. Combination of natural antivirals and potent immune invigorators: A natural remedy to combat COVID-19. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 12, p. 6530-6551, 2021.

SHANG, A.; CAO, S.; XU, X.; GAN, R.; TANG, G.; CORKE, H.; MAVUMENGWANA, V.; LI, H. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). **Foods**, v. 8, n. 7, p. 246, 2019.

SHARMA, P.; TRIPATHI, S.; PATEL, M. K.; DHAMA, K.; CHANDRA, R. Prevention, Treatment and Control—An Update. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 14, p. 945-956, 2020.

SHUKLA, R.; SINGH, S.; SINGH, A.; MISRA, K. Abordagem dupla para prevenção e terapia de COVID-19 (Sars-CoV-2) por um medicamento fitoterápico multi-direcionado, um componente da decocção ayurvédica. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 43, p. 101268, 2021.

SILVEIRA, D.; PRIETO-GARCIA, J. M.; BOYLAN, F.; ESTRADA, O. FONSECA-BAZZO, Y. M.; JAMAL, C. M.; MAGALHÃES, P. O.; PEREIRA, E. O.; TOMCZYK, M.; HENRICH, M. COVID-19: is there evidence for the use of herbal medicines as adjuvant symptomatic therapy? **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1479, 2020.

SOARES, J. A. S.; CIMBLERIS-ALKMIM, A.; RAMALHO-DE-OLIVEIRA, D.; MENDONÇA, S. A. M.; RODRIGUES, I. V. Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 7, p. 10-21, 2021.

SOLEIMANI, V.; SAHEBKAR, A.; HOSSEINZADEH, H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 6, p. 985-995, 2018.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

STANIC, Z. Improving therapeutic effects of curcumin – a review. **Journal of Food and Nutrition Research**, v. 57, n. 2, p. 109-129, 2018.

STORKA, A.; VCELAR, B.; KLICKOVIC, U.; GOUYA, G.; WEISSHAAR, S.; ASCHAUER, S.; BOLGER, G.; HELSON, L.; WOLZT, M. Safety, tolerability and pharmacokinetics of liposomal curcumin (Lipocurc™) in healthy humans. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 53, p. 54-65, 2015.

Tecnoveste, “*Allium sativum*”. (2022). Data de acesso: 17/02/2022
<https://www.tecnoveste.com.br/entenda-os-beneficios-do-alho-para-sua-saude/>

THIMMULAPPA, R. K.; MUDNAKUDU-NAGARAJU, K. K.; SHIVAMALLU, C.; SUBRAMANIAM, K. J. T.; RADHAKRISHNAN, A.; BHOJRAJ, S.; KUPPUSAMY, G. Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. **Heliyon**, v. 7, n.2, pág. e06350, 2021.

TRITANY, R. F.; TRITANY, E. F. Serviços Farmacêuticos no Enfrentamento à COVID-19: Uma Revisão Integrativa da Literatura. **Revista Saúde em Redes**, v. 6, n. 2 Suplem, 2020.

UTOMO, R. Y.; IKAWATI, M.; MEIYANTO, E. Revealing the potency of citrus and galangal constituents to halt SARS-CoV-2 infection. **Preprints**, v. 1, 2020.

Unifarma manipulação, "*Curcuma longa*". (2022). Data de acesso: 17/02/2022 <http://www.unifarmamanipulacao.com.br/curcuma-longa-300mg>

VAHEDIAN-AZIMI, A.; ABBASIFARD, M.; RAHIMI-BASHAR, F.; DE HÓSPEDES, P. C.; MAJEED, M.; MOHAMMADI, A.; BANACH, M.; JAMIALAHMADI, T.; SAHEBKAR, A. Effectiveness of Curcumin on Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review of Clinical Trials. **Nutrients**, v. 14, n. 2, p. 256, 2022.

YAMAGUCHI, Y.; KUMAGAI, H. Characteristics, biosynthesis, decomposition, metabolism and functions of the garlic odour precursor, S-allyl-L-cysteine sulfoxide. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 19, n. 2, p. 1528-1535, 2020.

YAZDANPANA, F.; HAMBLIN, M. R.; REZAEI, N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? **Life Sciences**, v. 256, p. 117900, 2020.

ZAHEDIPOUR, F.; HOSSEINI, S. A.; SATHYAPALAN, T.; MAJEED, M.; JAMIALAHMADI, T.; AL-RASADI, K.; BANACH, M.; SAHEBKAR, A. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 11, p. 2911-2920, 2020.