

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

***USO DE PRODUTOS NATURAIS VERSUS COVID-19: UMA
REVISÃO DE ESCOPO DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS***

KATIENE DA SILVA MELO

MACEIÓ-2023

KATIENE DA SILVA MELO

***USO DE PRODUTOS NATURAIS VERSUS COVID-19: UMA
REVISÃO DE ESCOPO DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS***

Dissertação apresentada à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito à obtenção do título de Mestra em Nutrição.

Orientador(a): **Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento**
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientador(a): **Profa. Dra. Monica Lopes de Assunção**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ-2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

M528u Melo, Katiene da Silva.
 Uso de produtos naturais versus covid-19: uma revisão de escopo de ensaios clínicos randomizados / Katiene da Silva Melo. – 2023.
 89 f. : il. color.

 Orientador: Ticiano Gomes do Nascimento.
 Coorientadora: Monica Lopes de Assunção.
 Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2023.

 Bibliografia: f. 79-89.

 1. Covid-19 (Pandemia). 2. SARS-Cov-2. 3. Produtos naturais. 4. Medicina tradicional. I. Título.

CDU: 578.834 : 633.88

MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

**“USO DE PRODUTOS NATURAIS VERSUS COVID-19: UMA REVISÃO
DE ESCOPO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS”**

por

Katiene da Silva Melo

A Banca Examinadora, reunida aos 07/07/2023, considera a candidata
APROVADA.

Documento assinado digitalmente
 JOSE ROBERTO DE OLIVEIRA FERREIRA
Data: 07/07/2023 10:54:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. José Roberto de Oliveira Ferreira

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família - FioCruz Ceará
Programa em Rede - RENASF
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL
Examinador(a) Externo(a) ao Programa

Documento assinado digitalmente
 NASSIB BEZERRA BUENO
Data: 07/07/2023 13:04:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno

Programa de Pós-Graduação em Nutrição - PPGNUT
Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Examinador(a) Interno(a)

Documento assinado digitalmente
 TICIANO GOMES DO NASCIMENTO
Data: 07/07/2023 10:35:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento

Programa de Pós-Graduação em Nutrição - PPGNUT
Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Presidente

DEDICATÓRIA

“Dedico este trabalho a minha amada mãe Josefa, aquela que reflete o brilho do amor mais puro e verdadeiro em seus lindos olhos castanhos escuros. Obrigada mãe por todo o seu apoio, cuidado e confiança expressos ao longo da minha trajetória acadêmica. Sem você, todas as minhas conquistas seriam impossíveis. Te amo!”

AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir concretizar mais essa etapa em minha vida acadêmica, por sempre guiar meus caminhos, iluminar meus sonhos e colocar pessoas especiais em minha vida, que me apoiam e fortalecem nos momentos difíceis.

Aos meus pais, Cícero e Josefa, por cuidarem mim, por me apoiarem em cada um dos meus sonhos e por me amarem da forma mais simples, intensa e verdadeira que conheço. Vocês são minhas maiores referências de amor, respeito, luta e esperança. Amo muito vocês!

À minha irmã, Keity, por ser minha maior incentivadora, minha maior referência em dedicação aos estudos e a vida acadêmica, obrigada por sempre me mostrar que é possível realizarmos cada um dos nossos sonhos. Ao meu irmão, Enio, por todos os puxões de orelha e apoio dados durante essa caminhada, obrigado por ser capaz de tornar meus dias melhores. Amo vocês!

Ao meu esposo, Jucelino, por sempre enxergar além do que meus olhos podem ver, a enxugar minhas lágrimas nos momentos difíceis e dizer que tudo vai ficar bem, por me apoiar e entender minhas ausências em muitos momentos.

As minhas amigas, Jocione, Thamires, Beatriz e Yalli, obrigada meninas por tornarem essa trajetória mais leve e feliz, sou grata por terem cruzado meu caminho.

Aos meus sogros, Sebastiana e Antônio, por me acolherem com tanto carinho e respeito, além de incentivo. A minha família de Maceió Juliana, Eloísa, Fabricio e

Luís Eudes, por me receberem tão bem na casa de vocês, nos dias em que precisei me deslocar e ficar em Maceió, para realizar algumas atividades ligadas ao mestrado.

Aos meus orientadores Monica e Ticiano, por todas as vezes que me auxiliaram no processo de construção do meu projeto de pesquisa e posteriormente da minha dissertação, tenho certeza que não foi fácil para vocês também todas as vezes que necessitamos ajustar nossa pesquisa e buscar outros caminhos, mas graças a Deus tudo deu certo!!!

Aos demais professores que fazem parte da grade de docentes do Mestrado em Nutrição da UFAL, ao nosso coordenador Nassib, a CAPES pela concessão da minha bolsa de estudos, e a todos que contribuíram de maneira direta ou indireta para a minha formação e obtenção do título de Mestra em Nutrição!!! É com muita alegria e gratidão que finalizo aqui, uma das experiências mais complexas que já vivenciei.

RESUMO

A covid-19 (Doença do coronavírus 2019) é considerada uma doença infecciosa complexa, capaz de afetar o organismo humano de diferentes maneiras. Os indivíduos acometidos podem permanecer assintomáticos durante todo o período de infecção, ou apresentarem sintomas inespecíficos que variam entre graus de intensidade leve, moderado, grave ou crítico. O seu agente etiológico é o vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), o qual pode ser transmitido através da inalação ou ingestão de partículas ou aerossóis que contenham o vírus, ou ainda, por meio do contato com objetos ou superfícies contaminadas, seguido do toque na região do nariz, olhos ou boca. O SARS-CoV-2 infectou e matou milhões de indivíduos em todo o mundo, acredita-se que fatores individuais, como idade avançada, presença de comorbidades e condições imunológicas, estão relacionados a gravidade da infecção. Nesse sentido, nos últimos anos houve uma ascensão quanto a realização de pesquisas sobre a utilização de produtos naturais como forma de tratamento complementar contra a covid-19. Uma vez que não existe até o presente momento um tratamento farmacológico específico contra o vírus, além disso, tais produtos apresentam uma ampla variedade de propriedades anti-inflamatórias, antivirais e imunológicas, reconhecidas há muitos anos e que poderiam ser capazes de beneficiar os indivíduos acometidos. Visando contribuir com a discussão a respeito desse tema, a presente dissertação apresenta dois capítulos: O primeiro é composto por uma introdução geral e revisão de literatura sobre os aspectos gerais da covid-19 e da utilização de produtos naturais para fins medicinais. O segundo capítulo corresponde a um artigo de revisão de escopo, elaborado com intuito de evidenciar quais produtos naturais são utilizados com intuito de auxiliar no tratamento da covid-19, tendo como desfecho a redução do

tempo de hospitalização dos indivíduos diagnosticados com a doença. De maneira geral, a presente revisão encontrou diversas evidências científicas quanto ao uso de diferentes vitaminas, minerais, compostos bioativos, produtos apícolas, padrões de dietas e formulações de ervas, baseadas na medicina tradicional, que podem contribuir com a evolução clínica e redução do tempo de internamento de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Entretanto, apesar dos efeitos positivos apontados nesta revisão, os dados encontrados precisam ser interpretados com cautela, uma vez que não existe padronização quanto a posologia ou recomendações específicas quanto ao uso desses produtos para fins medicinais em indivíduos com covid-19. Contudo, espera-se que a presente revisão contribua com a formulação e padronização de novos estudos que contemplem o tema abordado e preencham as lacunas evidenciadas.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Produtos biológicos; Terapias Complementares; Medicina Tradicional Chinesa.

ABSTRACT

Covid-19 (Coronavirus Disease 2019) is considered a complex infectious disease capable of affecting the human body in different ways. Affected individuals may remain asymptomatic throughout the period of infection, or have nonspecific symptoms ranging from mild, moderate, severe or critical degrees of intensity. Its etiological agent is the severe acute respiratory syndrome virus 2 (SARS-CoV-2), which can be transmitted through inhalation or ingestion of particles or aerosols containing the virus, or through contact with objects or contaminated surfaces, followed by touching the nose, eyes or mouth. SARS-CoV-2 infected and killed millions of individuals worldwide, it is believed that individual factors such as advanced age, presence of comorbidities and immunological conditions are related to the severity of the infection. In this sense, in recent years there has been an increase in research on the use of natural products as a form of complementary treatment against covid-19. Since there is currently no specific pharmacological treatment against the virus, in addition, such products have a wide variety of anti-inflammatory, antiviral and immunological properties, recognized for many years and which could be able to benefit affected individuals. Aiming to contribute to the discussion on this topic, this dissertation presents two chapters: The first is composed of a general introduction and literature review on the general aspects of covid-19 and the use of natural products for medicinal purposes. The second chapter corresponds to a scope review article, designed with the aim of highlighting which natural products are used to assist in the treatment of covid-19, with the outcome of reducing the hospitalization time of individuals diagnosed with the disease. In general, this review found several scientific evidences regarding the use of different

vitamins, minerals, bioactive compounds, bee products, dietary patterns and herbal formulations, based on traditional medicine, which can contribute to the clinical evolution and reduction of time hospitalization of individuals infected with SARS-CoV-2. However, despite the positive effects pointed out in this review, the data found need to be interpreted with caution, since there is no standardization regarding dosage or specific recommendations regarding the use of these products for medicinal purposes in individuals with covid-19. However, it is expected that this review will contribute to the formulation and standardization of new studies that address the topic addressed and fill in the gaps highlighted.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; Biological products; Complementary Therapies; Traditional Chinese medicine.

LISTA DE FIGURAS

Revisão de literatura

Figura 1 19

Figura 2 39

1º ARTIGO: Uso de produtos naturais como forma de tratamento complementar em indivíduos hospitalizados com covid-19: Uma revisão de escopo.

Figura 1 60

LISTA DE TABELAS E QUADROS

1º ARTIGO: Uso de produtos naturais como forma de tratamento complementar em indivíduos hospitalizados com covid-19: Uma revisão de escopo.

Tabela 1	61
Quadro 1	74

Lista de abreviaturas

2019-nCoV - Novo Coronavírus 2019

a. C. - Antes de Cristo

Covid-19 - Doença do Coronavírus 2019

DM 2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

DRC - Doença renal crônica

E - Envelope

ECA-2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

EGCG - Epigallocatequina-3-o-galato

IFN - Interferons Antivirais

IL - Interleucina

M - Membrana

MERS-CoV - Vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio **ml** - Mililitro

N - Núcleocapsídeo

PAK-1 - Quinase 1 Ativada por RAC/CDC42

RNA - Ácido Ribonucleico

RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real

S - Spike

S1 - Subunidade S1 da proteína Spike

SARS-CoV - Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2 - Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

TMPRSS 2 - Proteases de Serina Transmembrana Tipo II

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

UTIS - Unidades de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	15
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1.	Covid-19.....	19
2.1.1.	Epidemiologia e impactos da Covid-19.....	19
2.1.2.	Etiologia, virologia e patogenia do SARS-CoV-2	21
2.1.3.	Definição, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da COVID-19.....	24
2.1.4.	Condição pós-covid-19.....	25
2.2.	PRODUTOS NATURAIS.....	27
2.2.1.	Definição e contexto histórico	27
2.2.2.	Utilização de nutrientes e compostos bioativos como uma terapia complementar contra o SARS-CoV-2	29
2.2.3.	Diferentes produtos naturais com potenciais efeitos biológicos contra o SARS-CoV-2.....	30
2.2.3.1.	Quercetina	30
2.2.3.2.	Limoneno	30
2.2.3.3.	Curcumina.....	31
2.2.3.4.	Gengibre	31
2.2.3.5.	Chá verde	31
2.2.4.	Toxicidade e efeitos colaterais	32
2.3.	PRÓPOLIS VERSUS COVID-19.....	33
2.3.1.	Aspectos históricos da apiterapia.....	33
2.3.2.	Própolis: Composição química e propriedades funcionais	34
2.3.3.	Ação terapêutica da própolis em diferentes condições clínicas ..	35
2.3.3.1.	Própolis versus Câncer.....	36
2.3.3.2.	Própolis versus Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2).....	36
2.3.3.3.	Própolis versus Doença renal crônica (DRC).....	37
2.3.3.4.	Própolis versus Doenças cardiovasculares.....	37
2.3.4.	Mecanismos de ação terapêutica da própolis contra o SARS-CoV-2	37
2.3.5.	Efeitos da própolis em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 .	40
3.	COLETANEA DE ARTIGOS:.....	41
3.1.	1º artigo Uso de produtos naturais como forma de tratamento complementar em indivíduos hospitalizados com covid-19: Uma revisão de escopo.....	41
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
5.	REFERÊNCIAS	78

1. APRESENTAÇÃO

Desde seu surgimento em dezembro de 2019, o vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) promoveu impactos devastadores na saúde da população mundial, sendo responsável pela infecção e óbito de milhões de indivíduos (WHO, 2021). Sua doença associada, denominada covid-19 (Doença do Coronavírus 2019) se espalhou rapidamente em diversos países, promovendo repercussões negativas em vários segmentos da sociedade, como educação, economia e política (STEPHEN; ERIC, 2020). Fatores como idade avançada, presença de comorbidades, rápida evolução de sintomas e atraso no acesso de atendimento médico, estariam associados a gravidade da doença e ao risco de mortalidade (TACCONI et al., 2019).

Devido ao surgimento de vacinas eficazes contra à forma grave da covid-19 e a mortalidade associada, é cada vez maior o número de indivíduos recuperados (KNOLL; WONODI, 2021). Entretanto, por se tratar de uma doença recente, ainda não se tem informações suficientes sobre quais os possíveis danos ocasionados em logo prazo à saúde dos indivíduos infectados (DEL RIO; COLLINS; MALANI, 2020). Pesquisas apontam que muitos dos sobreviventes à covid-19, continuam apresentando queixas clínicas persistentes semanas ou meses após a fase aguda da doença, sendo ainda desconhecido o período de duração e intensidade destes sinais/sintomas (AUGUSTIN et al., 2021; MORENO-PÉREZ et al., 2021).

A manifestação de sintomas duradouros em indivíduos que possuem histórico de infecção pelo SARS-CoV-2, suspeita ou confirmada, geralmente três meses após o início, com sintomatologia de duração mínima de dois meses e que não pode ser explicada por um diagnóstico alternativo, recebeu o nome de condição pós-covid-19 (SORIANO et al., 2022). Em razão da sua capacidade em poder afetar diferentes órgão e sistemas, sua sintomatologia varia bastante entre os indivíduos acometidos, sendo fadiga, falta de ar, fragmentação de sono, dificuldades cognitivas e sintomas subjetivos de humor os sintomas mais comuns, não estando relacionados a necessidade de hospitalização, mas a uma dificuldade de retorno a qualidade de vida anterior a doença (VANICHKACHORN et al., 2021).

Levando em consideração a ausência de uma terapia medicamentosa específica para indivíduos acometidos pelo SARS-CoV-2, uma alimentação saudável e adequada, contendo nutrientes e compostos bioativos específicos

poderia ser capaz de auxiliar no tratamento da infecção (SILVA et al., 2020). Segundo Keflie e Biesalski (2021) as substâncias bioativas presentes em alimentos, como curcumina, própolis, alho, soja e chá verde, além de algumas vitaminas (A, B, C, D e E) e minerais (zinco e selênio), podem desempenhar papéis significativos no processo de transmissão, infecção e replicação viral.

Tal fato ocorre em virtude das propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antivirais e antioxidantes de alguns alimentos e nutrientes, o que permite que a ingestão desses seja considerada como uma forma de abordagem nutricional alternativa e promissora no combate a infecção do SARS-CoV-2 (KEFLIE; BIESALSKI, 2021). Nesta perspectiva, desde o início da pandemia da COVID-19, inúmeras pesquisas científicas foram e estão sendo desenvolvidas com intuito de investigar a ação terapêutica de diferentes produtos naturais contra o novo coronavírus (ZHOU et al., 2022; SCORZA et al., 2020).

Os diversos nutrientes e compostos bioativos presentes nesses produtos são capazes de desempenharem atividades biológicas específicas em oposição ao SARS-CoV-2, através diferentes mecanismos de ação, como inibição da adesão viral às células hospedeiras e inibição de enzimas virais, além do fortalecimento do sistema imunológico do hospedeiro, com consequente redução do estresse oxidativo e resposta inflamatória (BIZZOCA et al., 2022). Atualmente, a utilização de produtos naturais contra o novo coronavírus é considerada uma terapia complementar promotora para o desenvolvimento de protocolos ou de novos fármacos eficazes no combate ao vírus, entretanto, ainda são necessários mais estudos para investigar os principais efeitos associados ao uso desses produtos e as doses recomendadas (KOSHAK et al., 2021; SILVEIRA et al., 2021).

Diante do exposto, são de grande relevância para a comunidade científica e para a população mundial, pesquisas que analisem a efetividade de diferentes produtos naturais contra a infecção ocasionada pelo SARS-CoV-2. Os resultados obtidos através de novos estudos nessa área, podem contribuir com a criação de protocolos de saúde pública, que indiquem a utilização de produtos naturais específicos como uma terapia natural, complementar, de baixo custo e com capacidade de auxiliar na melhora clínica de indivíduos diagnosticados com a covid-19 ou com a condição pós-covid-19, em um curto período de tempo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Covid-19

2.1.1. Epidemiologia e impactos da covid-19

Ao longo do tempo, a saúde da humanidade foi ameaçada pelo surgimento e agressividade de inúmeros patógenos capazes de originarem surtos e pandemias que resultaram na morbidade e mortalidade de milhões de indivíduos (CAVAILLON; OSUCHOWSKI, 2021). Atualmente, são conhecidos três tipos de coronavírus que estão associados ao desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e que possuem capacidade letal à saúde de humanos, sendo eles: O vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), o vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e o mais recente, o SAR-CoV-2 (RAOULT et al., 2020).

O surto do novo coronavírus SARS-CoV-2 teve início na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e de forma assustadora, se disseminou rapidamente por todo o mundo (GUAN et al., 2020). Conforme podemos observar na Figura 1, desde seu surgimento, o termo *Coronavirus disease 2019* vem sendo bastante pesquisado. Estima-se, globalmente, que em agosto de 2022 o número total de casos confirmados ultrapassou a marca de 579 milhões de indivíduos, com mais de 6 milhões de óbitos devido a complicações da infecção (WHO, 2022). A doença associada ao SARS-CoV-2 recebeu o nome de covid-19, e em 11 de março de 2020, foi considerada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2020).

Figura 1 - Pesquisas relacionadas ao termo *Coronavirus disease 2019*, entre os anos 2019 a 2022, conforme região mundial.



Fonte: Google trends, 2022.

Observação: Tons mais escuros indicam maior proporção em relação ao número de pesquisas realizadas sobre o termo *Coronavirus disease 2019*.

Devido a sua elevada taxa de transmissibilidade, o SARS-CoV-2 gerou uma crise de saúde pública global que refletiu em uma piora no acesso e/ou funcionamento de vários segmentos da vida, como no ramo industrial em geral, na saúde, educação, agricultura e economia (NICOLA et al., 2020). Hospitais e unidades de pronto atendimento, como urgências e emergências, atingiram sua capacidade máxima, sendo necessário a otimização da aquisição de equipamentos hospitalares, construção de hospitais provisórios, principalmente com maior capacidade de leitos de unidades de terapia intensiva (UTIS), e contratação de mais profissionais de saúde (UPPAL et al., 2020).

Mundialmente, ocorreu um rápido e inesperado crescimento de casos graves da doença, intensificando a demanda de matéria-prima para a produção de equipamentos e instrumentos de saúde, o que acarretou um colapso na cadeia de suprimentos, levando a escassez de equipamentos de proteção individual e de suportes ventilatórios mecânicos (RANNEY; GRIFFETH; JHA, 2020). Dessa maneira, apesar da rápida resposta e investimento financeiro, as estratégias de ampliação dos sistemas de saúde não foram suficientes para suprir a alta demanda de casos graves da doença, sendo necessário a utilização de critérios específicos para priorizar os indivíduos que receberiam ou não o tratamento necessário (DEPPE et al., 2021).

Com intuito de reduzir a mortalidade associada ao SARS-CoV-2, os sistemas de saúde voltaram sua atenção e prestação de serviços aos indivíduos infectados pelo vírus, sendo cancelado os atendimentos médicos classificados como não emergenciais, como consultas e exames de rotina, além de cirurgias eletivas e imunizações (LASMININGRUM et al., 2022; CHANDIR, et al., 2020; PERIN et al., 2021). Em contra partida, muitos outros indivíduos acometidos com doenças não COVID-19, acabaram tendo piora de sua condição clínica pela falta ou dificuldade de acesso aos serviços de saúde durante a pandemia (ROSENBAUM, 2020).

Por outro lado, o elevado número de indivíduos infectados e mortos associado ao distanciamento social prolongado resultou em um aumento significativo nos problemas de saúde mental, relacionados a pensamentos e sentimentos negativos, como angústia, ansiedade, estresse e suicídio (HOLMAN et al., 2020). Combinado a esse cenário, as estratégias de distanciamento social e isolamento domiciliar, podem

contribuir com a criação de ambientes propícios para o início ou exacerbação de vários tipos de violência doméstica (USHER et al., 2020). A covid-19 também promoveu aumento dos níveis de insegurança alimentar em vários lugares do mundo, principalmente, em populações mais vulneráveis e em países menos desenvolvidos (RUDIN-RUSH et al., 2022).

Decorrido o período mais catastrófico da pandemia, graças principalmente ao desenvolvimento de vacinas eficazes, o vírus SARS-CoV-2 ainda permanece circulando entre populações de vários locais do mundo, sendo propenso a sofrer mutações genéticas que resultam no surgimento de novas cepas virais, muitas vezes mais resistentes e com maior capacidade letal, além de causarem novos surtos de infecção (ALFARO et al., 2021). Diante do exposto, a pandemia da covid-19 acarretou consequências negativas em muitos contextos da vida, podendo ser considerada um acontecimento de extremo potencial traumático, principalmente, para os indivíduos que a vivenciam ou que de alguma maneira foram afetados (BRIDGLAND et al., 2021).

2.1.2. Etiologia, virologia e patogenia do SARS-CoV-2

Em dezembro de 2019, serviços de saúde localizados na cidade de Wuhan-China, notificaram a ocorrência de inúmeros casos de pneumonia de causa desconhecida (MUNSTER, 2020). Rapidamente, profissionais da Comissão Nacional de Saúde e do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças realizaram pesquisas etiológicas e epidemiológicas locais, e em pouco tempo, após a análise do sequenciamento genômico do vírus, foi possível verificar que se tratava de um novo coronavírus, o qual recebeu inicialmente o nome de 2019-nCoV (Novo Coronavírus 2019) (TAN et al., 2020). Posteriormente, devido a presença de características semelhantes entre sua sequência genômica e a do SARS-CoV, o 2019-nCoV passou a ser denominado de SARS-CoV-2 (GORBALENYA et al., 2020).

Desde seu surgimento muito se especulou a respeito de sua real origem, todavia, as evidências científicas disponíveis descartam que o novo coronavírus tenha se originado em laboratórios e apontam para uma possível origem zoonótica, relacionada ao comércio ilegal de animais selvagens, vendidos vivos no mercado atacadista de frutos do mar de *Huanan* (HOLMES et al., 2021). Entretanto, apesar de alguns genomas virais semelhantes ao SARS-CoV-2 terem sido encontrados em

os morcegos e pangolins, seu reservatório animal e hospedeiro intermediário ainda permanecem desconhecidos (LYTRAS et al., 2022).

O novo coronavírus pertence ao gênero *Betacoronavirus* e assim com os demais coronavírus que fazem parte da família *Coronaviridae* e pertencem a ordem *Nidovirales*, possui RNA (Ácido ribonucleico) de fita simples positiva, sendo um dos vírus com o maior número de genomas entre os vírus de RNA positivo (GORBALENYA et al., 2020). Os coronavírus são um grupo de heterogêneo de vírus amplamente distribuídos na natureza e que possuem capacidade de infectarem e ocasionarem problemas à saúde de humanos e animais, principalmente relacionados a problemas respiratórios, hepáticos, entéricos e neurológicos (FUNG et al., 2019).

O SARS-CoV-2 é constituído por proteínas não estruturais, proteínas estruturais e proteínas acessório especiais, que são codificadas pelo genoma viral (FUNG et al., 2019). Suas quatro proteínas estruturais são fundamentais no processo de infecção e replicação viral, sendo elas: A proteína spike (S) que está presente nos picos da superfície viral e atua no processo de ligação entre o vírus e os receptores do hospedeiro; a proteína membrana (M) que atua no processo de modelagem da membrana e ligação ao nucleocapsídeo; a proteína envelope (E) que atua na produção, liberação e patogênese viral; e por fim, a proteína nucleocapsídeo (N) que atua no processo de ligação ao RNA viral e replicação (CHEN; LIU; GUO, 2020).

Grande parte de suas proteínas não estruturais também estão envolvidas no processo de replicação viral, porém, algumas ainda permanecem com suas funções desconhecidas (CHEN; LIU; GUO, 2020). Em resumo, o processo de replicação viral inicia-se pela interação da proteína S com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2), que funciona como um de receptor de superfície celular do hospedeiro, essa interação permite com que ocorra uma mudança na conformação viral permitindo a fusão entre a membrana viral e a célula hospedeira (ZHOU et al., 2020). A ativação da proteína S do SARS-CoV-2 permite sua clivagem com a ECA-2, esse processo é realizado pelas proteases de serina transmembrana tipo II (TMPRSS 2) do hospedeiro, além disso, outros fatores do hospedeiro parecem estar relacionados a outros estágios posteriores ao englobamento viral (FUNG et al., 2019).

Após o processo de endocitose, o vírus libera seu nucleocapsídeo no citoplasma da célula infectada, iniciando o processo de tradução e replicação viral através de poliproteínas de replicase viral (BHAT; RISHI; CHADLA, 2022). Posteriormente, ocorre uma clivagem autoproteolítica resultando na formação de proteínas não estruturais, e, em seguida as proteínas estruturais e proteínas acessório especiais são codificadas, logo após ocorre o processo de montagem e os vírus maduros são então liberados para infectarem novas células do hospedeiro através das vias secretoras (FUNG et al., 2019).

Em resposta ao processo de invasão viral, nosso sistema imunológico é ativado e ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-1; IL-6 e IL-18), o fator de necrose tumoral (TNF- α) e interferons antivirais (IFN), que geram um processo de inflamação local e atraem células da imunidade inata (BHAT; RISHI; CHADLA, 2022). Posteriormente, com a ausência de resolução do quadro, células da imunidade específica são ativadas e em conjunto tentam combater o vírus e destruir as células infectadas, entretanto, o SARS-CoV-2 utiliza diversos mecanismos patogênicos capazes de prejudicar a atuação do sistema imunológico (FUNG et al., 2019).

A ausência de uma resposta imunológica efetiva contra o SARS-CoV-2 favorece a proliferação e disseminação do vírus pelo organismo infectado, resultando em um aumento da carga viral (RAOULT et al., 2020). Consequentemente, com intuito de controlar a infecção o sistema imunológico intensifica a liberação de citocinas pró-inflamatórias, gerando uma tempestade de citocinas que estão associadas a lesão tecidual, gravidade da doença e desenvolvimento da SRAG, sendo um mecanismo muitas vezes irreversível (GARCÍA, 2020).

Além disso, indivíduos diagnosticados com casos graves da doença geralmente apresentam um drástico declínio na quantidade de células que fazem parte da imunidade específica, prejudicando ainda mais sua resposta de defesa contra o vírus e contribuindo para o colapso do sistema imunológico (RAOULT et al., 2020). De maneira contrária, indivíduos com o sistema imunológico fortalecido seriam capazes de gerar uma resposta efetiva contra o SARS-CoV-2 desde o início da invasão celular, levando a destruição total da carga viral e de células infectadas, permitindo com que o organismo se recupere de forma precoce a infecção (GARCÍA, 2020).

2.1.3. Definição, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da COVID-19

Atualmente, a covid-19 é considerada um distúrbio sistêmico complexo, capaz de afetar o organismo humano de diferentes maneiras, os indivíduos infectados podem desenvolver manifestações clínicas de intensidade leve, moderada ou grave, sendo a última capaz de resultar em complicações deletérias à saúde que ameaçam a vida (ROBERTS et al. 2020). Fatores como idade avançada e presença de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes mellitus, obesidade, câncer, doenças cardiovasculares entre outras, seriam os principais fatores de risco associados a gravidade da doença e risco de mortalidade (MALIK et al., 2022).

Devido à sua capacidade de sobreviver em meio externo, o SARS-CoV-2 pode ser transmitido através da inalação ou ingestão de partículas ou aerossóis que contenham o vírus, ou ainda, por meio do contato com objetos ou superfícies contaminadas, seguido do toque no nariz, olhos ou boca (QU et al. 2020). Quando comparado ao SARS-CoV e o MERS-CoV, o novo coronavírus (SARS-CoV-2) apresenta maior poder de transmissibilidade, porém, está associado ao desenvolvimento de sintomas menos intensos e apenas uma pequena parcela dos indivíduos infectados evoluem para a forma grave da doença (RAOULT et al., 2020).

Condições pré-existentes do indivíduo, como genética e sistema imunológico efetivo também são mecanismos que influenciam a resposta do organismo humano frente ao processo infeccioso e patogênico do SARS-CoV-2 (BHAT; RISHI; CHADLA, 2022). Geralmente, período de incubação varia entre dois a quatorze dias e após esse período, alguns indivíduos podem permanecer assintomáticos ou desenvolverem sintomas em graus variados, a SRAG é o sintoma mais comum em casos graves, sendo necessária ser tratada com o auxílio da ventilação mecânica e internamento e UTIS (MALIK et al., 2022). Os sintomas em graus leves e moderados da doença ocorrem de forma inespecífica, estando a presença de febre, tosse, dispneia, mialgia ou fadiga, produção de escarro e cefaleia, entre os mais comuns (JIANG et al., 2020).

O diagnóstico clínico da doença ocorre por meio da presença de sintomas e da história de contato próximo com indivíduos infectados, sendo necessário associar com testes sorológicos ou moleculares (ASSADIASL et al., 2020). O método de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) é

considerado o padrão ouro, porém, pode sofrer influência pelo tempo de infecção e pelo método correto de extração da amostragem do hospedeiro gerando um resultado falso negativo, na suspeita de resultados errôneos deve-se repetir o teste associando a métodos adequados, sintomatologia e outros exames disponíveis (TAHAMTAN; ARDEBILI, 2020).

Passados mais de dois anos desde o surgimento do SARS-CoV-2, ainda não existe um tratamento farmacológico específico para os indivíduos infectados, geralmente, os serviços de saúde realizam o tratamento de maneira inespecífica, combatendo os sintomas e consequências clínicas negativas por meio de antibióticos, antivirais, glicocorticoides, dentre outros, além do uso de medidas de suporte, como oxigenoterapia (LI et al., 2022). Segundo Kato e colaboradores (2022) os principais medicamentos candidatos ou aprovados para o tratamento são: Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir, Remdesivir, Ivermectina, Dexametasona, Mesilato de camostat, Baricitinibe, Tocilizumabe, Mavrilimumabe, Azitromicina, Talidomida, Metilprednisolona, Pirfenidona, Cloridrato de bromexina, Bevacizumabe, Fluvoxamina e Ibudilast.

Graças ao desenvolvimento de vacinas eficazes contra o SARS-CoV-2, houve reduções consideráveis no número de óbitos e casos graves da doença, porém, em alguns lugares do mundo a vacinação evolui de forma lenta e não está disponível para toda a população, permitindo que o vírus continue circulando e podendo gerar novas variantes (WATSON et al., 2022). Além disso, com o passar do tempo as vacinas disponíveis apresentam redução da eficácia contra a infecção, desenvolvimento de sintomas e gravidade da doença, o que aumenta o risco de novas infecções, transmissibilidade e letalidade (FEIKIN et al., 2022). Diante disso, além da vacinação em massa da população, a utilização de estratégias capazes de modular o sistema imunológico poderia ser considerada uma alternativa promissora contra o vírus (BHAT; RISHI; CHADLA, 2022).

2.1.4. Condição pós-COVID-19

Concomitante com a progressão da pandemia da covid-19, houve um aumento significativo de queixas, por grande parte dos indivíduos infectados, relacionadas a presença de sintomas inespecíficos após a fase aguda da doença (MALIK et al. 2021). Devido a suas características multissistêmicas, a sintomatologia duradoura associada ao SARS-CoV-2 também pode acometer diferentes órgão e

sistemas de maneira diversificada e complexa, são inúmeros sinais e sintomas de origem física e psicológica relatados, sendo fraqueza, mal-estar geral, fadiga, declínio de concentração e dispneia os sintomas mais relatados, além da redução da qualidade de vida e função pulmonar (MICHELEN et al., 2021).

Nos últimos anos, diversas nomenclaturas e classificações foram sugeridas para reunir em uma única definição a presença de sintomas persistentes após a infecção do SARS-CoV-2, como pós-covid-19 persistente, longo covid-19 ou Covid Longa, entre outros (GREENHALGH et al., 2020; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, 2022). Nalbandian e colaboradores (2021) definiram em seu estudo como “Covid-19 pós-agudo” a presença de sintomas persistentes e/ou complicações tardias ou de longo prazo da infecção ocasionada pelo SARS-CoV-2, por um período superior há quatro semanas do início da sintomatologia, além disso, dependendo da duração dos sintomas essa classificação poderia ser dividida em “Covid-19 sintomático subagudo ou contínuo” e “síndrome crônica ou pós-covid-19”.

Recentemente, foi publicado um consenso final que unifica a presença de sintomas duradouros em adultos como “Condição pós-covid-19” a qual se manifesta em indivíduos que possuem histórico de infecção pelo SARS-CoV-2, suspeita ou confirmada, geralmente três meses após o início, com sintomatologia de duração mínima de dois meses e que não pode ser explicada por um diagnóstico alternativo (SORIANO et al., 2022). Ao contrário do que se imaginava, as manifestações que envolvem a condição pós-covid-19 não dependem da gravidade da infecção inicial ocasionada pelo SARS-CoV-2, pois também pode acometer indivíduos que permaneceram assintomáticos ou que desenvolveram apenas sintomas leves (GUARALDI et al., 2022).

Os sintomas associados à condição pós-covid-19 podem ocorrer de forma persistente desde a fase inicial da doença, ou ainda, terem um novo início após a recuperação da fase aguda da doença, além disso, também podem apresentar variações ou regredirem ao longo do tempo (SORIANO et al., 2022). Apesar do grande avanço na definição da condição pós-covid-19, muitas questões ainda permanecem desconhecidas e necessitam de mais investigações, principalmente relacionadas ao número total de participantes que fizeram parte do estudo, a ausência de testes disponíveis em vários lugares do mundo para o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 e para o de outras patologias alternativas (VILLAR et al., 2022).

Munblit e colaboradores (2022) sugerem que pesquisadores e profissionais na área clínica devam considerar as condições relacionadas a sintomas de dor, fadiga ou exaustão, sintomas pós-esforço, mudanças relacionada ao trabalho ou a ocupação e estudo, além do funcionamento, sintomas e manifestações dos sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso, e o funcionamento, sintomas e manifestações de aspectos cognitivos, físicos e de saúde mental, e por questões relacionadas a sobrevivência, na avaliação dos indivíduos adultos com a condição pós-covid-19.

É possível que mudanças associadas a carga viral durante a fase de infecção da doença e condições imunológicas estejam envolvidas nas diferentes formas de apresentação e fases clínicas da covid-19 (BAIG, 2020). De fato, a covid-19 permanece sendo um grande desafio de saúde pública mundial, apesar dos inúmeros avanços realizados na ciência, vivemos um momento em que suas consequências sistêmicas permanecem indeterminadas, sendo necessário a realização de mais pesquisas a respeito da sua heterogeneidade e acompanhamento multidisciplinar dos indivíduos afetados (NALBANDIAN et al., 2021).

2.2. PRODUTOS NATURAIS

2.2.1. Definição e contexto histórico

São denominados de produtos naturais uma extensa lista de produtos, substâncias ou compostos químicos produzidos por um ser vivo, podendo ter origem vegetal ou animal, tais produtos, como o próprio nome diz, são encontrados na natureza e geralmente são capazes de desempenharem inúmeras atividades biológicas (AHN, 2017). Sendo muitos deles utilizados como ponto de partida para o desenvolvimento de diversos fármacos, drogas botânicas ou fitoterápicos, que desempenham atividades benéficas ao organismo humano e são utilizados em diferentes terapias medicamentosas e/ou nutricionais (BOUYAHYA et al., 2021; AHN, 2017).

Há milhares de anos atrás, na época a. C. (antes de Cristo), diferentes civilizações antigas, como romanos, gregos e egípcios utilizavam de maneira empírica diferentes produtos naturais para fins medicinais (WEIS et al., 2022). Desde a antiguidade, povos curandeiros utilizavam diferentes plantas medicinais como forma de tratamento inicial contra diversas patologias, traumas e lesões, tal prática baseava-se em crenças e tradições locais, sendo muitos desses produtos

utilizados em sua forma *in natura* ou minimamente processada, como no caso do uso das folhas da *Wedelia trilobata* para, que era utilizada para o tratamento de leões na pele (SHEDOEVA et al., 2019).

Com o passar dos anos, a prática da utilização de produtos naturais foi se intensificando e aprimorando-se, inúmeras pesquisas científicas foram realizadas ao longo do tempo, as quais comprovaram ou não o potencial terapêutico desses produtos frente diferentes patologias e situações clínicas, sendo grande parte dos fármacos existentes oriundos de produtos naturais ou de alguns de seus metabólitos secundários (BOY et al., 2018).

Devido ao elevado número de produtos naturais disponíveis em todo o mundo, e a suas imensuráveis propriedades funcionais, milhares de pesquisas científicas permanecem sendo desenvolvidas todos os anos, com intuito de analisar a utilização desses produtos para fins medicinais (WANG, 2022). Tais pesquisas, além de analisarem a composição química de cada produto natural, também investigam as propriedades biológicas de seus componentes, seja de maneira individual ou em associação a outros compostos biológicos ou químicos, além de identificarem as posologias e formas farmacêuticas mais indicadas e que seriam capazes de gerarem efeitos fisiológicos (AHN, 2017).

De maneira geral, os compostos químicos e/ou funcionais dos produtos naturais podem ser removidos através de diferentes técnicas de extração, que podem ter como finalidade o seu isolamento ou associação a outro composto, ou ainda a potencialização de seu efeito, para fins específicos (BOY et al., 2018). Além disso, os produtos naturais também podem ser utilizados como análogos de produtos sintéticos ou podem ter sua composição química modificada resultando em um novo fármaco utilizado para fins especiais (BOUYAHYA et al., 2021).

A análise inicial dos produtos naturais para investigar suas propriedades biológicas frente a diversas patologias, parte de diferentes conceitos, como o princípio de compatibilidade, mecanismo de ação, além de semelhança e comparação de sua composição química com a de algum fármaco utilizado para o tratamento da patologia em questão (WANG, 2022). Em resumo, a natureza é formada por inúmeros produtos naturais que possuem propriedades biológicas imensuráveis, os quais são considerados o ponto de partida para o desenvolvimento de diferentes produtos e medicamentos que contribuem para a saúde dos

indivíduos, sendo um tema constante e crescente de pesquisas científicas (BOY et al., 2018).

2.2.2. Utilização de nutrientes e compostos bioativos como uma terapia complementar contra o SARS-CoV-2

Ao passo em que a pandemia da covid-19 progrediu mundialmente, inúmeras pesquisas estão sendo realizadas com intuito de investigar os fatores associados a heterogeneidade de suas manifestações clínicas, as características genéticas e imunológicas dos indivíduos infectados parecem ser capazes de influenciarem o curso da infecção (BHAT; RISHI; CHADLA, 2022). Tal fato, em conjunto com a ausência de uma terapia farmacológica específica contra o vírus, impulsionou as análises a respeito do possível papel protetor dos nutrientes e compostos bioativos contra a doença (BIZZOCA et al., 2022). Dado que uma alimentação saudável e adequada é capaz de desempenhar diversas propriedades essenciais que auxiliam no funcionamento adequado do sistema imunológico (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020).

O uso dos alimentos e produtos naturais como uma terapia complementar ao tratamento tradicional contra diversas doenças é uma prática reconhecida e utilizada há muito tempo em vários lugares do mundo, sendo reconhecida como um dos pilares da medicina complementar e alternativa (LUO et al., 2020). Nos últimos anos houve uma intensificação dessa prática pela população mundial, uma pesquisa realizada com indivíduos adultos residentes no México, demonstrou que aproximadamente 35% dos entrevistados realizavam automedicação com a utilização de medicina alopática ou complementar, visando a prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2, sendo a vitamina C, limão, gengibre e chá verde os produtos mais utilizados (RUIZ-PADILLA et al., 2021).

De fato, a ingestão de diversos nutrientes e compostos bioativos em quantidades recomendadas proporcionam o fortalecimento do sistema imunológico, protegendo o organismo contra infecções virais (CALDER et al., 2020). Em especial, os alimentos e produtos naturais são capazes de desenvolverem diversos mecanismos de ação contra o SARS-CoV-2, como o bloqueio da entrada viral no organismo humano por meio da modificação da proteína viral ou pela inibição da ECA-2, além de apresentarem propriedades capazes de inibir a multiplicação

viral, atuam também como potentes antivirais e antioxidantes (BIZZOCA et al., 2022).

Dentre os produtos naturais mais utilizados mundialmente como alternativas terapêuticas contra a covid-19, destacam-se os produtos apícolas, os quais possuem diversas propriedades fitoterápicas capazes de auxiliarem na proteção e combate, além de poderem reduzir os efeitos gerados pela infecção do SARS-CoV-2 (AL NAGGAR et al., 2021). Diante do exposto, muitos nutrientes, compostos bioativos e produtos naturais apresentam diferentes mecanismos de atuação com capacidade de fortalecer o sistema imunológico dos indivíduos, podendo ser considerados alternativas adjuvantes promissoras no contra a pandemia da covid-19 (XIAN et al., 2020).

2.2.3. Diferentes produtos naturais com potenciais efeitos biológicos contra o SARS-CoV-2

2.2.3.1. Quercetina

A quercetina é um flavonoide encontrado em diversos produtos naturais, como frutas e vegetais, que possui inúmeras propriedades funcionais, como ação anti-inflamatória, antiviral, imunomoduladora, anticoagulante, entre outras. Acredita-se que a quercetina seja um composto capaz de auxiliar no tratamento de doenças associadas ao SARS-CoV-2 (MANJUNATH; THIMMULAPPA, 2021).

Os principais mecanismos envolvidos seriam através da proteção contra a infecção por SARS-CoV-2, impedindo a entrada do vírus em células hospedeiras, modificando a proteína de pico viral ou a ECA-2, reprimindo a replicação dentro das células inibindo a protease 3CL^{pro} ou ativando o fator nuclear derivado de *eritróide 2-like 2*. Além disso, pode proteger contra o desenvolvimento de SRAG pela diminuição da tempestade de citocinas inflamatórias induzida por sinais pró-inflamatórios; e por fim, pode gerar uma redução de eventos trombóticos, por meio da inibição da proteína dissulfeto isomerase (MANJUNATH; THIMMULAPPA, 2021).

2.2.3.2. Limoneno

O limoneno é um terpeno encontrado em diferentes produtos naturais, como frutas cítricas e plantas comestíveis, sendo um composto utilizado pela indústria para a formulação diferentes produtos. Suas propriedades anti-inflamatórias, antivirais, imunomoduladoras, dentre outras, fazem com que ele seja considerado

uma substância capaz de desempenhar diversas propriedades promissoras no fortalecimento do sistema imunológico e contra o SARS-CoV-2 (MEERAN et al., 2021).

2.2.3.3. Curcumina

A curcumina é o metabolito secundário mais abundante da cúrcuma, a qual possui diversas atividades biológicas, como ação antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana e imunomoduladora, sendo considerado um potente agente antiviral contra diferentes vírus envelopados, incluindo o SARS-CoV-2. Sugere-se que a curcumina exerce sua atividade antiviral por meio de vários mecanismos, como por meio de sua interação direta com proteínas de membrana viral, ruptura do envelope viral, inibição de proteases virais, e induzindo respostas antivirais do hospedeiro. Além disso, através de seus mecanismos imunomoduladores a curcumina pode proteger os indivíduos contra a evolução para quadros graves de pneumonia e de SRAG, sendo considerado um composto bioativo seguro e bem tolerado em seres humanos, capaz de auxiliar no enfrentamento da covid-19 (THIMMULAPPA et al., 2021).

2.2.3.4. Gengibre

O gengibre é um produto de origem vegetal, composto por diversas substâncias funcionais que são responsáveis por suas inúmeras ações terapêuticas, como atividade anti-inflamatória, antioxidante, imunomoduladora, antimicrobiana, antifúngica, anticancerígena, dentre outras. Sugere-se que o gengibre possa ser considerado um produto com grande potencial, capaz de auxiliar no enfrentamento do SARS-CoV-2, principalmente, através de efeitos diretos e indiretos de suas substâncias bioativas e metabolitos secundários no ciclo viral (JAFARZADEH; JAFARZADEH; NEMAT, 2021).

2.2.3.5. Chá verde

O chá verde é uma bebida cafeinada não alcoólica rica em inúmeros nutrientes e compostos bioativos, como flavonoides, proantocianinas, ácidos fenólicos, alcaloides e catequinas, sendo a epigallocatequina-3-o-galato (EGCG) sua catequina principal, o chá verde é obtido a partir do processo de infusão das folhas da *Camellia sinensis*. Sugere-se que a EGCG seja capaz de atuar por meio de

diferentes mecanismos de ação na profilaxia e no tratamento contra o SARS-CoV-2, como através da prevenção da infecção e transmissão, inibição da entrada viral em células hospedeiras, inibição da atividade de proteases virais, além de proteger o organismo humano da evolução para a SRAG, complicações trombóticas e tromboembólicas e fibrose pulmonar, dentre outras (DINDA; DINDA; DINDA, 2023).

2.2.4. Toxicidade e efeitos colaterais

Apesar de inúmeros produtos naturais desempenharem várias propriedades biológicas benéficas à saúde, existe uma grande parte desses produtos que possuem substâncias em sua composição que causam diversos malefícios à saúde, podendo ocasionar desde prejuízos leves ao organismo humano, até situações clínicas graves, que podem evoluir para o óbito (ALOTAIBI et al., 2021). Sendo muitas dessas substâncias classificadas como potencialmente tóxicas, mutagênicas, carcinogênicas e/ou teratogênicas (BOUYAHYA et al., 2021).

A toxicidade e os efeitos colaterais associados aos produtos naturais dependem das características da substância maléfica, além disso, podem ocorrer de maneira aguda, subaguda ou crônica, serem dependente ou independente da dose administrada, e variarem conforme o tempo e/ou tipo de exposição (ALOTAIBI et al., 2021). É o caso da “*Oleander*” e da “*Datura*” que são duas plantas comumente cultivadas e encontradas na Índia, utilizadas na medicina tradicional indiana ou na medicina moderna, mas que dependendo da parte da planta utilizada e da dose administrada podem ocasionar diferentes condições clínicas prejudiciais à saúde, as quais são muitas vezes irreversíveis e fatais (PILLAY; SASIDHARAN, 2019).

Com o avanço da pandemia da covid-19, indivíduos de diferentes partes do mundo aumentaram a procura por produtos naturais. Uma pesquisa realizada na Arábia Saudita, demonstrou que a maioria dos entrevistados relataram que passaram a utilizar ervas e produtos naturais durante a covid-19, com intuito de fortalecer o sistema imunológico, mas não como forma de proteção contra a infecção do SARS-CoV-2, entretanto, cerca de 16% relataram a presença de manifestações de efeitos colaterais, como diarreia, dor abdominal e dor de garganta, além disso, os participantes relataram que as recomendações sobre o uso de ervas e produtos naturais foram baseadas em postagens da internet, tradições familiares e conselhos de amigos (ALOTIBY; AL-HARBI, 2021).

Entretanto, a utilização desenfreada e sem recomendações médicas ou de outro profissional de saúde pode colocar em risco a saúde dos indivíduos, ocasionando danos em curto ou longo prazo a saúde dos mesmos (ALOTAIBI et al., 2021; PILLAY; SASIDHARAN, 2019). Diante disso, para que um produto natural seja utilizado para fins especiais, é necessário desenvolvimento de inúmeras pesquisas científicas que investiguem e comprovem a eficácia desses produtos, além disso, devem ser identificados todos os seus componentes químicos, funções no organismo, possíveis efeitos colaterais, toxicidade, forma farmacêutica, substâncias administradas em associação ou como forma de veículo, e a posologia recomendada (ANTONIO et al., 2021).

2.3. PRÓPOLIS VERSUS COVID-19

2.3.1. Aspectos históricos da apiterapia

Ao olharmos para trás, somos capazes de analisarmos os diferentes contextos que norteiam os relatos históricos sobre a utilização de produtos naturais como um método alternativo de proteção, promoção e recuperação da saúde humana (WEIS et al., 2022; ANJUM et al., 2019; ROJCZYK et al., 2020). A apiterapia é um método da medicina complementar alternativa, baseado na utilização de produtos naturais produzidos por abelhas, como mel, própolis, cera, pólen, geleia real, entre outros, para prevenir ou tratar diferentes doenças (OLAS, 2022). Sua origem ocorreu há milhares de anos, onde de maneira empírica civilizações antigas de diversos lugares do mundo, como romanos, gregos e egípcios, deram início a sua utilização para fins medicinais (WEIS et al., 2022).

Na época antes de Cristo, o médico grego Hipócrates, considerado o pai da medicina e um dos pioneiros do uso dos produtos apícolas, utilizava a própolis para tratar lesões gástricas e feridas na pele (BERRETTA et al., 2020). Naquela época, Hipócrates já reconhecia os benefícios atribuídos aos alimentos e produtos naturais, e enfatizou seu conhecimento em sua frase “Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio” a qual ainda permanece muito utilizada nos tempos atuais (ATTIA et al., 2022). Ainda na antiguidade, os egípcios antigos utilizavam o produto como um método de preservação que visava retardar a decomposição de cadáveres e como um método de cicatrização de feridas (ANJUM et al., 2019).

Com o passar dos anos, diversos países do mundo permanecem utilizando a apiterapia como um método alternativo de medicina complementar, capaz de auxiliar no tratamento de diversas doenças, como câncer, doenças infecciosas, diabetes mellitus, entre outras (BERRETTA et al., 2020). Atualmente, existem duas subcategorias de apiterapia, a primeira diz respeito a apiterapia holística que defende a ideia que todas as doenças podem ser curadas com os produtos apícolas, em conjunto com outros métodos da medicina complementar alternativa; a segunda subcategoria é conhecida como apiterapia científica a qual leva em consideração os resultados de pesquisas científicas para sua indicação de uso (MÜNSTEDT; MÄNNLE, 2020).

Devido aos avanços da ciência, inúmeros ensaios clínicos realizados em humanos e animais, comprovaram a efetividade desses produtos, os quais são considerados métodos adjuntos ao tratamento convencional com efetividade comprovada, sendo uma prática bastante aceita por muitos indivíduos (DILOKTHORNSAKUL et al., 2022). As características benéficas atribuídas aos produtos apícolas ocorrem graças a presença de diversos nutrientes e compostos bioativos em sua composição, os quais possuem mecanismos funcionais capazes de fortalecer o organismo humano e proteger contra diferentes patógenos (OLAS, 2022).

2.3.2. Própolis: Composição química e propriedades funcionais

A própolis é definida como uma substância natural, produzida por abelhas a partir da mistura de suas secreções salivares com diferentes resinas e exsudatos vegetais, sua denominação tem origem grega e deriva das palavras *pro* que significa 'defender' e *polis* que significa 'cidade', algo que enfatiza seu papel na proteção da colmeia (ANJUM et al., 2019). A própolis possui capacidade impermeabilizante, sendo utilizada pelas abelhas para construir e proteger suas colmeias contra a ação de agentes invasores, seu uso permite que as abelhas consigam manter a integralidade e temperatura local (REDHONO et al., 2022).

Suas propriedades funcionais são reconhecidas e apreciadas há milhares de anos, civilizações antigas a usavam de diferentes formas, como para o tratamento de lesões e queimaduras complexas, tuberculose, inflamação pulmonar e desnutrição e enxaguante bucal (ROJCZYK et al., 2020). Nos dias atuais, à própolis é utilizada com diversas finalidades, sendo seus compostos bioativos extraídos e

adicionados em diferentes produtos e formulações com propriedades medicinais, como cremes, extratos, enxaguantes bucais e suplementos alimentares (ANJUM et al., 2019). A composição química e a propriedade funcional desses produtos variam conforme o método de extração utilizado, dependendo da técnica empregada os compostos bioativos adicionados a esses produtos podem ter suas propriedades biológicas intensificadas ou reduzidas (ZHANG et al., 2020).

Todos os fatores envolvidos durante o processo de produção da própolis pelas as abelhas, como a diversidade da flora local, localização geográfica, período de coleta pelos apicultores e a genética das abelhas, exercem influência direta sobre suas propriedades biológicas, composição química e características físicas (CAMPOCCIA et al., 2021). Além disso, tais fatores em associação com os solutos e procedimentos de extração utilizados, são os responsáveis pela coloração dos produtos derivados da própolis, como o extrato de própolis verde, vermelho, amarelo e marrom (MÜNSTEDT; MÄNNLE, 2020; ROJCZYK et al., 2020).

Em geral, a própolis é constituída por diversos tipos de compostos que a permitem desenvolver um amplo espectro de potenciais farmacológicos, incluindo propriedades antimicrobianas, antifúngicas, antiprotozoárias, hepatoprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias, antivirais, anticancerígenas e antitumorais (ANJUM et al., 2019). Sendo, principalmente, formada por resinas, cera, óleos essenciais, compostos fenólicos, flavonoides, pólen, e vitaminas e minerais (ZHANG et al., 2020).

No momento, existem inúmeras recomendações do uso da própolis para diferentes finalidades, como cicatrização de feridas, tratamento de queimaduras, psoríase, prurido anal doenças reumáticas, dentre outras (ROJCZYK et al., 2020). Entretanto, devido ao seu elevado potencial terapêutico à própolis também pode ser capaz um produto medicinal alternativo com capacidade de auxiliar também a resposta clínica do indivíduo contra diversos tipos de vírus, incluindo o vírus SARS-CoV-2 (WEIS et al., 2022). Tal fato, corroborou para que várias pesquisas fossem realizadas desde o início da atual pandemia, com intuito de investigarem sua efetividade contra o vírus (SCORZA et al., 2020).

2.3.3. Ação terapêutica da própolis em diferentes condições clínicas

Como mencionado anteriormente, a própolis é um composto natural complexo, capaz de desempenhar inúmeros efeitos benéficos ao organismo humano

em diferentes condições clínicas, como doenças crônicas não transmissíveis e doenças virais. Dado a existência da correlação entre a presença de comorbidades e a gravidade associada à covid-19, e o possível papel protetor da própolis frente a essas diferentes patologias, abaixo encontra-se um breve levantamento de análises científicas disponíveis sobre a efetividade da própolis em alguns tipos de doenças crônicas não transmissíveis.

2.3.3.1. Própolis versus Câncer

O câncer é considerado um problema de saúde pública mundial, sendo responsável por uma das maiores taxas de óbitos todos os anos. Atualmente, existem muitos métodos de terapia complementar alternativa capazes de auxiliarem o tratamento dos indivíduos infectados, estudos apontam que os produtos apícolas, em especial o mel, própolis e o veneno de abelha, apresentam diversos mecanismos de ação capazes de resultar na melhora clínica de alguns aspectos dos indivíduos oncológicos, principalmente, relacionados ao fortalecimento do sistema imunológico (MÜNSTEDT; MÄNNLE, 2020). Além disso, graças a suas inúmeras propriedades funcionais, os produtos apícolas, incluindo a própolis, são capazes de gerar efeito citotóxico contra diferentes linhagens de células oncológicas, podendo ser considerados produtos com atividade anticancerígena promissores (ARUNG et al., 2021).

2.3.3.2. Própolis versus Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2)

O DM 2 caracteriza-se por alterações no metabolismo glicídico, ocasionados pela redução da produção de insulina ou pela perda total ou parcial de sua ação, ou ambos, que estão associados a quadros constantes de hiperglicemias que são capazes de gerar inúmeras complicações macro e microvasculares, sendo os principais fatores de risco o excesso de tecido adiposo e a má alimentação (ELISSA; ELSHERBINY; MAGMOMAH, 2015).

Pesquisas apontam que alguns compostos bioativos presentes em algumas ervas e produtos naturais são capazes de auxiliar no tratamento dos indivíduos acometidos com a doença, sendo a própolis e a cúrcuma os produtos naturais que apresentam maior potencial terapêutico promissor (YUSUF et al., 2022). A própolis seria capaz de reduzir o estresse oxidativo, elevar os níveis de adiponectina, e consequentemente, reduzir a resistência à insulina (ELISSA; ELSHERBINY;

MAGMOMAH, 2015). Além de disso, o consumo regular de produtos que contenham própolis está associado a melhora no controle glicêmico e nos níveis lipídicos de indivíduos diagnosticados com a DM 2 (SAMADI et al., 2017).

2.3.3.3. Própolis versus Doença renal crônica (DRC)

A DRC é caracterizada pela lesão renal aguda ou crônica, associada a perda progressiva e irreversível de função, sua etiologia está associada a várias causas e seu tratamento envolve o suporte de terapia medicamentosa, nutricional e substitutiva da função renal ou o transplante renal. A utilização do extrato de própolis verde brasileira esteve associada a redução de proteinúria de pacientes com DRC de qualquer etiologia em grau moderado de lesão, além de reduzir a excreção urinária da proteína quimioatraente de monócitos urinários – 1, que é considerada um marcador de inflamação (SILVEIRA et al., 2019).

2.3.3.4. Própolis versus Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são responsáveis por milhares de óbitos todos os anos sua epidemiologia ocorre de maneira complexa e envolve fatores externos e internos do indivíduo (NETO et al., 2022). Nos últimos anos, pesquisas apontam que alguns dos compostos encontrados nos produtos apícolas são capazes de causar impactos cardioprotetores, como os flavonoides presentes na própolis que estão associados a prevenção da agregação plaquetária, da hipertrofia cardíaca patológica e da insuficiência cardíaca, além de inibirem a hiperplasia neointimal e a estenose da carótida, reduzirem o estresse oxidativo, e inibem a apoptose de células miocárdicas na insuficiência crônica (OLAS, 2022).

A utilização do extrato hidroalcolólico da própolis brasileira pode ser capaz de proporcionar a melhora da lesão miocárdica após a ocorrência de um infarto agudo de miocárdio (NETO et al., 2022). Entretanto, muitos desses estudos são realizados em animais, sendo necessário a realização de mais estudos com modelos humanos para analisar a ocorrência desses efeitos e definir uma dose terapêutica (OLAS, 2022).

2.3.4. Mecanismos de ação terapêutica da própolis contra o SARS-CoV-2

Recentemente, muito se tem discutido acerca das propriedades antivirais dos compostos presentes nos diferentes tipos própolis e aqueles que poderiam ser

considerados opções promissoras de terapia medicamentosa alternativa no combate a infecção do SARS-CoV-2 (BACHEVSKI et al., 2020). Alguns dos flavonoides presentes no extrato de própolis da Anatólia, em maior potencialidade a rutina, possuem elevado poder de ligação e inibição da ECA-2, essa propriedade gera um mecanismo de competição entre os flavonoides e o SARS-CoV-2 pelo mesmo sítio de ligação presente na ECA-2, favorecendo a inatividade celular e o retardo ou bloqueio total da entrada do vírus na célula (GULER et al., 2021).

Alguns dos componentes presentes na própolis da *Sulawesi*, como a gliasperina A, brousoflavonol F, sulabiroínas A, (2S)-5,7-dihidroxi-4'-metoxi-8-prenilflavanona e a isorhamnetina, também são capazes de proteger as células humanas contra a invasão do SARS-CoV-2, pelo mesmo mecanismo de competição, pois esses componentes também possuem alto potencial de ligação com a ECA-2 (KHAYRANI et al., 2021). De maneira oposta, extrato hidroalcolico de própolis do tipo álamo eurasiático não foi capaz de impedir a entrada do vírus na célula, mas pôde evitar com que ocorresse a replicação viral em células afetadas, evitando assim a ocorrência de novos processos infecciosos, além de proteger as células do indivíduo infectado contra o efeito citopático viral (SBERNA, et al., 2022).

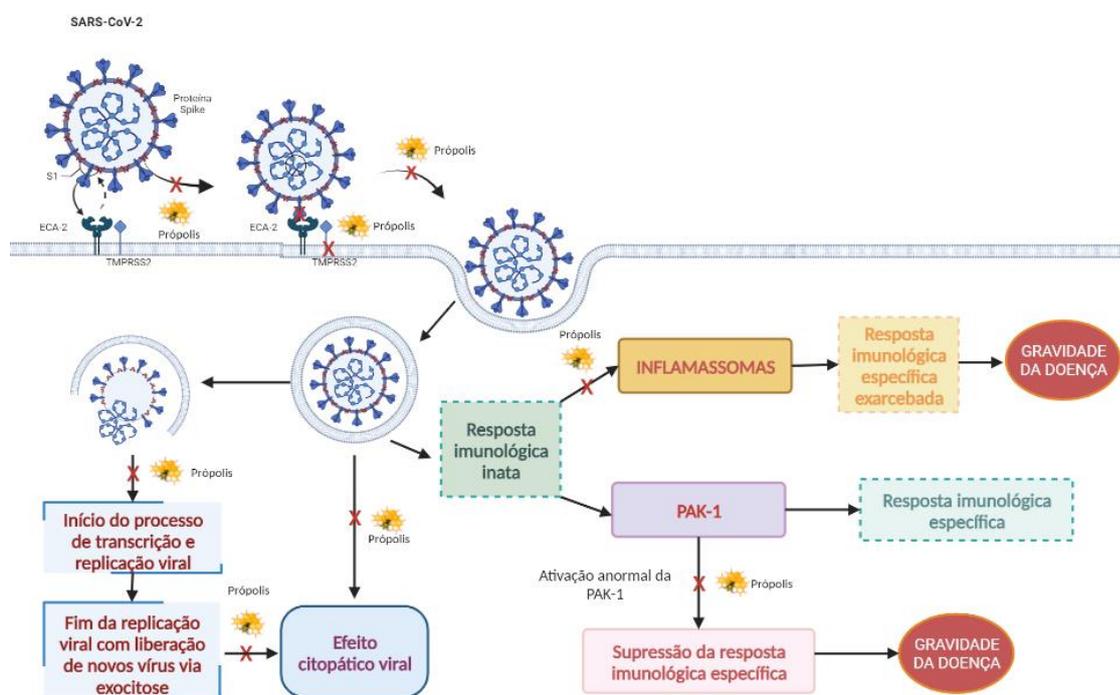
A própolis também apresenta compostos que apresentam capacidade de ligação a protease principal do SARS-CoV-2 (3CLpro), como o brousoflavonol F, gliasperina A e sulabiroínas A, que impedem que essa enzima exerça sua função e conseqüentemente, geram um bloqueio na fase de replicação viral (SAHLAN et al., 2021). Refaat e colaboradores (2021) apontaram que alguns dos componentes presentes na própolis egípcia também apresentam atividade antiviral, por meio de sua elevada afinidade de ligação com a 3CLpro e com a subunidade S1 da proteína S do SARS-CoV-2, em comparação com os fármacos avigan, hidroxicloroquina e remdesivir, além disso, formulações lipossômicas otimizadas da própolis potencializam o mecanismo antiviral do produto.

Segundo Maruta e He (2020) a própolis pode auxiliar a resposta imunológica dos indivíduos infectados pela COVID-19 através do bloqueio da quinase 1 ativada por RAC/CDC42 (PAK-1), atuando com um produto terapêutico alternativo promissor contra a doença. Uma vez que a PAK1 é a principal enzima patogênica envolvida nos processos infecciosos virais gerais, sua ativação anormal favorece o surgimento de diversas doenças e gera uma supressão do sistema imunológico mediado pelas células B e células T (HUYNH et al., 2017).

O kaempferol, outro tipo de flavonoide presente na própolis, pode ser outro componente de grande importância contra a covid-19, pois apresenta propriedades capazes de inibir a atividade da TMPRSS2 (DA et al., 2019). Tal mecanismo de inibição bloqueia a entrada do SARS-CoV-2 nas células, uma vez que o vírus utiliza essa protease para iniciar o processo de ativação da proteína S (HOFFMANN et al., 2020).

Além disso, foi visto que como resposta ao processo infeccioso provocado pelo SARS-CoV-2, o organismo pode ativar inflamassomas que estão envolvidos com uma resposta inflamatória exacerbada e gravidade da doença (RODRIGUES et al., 2021). Entretanto, devido a suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, o extrato de própolis é capaz de inibir a esse processo de ativação do inflamassoma, auxiliando na regulação da resposta imunológica local e sistêmica do indivíduo frente ao processo de inflamação (HORI et al., 2013). Na Figura 2 podemos observar os principais mecanismos de ação da própolis contra o SARS-CoV-2.

Figura 2 - Principais mecanismos de ação da própolis contra o SARS-CoV-2.



Legenda: S1 = Subunidade S1 da proteína Spike presente no SARS-CoV-2; ECA-2 = Enzima conversora de angiotensina 2; TMPSS2 = Serina transmembrana tipo II; PAK-1 = Quinase 1 ativada por RAC/CDC42.

Fonte: Autora, 2023.

2.3.5. Efeitos da própolis em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2

Devido a suas inúmeras propriedades biológicas, mencionadas anteriormente, é cada vez maior o número de pesquisas que analisam o impacto da própolis como uma alternativa de terapia complementar ao tratamento contra a covid-19 (SCORZA et al., 2020). Silveira e colaboradores (2021), desenvolveram um ensaio clínico randomizado com indivíduos adultos hospitalizados devido a infecção pelo SARS-CoV-2, utilizando a administração de um extrato de própolis verde brasileiro padronizado, como uma terapia adjuvante ao tratamento da doença, e observaram que sua utilização foi capaz de reduzir o tempo de internamento hospitalar e a taxa de lesão renal aguda, além de mostrar-se como uma alternativa segura, uma vez que não foi necessário interromper a pesquisa com nenhum indivíduo em relação ao surgimento de efeitos adversos.

Em nível de atenção básica, foi realizado uma pesquisa com indivíduos diagnosticados com covid-19, a qual apontou que a utilização de 30 gotas de extrato de própolis, duas vezes ao dia, diluído em 20 ml (Mililitro) de água e/ou suco, é capaz de reduzir a intensidade de sintomas atribuídos ao processo infeccioso, como tosse seca, febre, cansaço, dores de cabeça, anosmia e ageusia, tal efeito foi notado após três dias de uso da própolis (MATOSO; MATOSO, 2021).

No Irã, Kosari et al. (2021), verificaram o efeito da utilização de um xarope contendo própolis e um extrato metanólico de *Hyoscyamus niger L.*, sobre os sintomas clínicos de indivíduos com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2, os autores concluíram que o xarope, administrado três vezes ao dia durante seis dias, foi capaz de reduzir alguns sintomas, como tosse seca, falta de ar, dor de garganta, dor no peito, febre, tontura, dor de cabeça, dor abdominal e diarreia.

Segundo Dilokthornsakul e colaboradores (2022) a própolis e o mel desempenham diferentes mecanismos capazes de melhorar a sintomatologia associada a covid-19, além de reduzir o tempo de eliminação do vírus, demonstrando efeitos potenciais contra o SARS-CoV-2, enquanto opções de tratamento adjuvantes, entretanto, ainda não se sabe qual a dose e formas farmacêuticas seriam apropriadas. Diante do exposto, são necessários a realização de pesquisas que apontem de maneira sistemática o efeito da suplementação de própolis em indivíduos com covid-19 ou com a condição pós-covid-19, visando esclarecer seu impacto e estabelecer uma dose de administração segura e efetiva.

3. COLETANEA DE ARTIGOS:

3.1. 1º ARTIGO

MELO, KDS; NASCIMENTO, TGD; ASSUNÇÃO, ML; FREITAS, JDD; FILHO, ADDO; NEVES, SJF. Uso de produtos naturais como forma de tratamento complementar em indivíduos hospitalizados com COVID-19: Uma revisão de escopo. Revista que será submetido: *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*; QUALIS DA REVISTA B1.

PÁGINA DE TÍTULO

USO DE PRODUTOS NATURAIS COMO FORMA DE TRATAMENTO COMPLEMENTAR EM INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS COM COVID-19: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Título em execução

Uso de produtos naturais na COVID-19: Uma revisão de escopo.

Autores e afiliações

Katiene da Silva Melo^a; Ticiano Gomes do Nascimento^{a,b*}; Monica Lopes Assunção^a; Johnnatan Duarte de Freitas^c, Alfredo Dias de Oliveira Filho^d; Sabrina Joany Felizardo Neves^b.

a – Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil, b – Instituto de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil, c – Departamento de Química, Instituto Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil, d – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

*Autor correspondente

Nome abreviado: Ticiano G. Nascimento.

Endereço institucional: Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) – Avenida Lourival Melo Mota, sem número – Bairro: Tabuleiro do Martins; CEP: 57072-970; Cidade: Maceió; Estado: Alagoas; País: Brasil.

E-mail: ticiano@icf.ufal.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3856-8764>.

Resumo

Nos últimos anos, o uso de diferentes produtos naturais foi proposto como uma forma de tratamento contra a COVID-19. Entretanto, apesar das recentes pesquisas na área, faltam evidências quanto a quais produtos naturais poderiam ser utilizados no contexto da doença. Diante desse cenário, a presente revisão de escopo apresenta um mapeamento quanto as evidências científicas disponíveis sobre o uso de produtos naturais como terapia complementar na COVID-19, com

intuito de identificar quais produtos naturais foram testados e seus efeitos quanto a redução do tempo de hospitalização em indivíduos diagnosticados com a doença. De maneira geral, os estudos analisados utilizaram diferentes produtos naturais como forma de tratamento alternativo e complementar contra a COVID-19, tais produtos foram utilizados de maneira isolada ou combinada e corresponderam a diferentes vitaminas, minerais, compostos bioativos, produtos apícolas, plantas medicinais, além do padrão de dieta persa e formulações de ervas, baseadas na prática da medicina tradicional. Sete publicações apresentaram resultados positivos e com significância estatística quanto a redução do tempo de hospitalização após o uso de *olea europaea sevellano*, ampolas de vitaminas (A, B, C, D e E), vitamina D isolada, três distintas formulações de ervas e plantas medicinais e a própolis verde brasileiro. Porém, apesar das evidências científicas disponíveis, ainda são necessárias a realização de análises mais robustas que favoreçam a criação de protocolos de intervenção, assegurando e orientando os profissionais de saúde quanto a recomendação, prescrição e utilização desses produtos.

Palavras-chaves

Produtos biológicos. Terapias complementares. Covid-19. Evolução clínica.

Abreviaturas:

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil

COVID-19 – Doença do Coronavírus 2019

ECR – Ensaio clínico randomizado

JBI – *Joanna Briggs Institute*

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MeSH – *Medical Subject Headings*

PCC – População, conceito, contexto

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PICS – Práticas integrativas e complementares em saúde

RAYYAN – *Intelligent Systematic Review*

RT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

SARS-CoV-2 – Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

UFAL – Universidade Federal de Alagoas

UI – Unidades internacionais

UTI's – Unidades de Terapia Intensiva

INTRODUÇÃO

Desde muito tempo, diferentes povos e civilizações antigas utilizam os produtos naturais como forma de tratamento para diversas doenças, como é o caso dos primeiros egípcios que utilizavam a própolis para curar feridas e preservar cadáveres (Anjum *et al.*, 2019). Na atualidade, o uso de alimentos e os produtos naturais para fins medicinais é reconhecida como um dos pilares da medicina tradicional e alternativa, sendo uma prática bastante reconhecida e utilizada, principalmente em países do oriente, e que vem se expandindo para outros lugares do mundo (Xiong *et al.*, 2022).

No Brasil, o uso de produtos naturais para fins medicinais contempla o rol das práticas integrativas e complementares em saúde (PICS), as quais foram institucionalizadas por meio de uma política própria e são utilizadas como forma de tratamento alternativo no âmbito do sistema único de saúde do país (Brasil, 2006). Sendo classificados como produtos naturais uma extensa lista de produtos, substâncias ou compostos químicos produzidos por um ser vivo, podendo ter origem vegetal ou animal, tais produtos, como o próprio nome diz, são encontrados na natureza e geralmente são capazes de desempenharem inúmeras atividades biológicas (Ahn, 2017).

Fatores como a composição química e as propriedades funcionais desses produtos estão associados à sua utilização em ampla escala, sendo muitos desses produtos utilizados pela indústria farmacêutica para a produção de diversos medicamentos (Boy *et al.*, 2018). Além disso, outros fatores como os saberes e as crenças populares associados aos benefícios da utilização de diferentes produtos naturais contribuem com sua busca e consumo elevados nos dias atuais (Alyami *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, devido ao período catastrófico ocasionado pela pandemia da COVID-19 (Doença do novo coronavírus 2019), tivemos um avanço no número de pesquisas relacionadas ao uso de produtos naturais contra o vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), responsável por ocasionar a doença (Manjunath, Thimmulappa, 2021; Thimmulappa *et al.*, 2021). Pesquisas apontam que alguns dos compostos presentes nesses produtos poderiam atuar através de diferentes mecanismos sobre o processo de replicação viral, além de auxiliarem o fortalecimento do sistema imunológico dos indivíduos acometidos, resultando em melhores repostas clínicas (Bizzoca *et al.*, 2022; Guler *et al.*, 2021).

Entretanto, apesar da realização de diversas pesquisas clínicas e revisões sistemáticas, ainda não existe um consenso sobre quais produtos poderiam ser utilizados como forma de tratamento alternativo e complementar contra a COVID-19 em âmbito hospitalar (Fan *et al.*, 2020; Somi *et al.*, 2022). Diante disso, a presente revisão tem por objetivo principal mapear as evidências disponíveis sobre o uso de produtos naturais como terapia complementar na COVID-19, com intuito de identificar quais produtos naturais foram testados quanto a redução do tempo de hospitalização em indivíduos diagnosticados com a doença.

MATERIAL E MÉTODOS

1.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão de escopo que foi conduzida de acordo com a metodologia proposta pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) (Peters *et al.*, 2020). Com intuito de aumentar a transparência metodológica e melhorar os resultados da presente pesquisa, os achados encontrados foram reportados em concordância com a extensão do checklist PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), o PRISMA-ScR, adaptado para a condução de estudos de revisão de escopo (Tricco *et al.*, 2018; Page *et al.*, 2022).

1.2. PERGUNTA NORTEADORA DA REVISÃO

Tendo como base o mnemônico PCC (População: Indivíduos adultos e idosos diagnosticados com COVID-19; Conceito: Produtos naturais e seus efeitos terapêuticos na COVID-19; Contexto: Enfermarias hospitalares e UTI's), os autores formularam a seguinte pergunta norteadora: Quais são os produtos naturais testados para o tratamento complementar em COVID-19 no contexto hospitalar tendo como desfecho o tempo de internação?

1.3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

1.3.1. Critérios de inclusão: Foram incluídas apenas pesquisas originais, classificadas como ensaios clínicos randomizados (ECR), capazes de responder à pergunta norteadora da presente revisão e que analisaram a eficácia da suplementação de produtos naturais de origem vegetal ou sintéticos, sobre a redução do tempo de hospitalização de indivíduos diagnosticados com COVID-19,

utilizando como modelo de intervenção a administração isolada do produto natural ou combinada com algum tipo de tratamento farmacológico padrão. O produto natural administrado poderia estar em sua forma natural ou em sua forma farmacêutica líquida, cápsula, comprimido, pó ou spray. Não houve restrições quanto a países, sexo, etnia ou presença de comorbidades.

1.3.2. Critérios de exclusão: Artigos incompletos ou indisponíveis; artigos com dados faltantes na sua publicação original referente a idade mínima dos participantes ou a via de administração do produto natural; protocolos de ECR; Estudos em que os participantes não realizaram testes sorológicos ou moleculares capazes de diagnosticar a COVID-19.

TIPOS DE FONTES DE EVIDÊNCIIA busca de artigos científicos ocorreu entre junho de 2022 a fevereiro de 2023, por um pesquisador treinado que consultou as seguintes bases de dados virtuais: MEDLINE (via PUBMED), *Web of Science*, *Scopus*, *Embase*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *World Health Organization Global Literature on Coronavirus Disease*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *Clinical Trials* e *OpenGrey*. Além disso, realizou-se uma busca adicional na lista de referências dos estudos incluídos.

1.4. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a identificação das pesquisas foram utilizados os seguintes descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH): “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “*Biological Products*”, “*Phytochemicals*”, “*Medicinal Plants*”, “*Phytotherapy*”, “*Vitamins*”, “*Minerals*”, “*Drug Therapy*”, “*COVID-19 Drug Treatment*” e “*Placebo Effect*”. Ambos os descritores foram adaptados para cada base de dados, sendo as buscas realizadas preferencialmente no tópico MeSH, quando esse era indisponível, se utilizou da busca em termos *Emtree* ou nos tópicos de *title*, *abstract* e *keywords*.

Ambos os descritores foram combinados através do uso dos operadores booleanos (AND, OR e NOT) e além disso, optou-se por utilizar filtros quanto ao tipo de documento e desenho do estudo, sendo filtrados apenas artigos científicos que não fossem revisões de literatura. Detalhes da estratégia de busca adotada na presente pesquisa podem ser consultadas no apêndice A. Posteriormente, os artigos

encontrados a partir da busca inicial foram transferidos para o *Intelligent Systematic Review* (Rayyan) e as duplicatas foram excluídas.

1.5. SELEÇÃO

A seleção primária dos artigos foi realizada pelo um único pesquisador e ocorreu por meio da leitura de títulos e resumos, sendo selecionado para a seleção secundária os artigos que poderiam responder o objetivo principal da presente pesquisa. Já a seleção secundária foi realizada por dois pesquisadores e se deu por meio da leitura na íntegra dos artigos, sendo selecionados para compor a presente revisão os artigos científicos que preencheram os critérios de elegibilidade, o fluxograma da pesquisa encontra-se na figura A. Não houve limitações quanto ao país de publicação ou idioma, sendo traduzidos os artigos de idiomas diferentes do português por meio da extensão do *Google translator*.

1.6. EXTRAÇÃO DE DADOS

Após a seleção dos artigos científicos que fariam parte da presente pesquisa, um único pesquisador extraiu os seguintes dados: Título do artigo, autores; ano de publicação; código do protocolo de registro do ECR; revista; país do estudo; tipo e duração do estudo; características gerais da população, como idade e sexo; tamanho da amostra; condições clínicas prévias e atuais; apresentação, dose e duração da suplementação; medicamentos e/ou placebos utilizados em associação; efeitos sobre os parâmetros clínicos e sorológicos; reações adversas; e limitações ou vieses do estudo. Um segundo pesquisador ficou responsável pela análise e aprovação das informações extraídas a partir da presente revisão, na presença de divergências, um terceiro pesquisador foi consultado.

1.7. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados encontrados, a partir das pesquisas incluídas na presente revisão, foram agrupados em tabelas e posteriormente foi realizado uma síntese narrativa e comparativa das principais informações coletadas, como o tipo de produto natural, características da população incluída e desfechos clínicos quanto ao tempo de hospitalização.

RESULTADOS

A busca realizada na presente pesquisa identificou um total de 4.185 publicações, sendo 61 artigos lidos na íntegra, dos quais 19 estudos que corresponderam a 21 publicações, atenderam os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese narrativa, o fluxograma da identificação e seleção dos estudos encontra-se na figura 1.

As características gerais das publicações incluídas na presente revisão estão descritas na tabela 1. Todas as pesquisas ocorreram com indivíduos hospitalizados, diagnosticados com COVID-19 e com manifestações clínicas de intensidade leve, moderada, grave ou crítica. As pesquisas ocorreram em dez países e o número de participantes incluídos em cada estudo variou entre 24 a 543 indivíduos, sendo um total de 2.502 participantes, adultos e idosos, de ambos os sexos e com maior frequência do sexo masculino (60,87%).

Com relação a associação da intervenção ao tratamento padrão adotado em cada ambiente hospitalar, na maioria dos estudos os indivíduos receberam algum tipo de tratamento medicamentoso padrão (90,48%), enquanto que uma pequena parcela das publicações (9,52%) não relatou se os indivíduos receberam, algum tipo de tratamento medicamentoso padrão para a doença. Além disso, dez (47,62%) publicações tiveram grupo controle, nove (42,86%) foram controladas por placebo e duas (9,52%) foram do tipo comparativa, ou seja, os indivíduos foram separados em dois grupos e receberam o mesmo produto de intervenção, porém, em doses distintas.

De maneira geral, os estudos analisados utilizaram diferentes produtos naturais como forma de tratamento alternativo e complementar contra a COVID-19, tais produtos foram utilizados de maneira isolada ou combinada e corresponderam a diferentes vitaminas, minerais, compostos bioativos, produtos apícolas, plantas medicinais, além do padrão de dieta persa e formulações de ervas, baseadas na prática da medicina tradicional. Não houve padronização quanto as doses utilizadas, tempo de intervenção e/ou na apresentação da forma farmacêutica dos produtos naturais, os quais foram produzidos como cápsulas, comprimidos, sachês, xaropes, spray ou solução oral, decocção ou ainda, na forma do próprio alimento.

O produto natural mais utilizado foi a vitamina D, a qual pode ser sintetizada endogenamente no organismo humano ou obtida de forma exógena através do consumo de diferentes alimentos ou suplementos, conhecida também como um hormônio imunomodulador capaz de desempenhar diferentes funções no nosso

organismo (Charoenngam, Holick, 2020). Nos estudos incluídos, a vitamina D foi administrada de maneira isolada em sete pesquisas e em associação com outros produtos em mais um estudo, suas doses administradas variaram entre 2.000 UI/dia a 600.000 UI/dose única, em períodos de administração distintos, que variaram entre uma dose única ou doses diárias em até seis semanas, conforme o protocolo de intervenção adotado.

Das 21 publicações incluídas, 14 (66,67%) apresentaram dados sem significância estatística quanto a redução no tempo de hospitalização; e 7 (33,33%) publicações apontaram resultados com diferenças significativas entre os grupos quanto ao uso de produtos naturais. O *Olea europaea seviliano*, a associação entre as vitaminas A, B, C, D e E, o uso isolado de vitamina D, o *Madhav Rasayan Plus*, a associação de cápsulas composta por diferentes plantas e ervas (*G. glabra*, *P. granatum* e *R. palmatum* + *Nigella sativa* L. + *Matricaria chamomilla* L., *Zataria multiflora* Boiss., *G. glabra* L., *Ziziphus jujuba* Mill., *Ficus carica* L., *Urtica dioica* L., *Althaea officinalis* L. e *Nepeta bracteata* Benth), o *ZingiVir-H* e o própolis verde brasileiro foram os produtos naturais com resultados positivos e com significância estatística.

No geral, 10 (47,62%) publicações relataram a ocorrência de eventos adversos e/ou efeitos colaterais, em graus variados e que muitas vezes não estavam associados ao produto de intervenção. Seis (28,57%) pesquisas não relataram se houve ou não a ocorrência; e cinco (23,81%) pesquisas relataram que nenhum dos participantes apresentou eventos adversos e/ou efeitos colaterais. Nenhum estudo relatou a necessidade de interromper a administração do produto natural devido a ocorrência de algum evento adverso e/ou efeito colateral.

DISCUSSÃO

Na presente revisão de escopo, foi realizado um mapeamento a respeito das evidências disponíveis sobre o uso de produtos naturais como terapia complementar em indivíduos hospitalizados com COVID-19. De forma geral, as pesquisas encontradas apontaram efeitos positivos associados ao uso diferentes vitaminas, minerais, compostos bioativos, produtos apículas e plantas medicinais, além de alimentos específicos do padrão da dieta persa e formulações de ervas, baseadas na prática da medicina tradicional; sobre a evolução clínica e consequente redução do tempo de internamento de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2.

Tal fato, pode estar relacionado com a capacidade de biossíntese dos produtos naturais em originar diferentes compostos químicos, fitoquímicos e moléculas bioativas com propriedades antivirais contra o novo coronavírus, sendo capazes de atuarem em diferentes etapas do ciclo viral (Islam *et al.*, 2021; Mlozi, 2022). Além disso, muitos constituintes dietéticos, como vitaminas, minerais, fitoquímicos e ácidos graxos ômega-3, desempenham atividades anti-inflamatórias e antioxidantes que fortalecem o sistema imunológico dos indivíduos, gerando uma melhor resposta contra o vírus, além de auxiliarem no processo de produção de anticorpos (Calcuttawala, 2022).

No decorrer da pandemia, permanecemos por muito tempo com a falta de aceitação e/ou disponibilidade de vacinas, além da ausência de terapias medicamentosas específicas contra o SARS-CoV-2. Associado a esses fatores, as crenças populares e as informações divulgadas em redes sociais e *internet* contribuíram com a ascensão na busca e utilização de diferentes produtos naturais pela população em geral no período da pandemia, muitos indivíduos relataram utilizar esses produtos com intuito de melhorar o sistema imunológico e se proteger contra a infecção ocasionada pelo vírus (Alyami *et al.*, 2020).

Esse cenário também contribuiu para que diversos produtos naturais fossem analisados através de diferentes métodos de pesquisas, quanto a suas propriedades terapêuticas contra o novo coronavírus, sendo seu uso aprovado em alguns países como forma de tratamento ou gerenciamento da COVID-19 (Omokhua-uyi, Van Staden, 2021). Possivelmente, essa situação associada as propriedades funcionais desses produtos, explicam o contexto evidenciado na presente revisão, com uma ampla variedade de produtos naturais testados com a finalidade de reduzir o tempo necessário de recuperação da doença, e conseqüentemente, de hospitalização.

Recentemente, foram publicadas várias revisões sistemáticas que abordaram algumas das indagações existentes entre os níveis de vitamina D, sua suplementação e a infecção do SARS-CoV-2, apesar dos impactos associados a níveis adequados de vitamina D e das pesquisas apontarem um pior prognóstico da doença nos indivíduos com níveis deficientes, as evidências disponíveis atualmente ainda permanecem inconsistentes e insuficientes (Bassatne *et al.*, 2021; Rawat *et al.*, 2021; Petrelli *et al.*, 2021; Kazemi *et al.*, 2021). Dentre os sete ECR que utilizaram a oferta de vitamina D de forma isolada e que foram incluídos na presente revisão, apenas um apontou resultados com significância estatística entre o uso de

vitamina D e menor tempo de hospitalização, acredita-se os níveis prévios de vitamina D poderiam influenciar a resposta do organismo contra o SARS-CoV-2, dessa forma, os indivíduos com níveis deficientes seriam os maiores beneficiados com a suplementação.

Além do uso de vitaminas, minerais e compostos bioativos, a presente revisão encontrou muitos ECR que utilizaram produtos apícolas, plantas medicinais e formulações de ervas, baseadas na medicina tradicional, corroborando com a informação de que a prática da medicina tradicional ainda permanece sendo bastante estudada e utilizada nos dias atuais. Segundo Alotiby e Al-Harbi (2021) durante a pandemia houve um aumento significativo associado ao uso de produtos naturais para fins medicinais, a maioria dos entrevistados no estudo afirmaram que utilizavam tais produtos com a finalidade de fortalecer o sistema imunológico, mas sabiam que esses produtos não protegeriam contra a COVID-19.

De fato, uma parcela dos indivíduos que fizeram parte desta revisão e que receberam produtos naturais baseados na medicina tradicional associado a terapia medicamentosa padrão, apresentaram menor tempo de hospitalização. Esse resultado, corrobora com os resultados encontrados na revisão sistemática realizada por Xu e colaboradores (2022), na qual os autores apontaram que o uso da medicina tradicional chinesa associada a medicina ocidental é mais eficaz em muitos aspectos, incluindo redução de sintomas e tempo de internação.

Jeon e colaboradores (2022) também apontaram que alguns dos fitoterápicos da medicina tradicional chinesa que foram analisados quanto a seus efeitos na COVID-19, demonstraram bons resultados em relação a diminuição da progressão da doença, tempo para resolução da febre e taxa de progressão para casos graves da doença. Entretanto, segundo Ang e colaboradores (2022) apesar de existir evidências científicas que apontam vantagens relacionadas a utilização desses produtos, ainda não é possível estabelecer julgamentos sólidos, sendo necessário a adesão das pesquisas clínicas quanto aos padrões metodológicos estabelecidos para que forneçam evidências confiáveis e de alta qualidade, para que sejam capazes de auxiliar na tomada de decisão quanto ao uso desses produtos.

Desse modo, a presente revisão tem como ponto forte, o mapeamento e a ampliação das discussões a respeito de um número elevado de produtos naturais que podem ser utilizados no ambiente hospitalar, como forma de terapia complementar a COVID-19. Servindo como base para a realização de novas

pesquisas que busquem elucidar as variáveis envolvidas sobre a eficácia e efetividade desses produtos. Dado que a ascensão do número de pesquisas realizadas nos últimos três anos a respeito deste tema, mostra um interesse crescente sobre esse assunto, porém, ainda permanecem limitadas algumas das evidências disponíveis.

Apesar da indiscutível contribuição científica da presente revisão, faz-se necessário ressaltar que os resultados encontrados devem ser interpretados com cautela, pois apresentam uma grande heterogeneidade entre si, uma vez que foram realizados com diferentes produtos naturais e em indivíduos com graus variados de manifestações clínicas da COVID-19, além disso, com exceção da vitamina D e vitamina C, apenas uma única publicação de cada produto natural foi encontrada com base na estratégia de busca e critérios de elegibilidade adotados.

A atual revisão de escopo teve algumas limitações, a primeira foi que apenas um dos pesquisadores realizou a busca nas bases de dados e a seleção inicial dos artigos, por meio da leitura dos títulos e resumos, sabemos que a realização dessa etapa por dois pesquisadores independentes reduziria o risco de viés da seleção. Outra limitação foi que grande parte das pesquisas encontradas não apresentavam padronização quanto ao modelo de estudo e a escrita dos artigos, o que resultou em ausência de informações importantes e/ou informações divergentes nos artigos selecionados, algo que limitou a coleta de informações.

Devido as características metodológicas da presente pesquisa, optou-se por não realizar análises referentes ao risco de viés, qualidade de evidência e nível de recomendação dos estudos incluídos. Além disso, devido ao amplo número de produtos naturais disponíveis para fins medicinais contra o SARS-CoV-2, alguns produtos importantes podem ter ficado de fora da nossa revisão, ou ainda, a condição prévia dos indivíduos ou o grau de acometimento da doença no momento da intervenção podem ter influenciado os resultados encontrados, sendo justificável a realização de investigações mais profundas.

CONCLUSÃO

Durante a pandemia da COVID-19, diferentes produtos naturais foram testados e apresentaram resultados promissores quando a redução do tempo de internação hospitalar dos indivíduos diagnosticados com a doença. Entretanto, ainda é necessário a realização de mais pesquisas sobre o tema abordado, que realizem

análises mais robustas sobre os níveis de recomendação da utilização desses produtos por indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 no contexto hospitalar, favorecendo assim, a criação de consensos que forneçam protocolos de intervenção que assegurem e orientem os profissionais de saúde quanto a prescrição e utilização desses produtos.

Agradecimentos:

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradecemos a CAPES pela concessão da bolsa de mestrado a um dos pesquisadores da presente pesquisa e a Universidade Federal de Alagoas (UFAL) pelo incentivo a realização de pesquisas acadêmicas.

Financiamento:

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos. Edital seleção interna do Instituto Federal de Alagoas, Pro-reitoria de Pesquisa e/ou Extensão Tecnológica referente ao Edital do Conselho Nacional das Instituições da Rede Federal de Educação Profissional, Científica e Tecnológica, nº1/2020.

Declarações de interesses:

Nenhum.

REFERÊNCIAS

Ahmadpour, E, Toulabi, T, Yadegarinia, D, Yarahmadi, S, Mohammadi, R, Keyvanfar, A. Efficacy of olive leaves extract on the outcomes of hospitalized COVID-19 patients: A randomized, triple-blinded clinical trial. *Explore*. 2022, 19(4): 536-43. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.10.020>.

Ahn, K. The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs. *BMB reports*. 2017, 50(3): 111-17. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2017.50.3.221>.

Alyami, HS, Orabi, MA, Aldhabbah, FM, Alturki, HN, Aburas, WI, Alfayez, AI, *et al*. Knowledge about COVID-19 and beliefs about and use of herbal products during the

COVID-19 pandemic: A cross-sectional study in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020, 28(11): 1326-32. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.023>.

Alotiby, AA, Al-Harbi, LN. Prevalence of using herbs and natural products as a protective measure during the COVID-19 pandemic among the Saudi population: an online cross-sectional survey. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2021, 29(5): 410-7. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.04.001>.

Ang, L, Song, E, Zhang, J, Lee, HW, Lee, MS. Herbal medicine for COVID-19: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2022, 102: 154136. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154136>.

Anjum, SI, Ullah, A, Khan, KA, Attaullah, M, Khan, H, Ali, H, *et al*. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi journal of biological sciences*. 2019, 26(7): 1695-703. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>.

Bassatne, A, Basbous, M, Chakhtoura, M, El Zein, O, Rahme, M, Fuleihan, GEH. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021, 119: 154753. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753>.

Beigmohammadi, MT, Bitarafan, S, Hoseindokht, A, Abdollahi, A, Amoozadeh, L, Soltani, D. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Trials*. 2021, 22(1): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>.

Bizzoca, ME, Leuci, S, Mignogna, MD, Muzio, EL, Caponio, VCA., Muzio, LL. Natural compounds may contribute in preventing SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Food Science and Human Wellness*. 2022, 11(5): 1134-42. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.04.005>.

Boy, HIA, Rutilla, AJH, Santos, KA, Ty, AMT, Alicia, IY, Mahboob, T, *et al*. Recommended medicinal plants as source of natural products: a review. *Digital Chinese Medicine*. 2018, 1(2): 131-42. [https://doi.org/10.1016/S2589-3777\(19\)30018-7](https://doi.org/10.1016/S2589-3777(19)30018-7).

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM nº 971, de 03 de maio de 2006. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/pics/legislacao-1/portaria-gm-no-971-de-03-de-maio-de-2006/view>>.

Calcuttawala, F. Nutrition as a key to boost immunity against COVID-19. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022, 49: 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.04.007>.

Cannata-Andía, JB, Díaz-Sottolano, A, Fernández, P, Palomo-Antequera, C, Herrero-Puente, P, Mouzo, R, *et al*. A single-oral bolus of 100,000 IU of cholecalciferol at hospital admission did not improve outcomes in the COVID-19 disease: The COVID-VIT-D—A randomised multicentre international clinical trial. *BMC medicine*. 2022, 20(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02290-8>.

Cervero, M, López-Wolf, D, Casado, G, Novella-Mena, M, Ryan-Murua, P, Taboada-Martínez, ML, *et al.* Beneficial Effect of Short-Term Supplementation of High Dose of Vitamin D3 in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Single-Blinded, Prospective Randomized Pilot Clinical Trial. *Frontiers in pharmacology*. 2022, 13: 863587. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.863587>.

Charoenngam, N, Holick, MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020, 12(7): 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.

De Niet, S, Trémège, M, Coffiner, M, Rousseau, AF, Calmes, D, Frix, AN, *et al.* Positive effects of vitamin D supplementation in patients hospitalized for COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2022, 14(15): 3048. <https://doi.org/10.3390/nu14153048>.

Fan, AY, Gu, S, Alemi, SF. Chinese herbal medicine for COVID-19: current evidence with systematic review and meta-analysis. *Journal of integrative medicine*. 2020, 18(5): 385-94. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.07.008>.

Guler, HI, Tatar, G, Yildiz, O, Belduz, AO, Kolayli, S. Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by molecular docking study. *Archives of microbiology*. 2021, 203(6): 3557-64. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02351-1>.

Hajibeygi, R, Mirghazanfari, SM, Pahlavani, N, Jalil, AT, Alshahrani, SH, Rizaev, JA, *et al.* Effect of a diet based on Iranian traditional medicine on inflammatory markers and clinical outcomes in COVID-19 patients: A double-blind, randomized, controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2022, 55: 102179. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2022.102179>.

Hakamifard, A, Soltani, R, Maghsoudi, A, Rismanbaf, A, Aalinezhad, M, Tarrahi, MJ, *et al.* The effect of vitamin E and vitamin C in patients with COVID-19 pneumonia; a randomized controlled clinical trial. *Immunopathologia Persa*. 2021, 8(1): e8. <https://doi.org/10.34172/ipp.2021.35>.

Hellou, E, Mohsin, J, Elemy, A, Hakim, F, Mustafa-Hellou, M, Hamoud, S. Effect of ArtemiC in patients with COVID-19: A Phase II prospective study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022, 26(11): 3281-89. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17337>.

Islam, SS, Midya, S, Sinha, S, Saadi, SMAI. Natural medicinal plant products as an immune-boosters: A possible role to lessen the impact of Covid-19. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering*. 2021, 4: 100105. <https://doi.org/10.1016/j.cscee.2021.100105>.

Jamadagni, S, Pandkar, P, Saundankar, T, Shirke, G, Malekar, S, Vaidya, VG. Efficacy of Madhav Rasayan Plus as adjuvant in moderate COVID-19 patients: Preliminary Outcomes of Randomized controlled trial. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2022, 13(3): 100590. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2022.100590>.

Jeon, SR, Kang, JW, Ang, L, Lee, HW, Lee, MS, Kim, TH. Complementary and alternative medicine (CAM) interventions for COVID-19: an overview of systematic reviews. *Integrative medicine research*. 2022, 11(3): 100842. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2022.100842>.

Karimi, M, Zarei, A, Soleymani, S, Jamalimoghadasiahkali, S, Asadi, A, Shati, M, *et al*. Efficacy of Persian medicine herbal formulations (capsules and decoction) compared to standard care in patients with COVID-19, a multicenter open-labeled, randomized, controlled clinical trial. *Phytotherapy research*. 2021, 35(11): 6295-309. <https://doi.org/10.1002/ptr.7277>.

Kazemi, A, Mohammadi, V, Aghababae, SK, Golzarand, M, Clark, CC, Babajafari, S. Association of vitamin D status with SARS-CoV-2 infection or COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*. 2021, 12(5): 1636-58. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab012>.

Majeed, M, Nagabhushanam, K, Shah, K, Mundkur, L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of a nutritional supplement (ImmuActive TM) for COVID-19 patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021, 2021: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2021/8447545>.

Manjunath, SH, Thimmulappa, RK. Antiviral, immunomodulatory, and anticoagulant effects of quercetin and its derivatives: Potential role in prevention and management of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2022, 12(1): 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.09.009>.

Mariani, J, Antonietti, L, Tajer, C, Ferder, L, Inserra, F, Sanchez Cunto, M, *et al*. High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial. *PLoS One*. 2022, 17(5): e0267918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267918>.

MLOZI, SH. The role of natural products from medicinal plants against COVID-19: traditional medicine practice in Tanzania. *Heliyon*. 2022, 8(6): e09739. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09739>.

Murai, IH, Fernandes, AL, Sales, LP, Pinto, AJ, Goessler, KF, Duran, CS, *et al*. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2021, 325(11): 1053-60. <https://doi.org/10.1001%2Fjama.2020.26848>

Murai, IH, Fernandes, AL, Antonangelo, L, Gualano, B, Pereira, RMR. Effect of a Single High-Dose Vitamin D 3 on the Length of Hospital Stay of Severely 25-Hydroxyvitamin D-Deficient Patients with COVID-19. *Clinics*. 2021, 76: e3549. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3549>.

Omokhua-uyi, AG, Van Staden, J. Natural product remedies for COVID-19: A focus on safety. *South African Journal of Botany*. 2021, 139: 386-98. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.03.012>.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica*. 2022, 46: e112. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>.

Peters MDJ, Godfrey C, Mclnerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil, H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>.

Petrelli, F, Luciani, A, Perego, G, Dognini, G, Colombelli, PL, Ghidini, A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2021, 211: 105883. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105883>.

Raghavan, K, Dedeepiya, VD, Suryaprakash, V, Rao, KS, Ikewaki, N, Sonoda, T, et al. Beneficial Effects of novel aureobasidium pullulans strains produced beta-1, 3-1, 6 glucans on interleukin-6 and D-Dimer levels in COVID-19 patients; results of a randomized multiple-arm pilot clinical study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022, 145: 112243. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112243>.

Rawat, D, Roy, A, Maitra, S, Shankar, V, Khanna, P, Baidya, DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021, 15(4): 102189. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102189>.

Sasidharan, S, Nair J, H, KP, S, Paul, J, Rajendran, K, Saibannavar, AA., et al. An efficacy and safety report based on randomized controlled single-blinded multi-centre clinical trial of ZingiVir-H, a novel herbo-mineral formulation designed as an add-on therapy in adult patients with mild to moderate COVID-19. *Plos one*. 2022, 17(12): e0276773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276773>.

Silveira, MAD, De Jong, D, Berretta, AA, Dos Santos Galvão, EB, Ribeiro, JC, Cerqueira-Silva, T, et al. Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, 138: 111526. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111526>.

Somi, MH, Faghieh Dinevari, M, Taghizadieh, A, Varshochi, M, Sadeghi Majd, E, Abbasian, S, et al. Effect of vitamin A supplementation on the outcome severity of COVID-19 in hospitalized patients: A pilot randomized clinical trial. *Nutrition and Health*. 2022, 0(0): 02601060221129144. <https://doi.org/10.1177/02601060221129144>.

Tehrani, S, Yadegarynia, D, Abrishami, A, Moradi, H, Gharaei, B, Rauofi, M, et al. An investigation into the effects of intravenous vitamin C on pulmonary CT findings and clinical outcomes of patients with COVID 19 pneumonia a randomized clinical trial. *Urology Journal*. 2022, 19(06): 460-5. <https://doi.org/10.22037/uj.v18i.6863>.

Thimmulappa, RK, Mudnakudu-Nagaraju, KK, Shivamallu, C, Subramaniam, KT, Radhakrishnan, A, Bhojraj, S, et al. Antiviral and immunomodulatory activity of

curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. *Heliyon*. 2021, 7(2): e06350. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06350>.

Torres, M, Casado, G, Vigón, L, Rodríguez-Mora, S, Mateos, E, Ramos-Martín, F, *et al*. Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin D. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022, 150: 112965. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112965>.

Tricco, AC, Lillie, E, Zarin, W, O'Brien, KK, Colquhoun, H, Levac, D, *et al*. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of internal medicine*. 2018, 169(7): 467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.

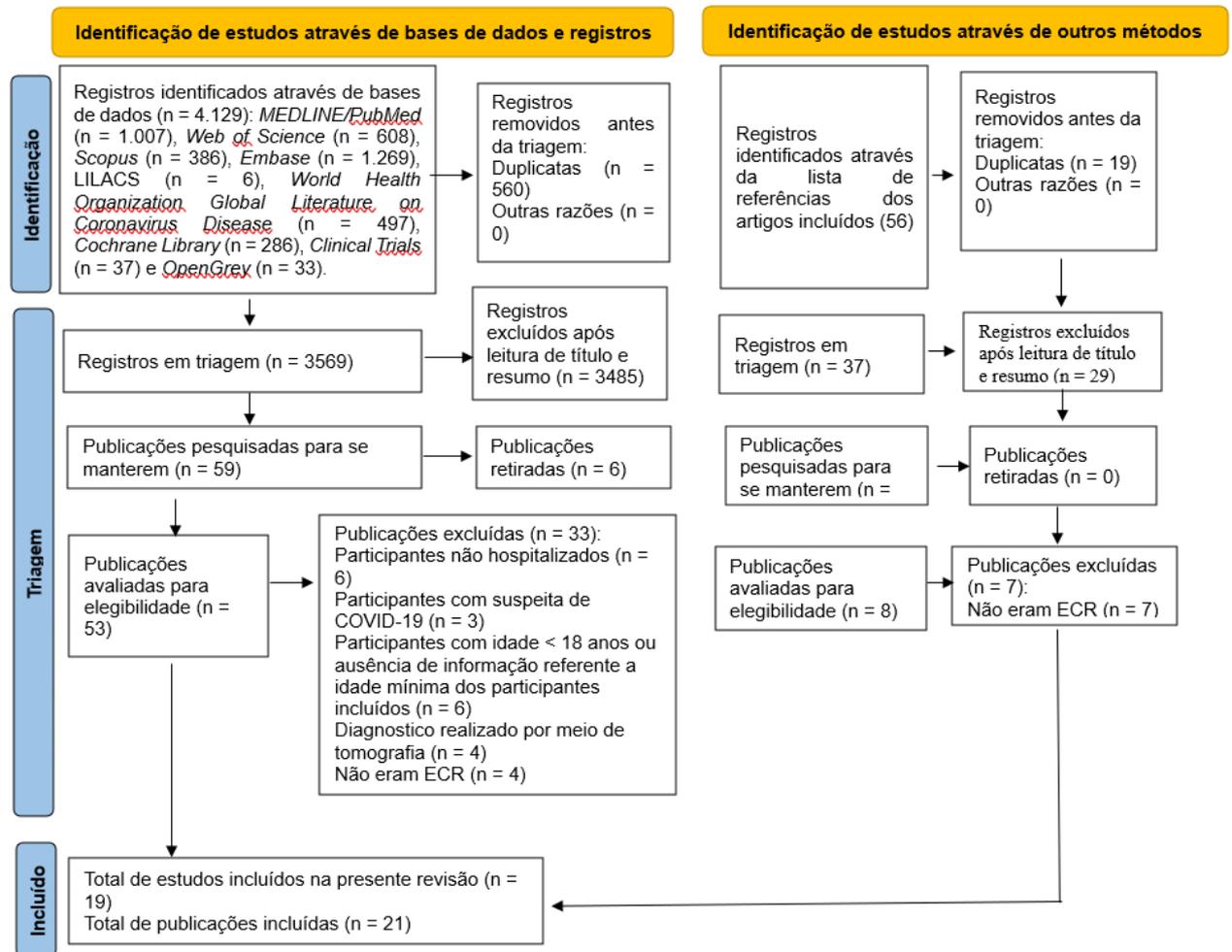
Xiong, Y, Li, M, Sun, P, Liang, W, Hornbeck, RG, Che, X, *et al*. Market access for Chinese herbal medicinal products in Europe—A ten-year review of relevant products, policies, and challenges. *Phytomedicine*. 2022, 103: 154237. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154237>.

Xu, J, Liu, H, Fan, Y, Ji, B. Traditional Chinese Medicine is effective for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2022, 16: 100139. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100139>.

Zhang, J, Rao, X, Li, Y, Zhu, Y, Liu, F, Guo, G, *et al*. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Annals of intensive care*. 2021, 11: 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00792-3>.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA de identificação e seleção de estudos.



Traduzido por: Verónica Abreu*, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia – Portugal de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Fonte: PRISMA, 2020.

Elaborado: Autores, 2023.

Tabela 1 – Efeitos da utilização de produtos naturais quanto ao tempo de hospitalização de indivíduos com COVID-19, resultados de ensaios clínicos randomizados (ECR).

Autor, ano (país)	Características da população e método de diagnóstico	Posologia	Associação	Grupo controle	Resultados quanto ao tempo de hospitalização	Efeitos colaterais e/ou reações adversas
<i>Olea europaea sevellano</i>						
AHMADPOUR et al., 2022 (Irã)	<ul style="list-style-type: none"> • 141 indivíduos com COVID-19; • Detecção por meio do método PCR; • 69 do sexo masculino; • 72 do sexo feminino; • Idade média: Grupo A (n = 48): 46,72±11,19 anos; Grupo B (n = 46): 49,54±12,72 anos; Grupo controle (n = 47): 50,44±11,91 anos; 	<p>Grupo A: Administração de cápsulas de extrato de folha de oliveira (30% de oleuropeína), na dose de 250 mg a cada 12 horas, por 5 dias;</p> <p>Grupo B: Administração de cápsulas de extrato de folha de oliveira (30% de oleuropeína), na dose de 500 mg a cada 12 horas, por 5 dias;</p> <p>Grupo controle: Placebo;</p>	Tratamento medicamento so padrão	Placebo (Administração de cápsulas a cada 12 horas, durante 5 dias).	O tempo de internação do grupo de intervenção A (DM = 1,75; p < 0,001) e do grupo de intervenção B (DM = 1,66; p < 0,001) foi significativamente menor do que o grupo controle.	Nenhum paciente apresentou eventos adversos relacionados a medicamentos durante a internação.
Vitaminas A, B, C, D e E						
BEIGMOHAMMADI et al., 2021 (Irã)	<ul style="list-style-type: none"> • 60 indivíduos com COVID-19 grave em UTI's; • Detecção por meio do método RT-PCR e dados de TOMO; 	Administração de ampolas de vitaminas, na dose de 25.000 UI/dia de vitamina A, 600.000 UI/dose única de vitamina D, 300 UI/2 vezes/dia de vitamina E, 500 mg/4	Não relatada;	Não receberam intervenções associadas ao estudo;	Houve diferença entre a taxa de hospitalização prolongada (mais de 7 dias), sendo de 13% no grupo intervenção e de 53% no grupo placebo (p = 0,001); Além disso, houve uma associação inversa e	Não foi detectado complicações e efeitos colaterais no estudo.

<ul style="list-style-type: none"> • 31 do sexo masculino; • 29 do sexo feminino; • Idade mediana: Grupo intervenção (n = 30): 51 (IQR 17,25) anos; Grupo controle (n = 30): 53 (IQR 7) anos; 	<p>vezes/dia de vitamina C e 1 ampola/dia de vitaminas do complexo B de Soluvit [nitrato de tiamina 3,1 mg, riboflavina sódica fosfato 4,9 mg (vitamina B2 3,6 mg), nicotinamida 40 mg, cloridrato de piridoxina 4,9 mg (vitamina B6 4 mg), pantotenato de sódio 16,5 mg (ácido pantotênico 15 mg), ascorbato de sódio 113 mg (vitamina C 100 mg), biotina 60 µg, ácido fólico 400 µg e cianocobalamina 5 µg], durante 7 dias.</p>	<p>relativamente forte entre a intervenção e a hospitalização prolongada (coeficiente phi de 0,424); As chances de hospitalização prolongada em pacientes que receberam suplementos vitamínicos foram de 40% das chances para o grupo placebo; no entanto, esse OR não foi estatisticamente significativo após o ajuste para possíveis fatores de confusão (OR: 0,402, IC 95% 0,086–1,883; p = 0,247), OR não ajustado: 0,135 (95% IC 0,038–0,481; p = 0,002) e OR ajustado: 0,402 (95% IC 0,086–1,883; p = 0,247).</p>
--	--	---

Vitamina D3 (Colecalciferol)						
<p>CANNATA-ANDÍA et al., 2022 (Espanha, Argentina, Guatemala e Chile)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 543 indivíduos com COVID-19 moderado a grave; • Detecção da COVID-19 por meio do método PCR ou teste de antígeno; • 353 do sexo masculino; • 190 do sexo feminino; • Idade mediana: Grupo intervenção (n = 274): 59 (IQR 49-70) anos; Grupo controle (n = 269): 	<p>Administração via oral, em bolus, na dose única de 100.000 UI no momento da admissão hospitalar;</p>	<p>Tratamento medicamentoso padrão</p>	<p>Receberam apenas o tratamento medicamentoso padrão;</p>	<p>Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo de internação, a duração mediana do tempo de internação foi de 10 [IC 95% 9,0–10,5] dias no grupo intervenção vs. 9,5 [IC95% 9,0–10,5] dias no grupo controle. Entretanto, o calcidiol sérico na admissão >25 ng/mL foi associado a menos dias de internação (-3,69[IC 95% -6,47–0,90] dias) em comparação com calcidiol sérico ≤10 ng/mL após ajuste por dados demográficos,</p>	<p>Não relatada;</p>

57 (IQR 45-67) anos;

comorbidades e parâmetros laboratoriais.

<p>CERVERO et al., 2022 (Espanha)</p> <p>*2ª análise de dados do ECR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 85 indivíduos com COVID-19 leve a moderada; • Detecção por meio de critérios clínico-radiológicos e método RT-PCR; • 60 do sexo masculino; • 25 do sexo feminino; • Idade mediana: Grupo I (n = 41): 67 (IQR 58-75) anos; Grupo II (n = 44): 64 (IQR 44-72) anos; 	<p>Grupo I: Administração via oral (solução oral com 25.000 UI/2,5ml), em uma dose alta de 10.000 UI/dia, por 14 dias;</p> <p>Grupo II: Administração via oral (solução oral com 25.000 UI/2,5ml), em uma dose moderada de 2.000 UI/dia, por 14 dias;</p>	<p>Tratamento medicamento so padrão</p>	<p>O desenho do estudo foi comparativo em vez de controlado por placebo;</p>	<p>O tempo de permanência foi semelhante em ambos os grupos, 7 dias (IQR 4-9) entre os participantes que receberam 2.000 UI/dia e 7 dias (IQR 4-8) naqueles que receberam 10.000 UI/dia, sem diferenças significativas entre os grupos; Apenas a suplementação com 10.000 UI/dia de vitamina D vs. 2.000 UI/dia (p = 0,01) esteve associada à diminuição do tempo de permanência hospitalar.</p>	<p>Houve 13 EAs, 7 ocorreram no grupo II e 8 no grupo I, embora nenhum deles tenha sido diretamente atribuído ao colecalciferol. No total 17 participantes relataram EAs, sendo 9 (20%) no grupo II e 8 (20%) no grupo I. Os EAs mais frequentes foram embolia pulmonar (n = 3; 4%) e infecções do trato urinário (n = 3; 4%);</p>
<p>DE NIET et al., 2022 (Bélgica)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 43 indivíduos com COVID-19; • Detecção por meio de esfregaço nasofaríngeo; • 23 do sexo masculino; • 20 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 21): 63,24±14,46 anos; Grupo placebo (n = 22): 68,73±10,97 anos; 	<p>Administração via oral ou enteral, na dose de 25.000UI/dia (ampola de 1 mL D-CURE®), durante 4 dias consecutivos; seguido de doses semanais de 25.000UI, por até seis semanas;</p> <p>OBS: Os pacientes na UTI com nutrição enteral receberam 600 UI/dia, além dos tratamentos do estudo, garantindo uma suplementação padrão de vitamina D para pacientes com</p>	<p>Tratamento medicamento so padrão</p>	<p>Placebo (ampola de 1 mL de excipiente, idêntico em consistência, cheiro e sabor ao produto intervenção);</p>	<p>O tempo médio de internação diminuiu significativamente (p = 0,003) no grupo vitamina D (4 dias) em comparação com o grupo placebo (8 dias). Esses resultados foram confirmados pela análise <i>post hoc</i> ajustada (Tamanho do efeito do tratamento e não ajustado para duração da internação hospitalar -7,22 [-13,16; -1,29], p = 0,0183; tamanho do efeito do tratamento ajustado -7,35 [-14,10; -0,59], p = 0,034 e -8,76 [-15,88; -1,64], p = 0,018). No 7º dia permaneciam hospitalizados 19% dos</p>	<p>Nenhum EA específico em relação à suplementação de vitamina D foi identificado durante o estudo.</p>

		deficiência possivelmente mais grave de vitamina D.			indivíduos do grupo intervenção e 54% do grupo placebo ($p = 0,0161$); após 21 dias, nenhum indivíduo do grupo intervenção foi hospitalizado vs. 14% do grupo placebo;	
MARIANI et al., 2022 (Argentina)	<ul style="list-style-type: none"> • 218 indivíduos com COVID-19 leve a moderada; • Detecção por meio do método RT-PCR; • 115 do sexo masculino; • 103 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 115): $59,8 \pm 10,7$ anos; Grupo placebo (n = 103): $58,3 \pm 10,6$ anos; 	Administração via oral, de uma dose única de 500.000 UI (5 cápsulas de gel mole com 100.000 UI cada)	Não relatada;	Placebo correspondente	O tempo médio de permanência hospitalar foi similar, 6 (IQR 4-9) dias no grupo intervenção e 6 (IQR 4-10) dias no grupo placebo, sem diferenças significativas ($p = 0,614$) entre os grupos.	Não houve relatos de RAs imediatas após a ingestão das cápsulas do estudo. No geral, foram relatados 45 EAs graves entre 29 participantes. Não houve diferenças significativas entre os grupos na ocorrência de pelo menos um EA grave ou na incidência de eventos específicos por órgão.
MURAI et al., 2021 (Brasil)	<ul style="list-style-type: none"> • 237 indivíduos com COVID-19 moderado a grave; • Detecção por meio do método PCR ou por meio de teste sorológico; • 133 do sexo masculino; • 104 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 119): $56,5 \pm 13,8$ anos; 	Administração via oral, na dose única de 200.000 UI, dissolvida em 10 mL de solução de óleo de amendoim;	Tratamento medicamento so padrão	Placebo (10 mL de uma solução de óleo de amendoim), idêntico ao produto intervenção em cor, sabor, cheiro, consistência e recipiente;	A mediana (IQR) do tempo de internação não foi significativamente diferente entre o grupo de vitamina D3 (7 [4-10] dias) e o grupo placebo (7 [5-13] dias) (<i>log-rank</i> $p = 0,59$; taxa de risco não ajustada para alta hospitalar, 1,07 [IC 95%, 0,82-1,39]; $p = 0,62$; taxa de risco ajustada, 0,99 [IC 95%, 0,71-1,37]; $p = 0,94$).	Não relatada;

Grupo controle (n = 118):
56±15 anos;

<p>MURAI et al., 2021 (Brasil)</p> <p>**Análise auxiliar com apenas 32 indivíduos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 32 indivíduos com COVID-19 moderada a grave; • Detecção por meio do método PCR ou por meio de teste sorológico; • 15 do sexo masculino; • 17 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 16): 55,7±16,6 anos; Grupo controle (n = 16): 61,3±14,4 anos; 	<p>Administração via oral, na dose única de 200.000 UI, dissolvida em 10mL de solução de óleo de amendoim;</p>	<p>Tratamento medicamento so padrão</p>	<p>Placebo (10mL de uma solução de óleo de amendoim), idêntico ao produto intervenção em cor, sabor, cheiro, consistência e recipiente;</p>	<p>Não houve diferença significativa na duração mediana (IQR) do tempo de internação entre o grupo de vitamina D3 (6 [4-18] dias) vs. placebo (9,5 [6,3-15,5] dias) (<i>log-rank</i> p = 0,74; taxa de risco ajustada para alta hospitalar, 1,13 [IC 95%, 0,53-2,40]; p = 0,76); É importante ressaltar que o número de pacientes com tempo de internação < 7 dias, foi 8 no grupo vitamina D3 e 4 no grupo placebo (p = 0,273).</p>	<p>Não relatada;</p>
<p>TORRES et al., 2022 (Espanha)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 85 indivíduos com COVID-19; • Detecção por meio de critérios clínico-radiológicos e teste laboratorial; • 60 do sexo masculino; • 25 do sexo feminino; • Idade mediana: Grupo I (n = 41): 64 (IQR 58-75) anos; Grupo II (n = 44): 65,3 (IQR 44-72,3) anos; 	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo I: Administração via oral (solução oral com 25.000 UI/2,5ml), de uma dose de 10.000 UI, uma vez ao dia, por 14 dias; • Grupo II: Administração via oral (solução oral com 25.000 UI/2,5ml), de 2.000 UI uma vez ao dia, por 14 dias; 	<p>Tratamento medicamento so padrão</p>	<p>O desenho do estudo foi comparativo em vez de controlado por placebo;</p>	<p>Os indivíduos do grupo I permaneceram em média 6,44 dias no hospital, enquanto os indivíduos do grupo II permaneceram em média 9,36 dias, porém, não houve diferença significativa entre os grupos; Também não houve diferença significativa (p = 0,0381) entre o tempo de internação dos indivíduos que desenvolveram SRAG, os indivíduos do grupo I (9,76%) permaneceram por 8±5,099 dias, enquanto os indivíduos do grupo II (13,6%) permaneceram por 29,2±18,76 dias.</p>	<p>13 EAS foram relatados, dos quais 7 ocorreram no grupo II e 8 no grupo de I; No entanto, nenhum desses EAs foram diretamente relacionados a intervenção; Nove participantes (20,45%) tiveram EAs no grupo II e 8 (19,51%) no grupo I, sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.</p>

Dieta persa (Composição: *Ficus carica*; *Vitis vinifera*; *Cicer arietinum*; Sementes de *Descurainia sophia*, Cártamo, *Ziziphus jujuba*, canja de galinha; sopa de cevada, água de rosas e especiarias de açafão e canela, sete vezes ao dia, durante 5 dias)

HAJIBEYGI et al., 2022 (Irã)	<ul style="list-style-type: none"> • 160 indivíduos com COVID-19; • Grupo intervenção: 80 indivíduos; • Detecção por meio do método PCR; • 107 do sexo masculino; • 53 do sexo feminino; • Idade: ≥18 anos; <p>OBS: O estudo não informa a idade média ou mediana dos participantes da pesquisa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1ª refeição: 1 colher de sopa de sementes de <i>Descurainia sophia</i> dissolvidas em água fervente; • 2ª refeição: 1 ovo cozido com 5 g de manteiga e 1 colher de chá de mel; • 3ª refeição: 5 <i>Ficus carica</i> em 1 copo de água fervente com 1 colher de sopa de mel. • 4ª refeição: 1 colher de chá de <i>Vitis vinifera</i>; • 5ª refeição: 50 g de <i>Cicer arietinum</i> + 10 g de arroz + 30 g de carne de cordeiro + 15 g de cártamo com açafão e canela; • 6ª refeição: 5 <i>Ziziphus jujuba</i> em meio copo de água fervente junto com água de rosas; • 7ª refeição: Canja de galinha e sopa de cevada; 	Protocolo de tratamento aprovado, não citam se eram medicamentos ou não;	Dieta hospitalar normal (25-30 Kcal/kg; 55% de carboidratos; 30% de gorduras e 15% de proteínas)	O número médio de dias passados no hospital não foi significativamente menor no grupo de suplementos de ervas do que no grupo de controle DM = 0,4 (95% IC: 0,09–0,79; p = 0,097);	Não relatada;
-------------------------------------	--	--	--	--	--	---------------

Vitamina C + Vitamina E

HAKAMIFARD et al., 2021 (Irã)	<ul style="list-style-type: none"> • 72 indivíduos com COVID-19; 	Administração via oral de vitamina C, na dose de 1 g/dia +	Tratamento medicamentoso padrão	Receberam apenas o tratamento	O tempo de internação foi menor no grupo intervenção (7,95±3,18 dias) em relação	Não relatada;
--------------------------------------	---	--	---------------------------------	-------------------------------	--	---------------

<ul style="list-style-type: none"> • Detecção por meio do método RT-PCR, TOMO de tórax e avaliação de um médico especialista; • 46 do sexo masculino; • 26 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 38): 35,68 anos; Grupo controle (n = 34): 37,41 anos; 	<p>administração via oral de vitamina E, na dose de 400 UI/dia, até que o indivíduo tivesse alta hospitalar ou fosse transferido para uma UTI.</p>	<p>medicamentoso padrão;</p>	<p>ao grupo controle (8,03±2,83 dias); no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,821).</p>
--	--	------------------------------	--

Artemisinina, curcumina, incenso e vitamina C / Spray oral ArtemiC

<p>HELLOU et al., 2022 (Israel)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 50 indivíduos com COVID-19 moderado a grave; • Detecção por meio do método PCR; • 25 do sexo masculino; • 25 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 33): 56,5±13,8 anos; Grupo placebo (n = 17): 56±15 anos; 	<p>Administração de 1 ml de spray (10 <i>puffs</i>) na cavidade oral, duas vezes ao dia, em intervalos de 12 horas, por 2 dias;</p> <p>OBS: Totalizando uma dose diária de 12 mg de artemisinina, 40 mg de curcumina, 30 mg de incenso e 120 mg de vitamina C;</p>	<p>Tratamento medicamento so padrão</p>	<p>Placebo (spray oral composto pelo mesmo solvente [água], sem ingredientes ativos)</p>	<p>A permanência hospitalar média foi menor para o grupo intervenção (7,8±7,3 dias) em comparação ao grupo controle (9,0±8,0 dias) (p = 0,918);</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 17 EAs foram relatados em 9 indivíduos do grupo intervenção, e 44 EAs em 7 indivíduos do grupo controle, entretanto, nenhum dos EAs estavam relacionados ao produto sob investigação;
--	---	--	---	--	---	---

Madhav Rasayan Plus

<p>JAMADAGNI et al., 2022 (Índia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 40 indivíduos com COVID-19 moderado a grave; 	<p>Administração de um comprimido (250 mg) com água morna,</p>	<p>Tratamento medicamento so padrão</p>	<p>Receberam apenas o tratamento</p>	<p>No grupo intervenção cerca de 50% dos participantes tiveram alta hospitalar em 5 dias e o</p>	<p>Não houve EAs, exceto dor de dente e dor</p>
--	--	--	---	--------------------------------------	--	---

<ul style="list-style-type: none"> • Detecção por meio do método RT-PCR; • 26 do sexo masculino; • 15 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 20): Masculino = 42,87±10,4; Feminino = 42,08±14,66) anos; Grupo controle (n = 20): Masculino = 42,79±9,145; Feminino = 42,55±9,992 anos; 	duas vezes ao dia, por 15 dias;	medicamentoso padrão	<p>restante em menos de 8 dias; Houve apenas 10% dos pacientes com alta hospitalar em 5 dias do grupo controle e o restante recebeu alta em 9 a 10 dias;</p> <p>Houve redução significativa no número de dias de internação no grupo intervenção (p < 0,05).</p>	menstrual em 7 casos do grupo controle e 3 casos de grupos de tratamento, respectivamente. Não houve EAs relacionados ao possível envolvimento da intervenção.
---	---------------------------------	----------------------	---	--

• Cápsula I (500mg): Pó liofilizado de extrato hidroalcoólico de 1g de *G. glabra*, 1g de *P. granatum* e 0,5g de *R. palmatum* e amido como carga.

• Cápsula II (500mg): Sementes de *Nigella sativa* L.

• Decocção de ervas: 10g de pó de cada erva: *Matricaria chamomilla* L., *Zataria multiflora* Boiss., *G. glabra* L., *Ziziphus jujuba* Mill., *Ficus carica* L., *Urtica dioica* L., *Althaea officinalis* L. e *Nepeta bracteata* Benth.

KARIMI et al., 2021 (Irã)	<ul style="list-style-type: none"> • 358 indivíduos com COVID-19; • Detecção com base na TOMO, saturação de oxigênio, teste de RT-PCR e visita de um médico especialista; • 197 do sexo masculino; • 161 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 	<p>Administração via oral de duas cápsulas de ervas (1 cápsula I + 1 cápsula II), a cada 12 horas, por 7 dias.</p> <p>+ Decocção de ervas: 1 sachê foi submetido a decocção por 1 hora em 900 cc de água e depois filtrado e usado três vezes ao dia (cada vez cerca de 300 cc), por 7 dias.</p>	Tratamento medicamento so padrão	Receberam apenas o tratamento medicamentoso padrão	<p>Houve diferença significativa quanto ao tempo de duração da internação entre os dois grupos (p < 0,001, taxa de risco = 0,3). Os indivíduos do grupo intervenção tiveram uma permanência mais curta no hospital do que os do grupo controle (mediana, 3,291 dias vs. 6,468 dias, respectivamente).</p>	86 indivíduos do grupo de intervenção e 89 no grupo controle relataram EAs gastrointestinais, incluindo náusea e diarreia entre os dias 2 e 4.
----------------------------------	---	--	----------------------------------	--	--	--

184): 48,72±14,863
anos;
Grupo controle (n = 174):
50,79±15,878 anos;

ImmuActive™ (500 mg) – [Composição: curcuminoides (100 mg), andrografólidos (50 mg), resveratrol (50 mg), zinco (10 mg), selênio (40 mcg) e piperina (3 mg)]

**MAJEED et al.,
2021 (Índia)**

- 100 indivíduos com COVID-19 leve a moderada;
 - Detecção por meio do método RT-PCR;
 - 71 do sexo masculino;
 - 29 do sexo feminino;
 - Idade média:
Grupo intervenção (n = 50): 39,04±7,70 anos;
Grupo placebo (n = 50): 37,28±7,40 anos;
- OBS: Apenas 92 indivíduos concluíram o estudo.

Administração via oral, de uma cápsula ao dia, após o café da manhã, por 28 dias ou até a alta hospitalar ou transferência para UTI;

Tratamento medicamento so padrão

Placebo (Cápsulas de celulose microcristalina 500 mg)

O grupo intervenção teve menor tempo de internamento (7,41±1,79, mediana 6,5) do que o grupo placebo (7,74 ± 2,35, mediana 7), porém, a diferença não foi estatisticamente significativa (p > 0,05).
O número máximo de dias de internação foi de 10 dias [mediana 6,5 (5-10)] no grupo ImmuActive e 15 dias [mediana 7 (6–15)] no grupo placebo.

Nenhum indivíduo relatou eventos adversos nos grupos ImmuActive e placebo.

• AFO-202 (beta glucano) / Sachê (1g de grânulo do sachê contém 42mg de ingredientes ativos de β-1,3–1,6 Glucan);

• N-163 (beta glucano) / Sachê (15g de gel em sachê com 90mg de β-1,3-1,6 Glucan);

**RAGHAVAN et al.,
2022 (Índia)**

- 24 indivíduos com COVID-19 leve a moderada;
- Detecção por meio do método RT-PCR;

Grupo I: Controle;

Grupo II:
Administração de AFO-202, na dose de 3g por dia, junto com

Tratamento medicamento so padrão

Receberam apenas o tratamento medicamentoso padrão

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao tempo de internação.
O tempo médio de

Houve um EA grave no grupo I. O ECG do sujeito na visita 2 mostrou anormalidades, após o que foi feito um

<ul style="list-style-type: none"> • 17 do sexo masculino; • 07 do sexo feminino; • Idade média: <ul style="list-style-type: none"> Grupo I (n= 8): 47,62 anos; Grupo II (n= 8): 36,25 anos; Grupo III (n= 8): 39,87 anos; <p>OBS: Houve 11 perdas de seguimento, sendo 3 no grupo I e 4 nos grupos II e III cada.</p>	<p>a refeição;</p> <p>Grupo III: Administração de AFO-202, na dose de 3g por dia, junto com a refeição + N-163 na dose de 10 g por dia, junto com a refeição;</p>		<p>permanência hospitalar foi similar entre os grupos (grupo I: 4,25 dias; grupo II 4,75 dias; e grupo III 4,125 dias.</p>	<p>angiograma que mostrou dissecção espontânea da artéria coronária na porção descendente anterior esquerda da artéria coronária direita. O sujeito foi tratado de acordo com o tratamento padrão sob a supervisão de um cardiologista.</p>
---	---	--	--	---

ZingiVir-H

<p>SASIDHARAN et al., 2022 (Índia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 116 indivíduos com COVID-19 leve a moderada; • Detecção por meio do método RT-PCR • 93 do sexo masculino; • 23 do sexo feminino; • Idade mediana [(média)]: <ul style="list-style-type: none"> Grupo intervenção (n = 58): 42 (IQR 30-50) anos [(40±12 anos)]; Grupo placebo (n = 58): 31,5 (IQR 26-44,25) anos [(34±11 anos)]; 	<p>Administração via oral de um comprimido (500 mg) a cada 3±1 horas, entre 6h e 21h de um determinado dia (ou seja, 6h, 9h, 12h, 15h, 18h e 21h), por no mínimo 10 e no máximo 15 dias, dependendo das condições clínicas e evolução da doença.</p>	<p>Tratamento medicamento so padrão</p>	<p>Placebo (Comprimidos de cor, qualidades sensoriais e consistência semelhantes aos do produto intervenção, distribuídos no mesmo intervalo de tempo);</p>	<p>Todos os pacientes do grupo ZingiVir-H se recuperaram entre 3 a 6 dias e tiveram um tempo médio de recuperação de 5 dias (IC 95% 5-5). Por outro lado, os pacientes do grupo placebo se recuperaram entre 4 a 13 dias e tiveram um tempo médio de 6 dias (IC 95% 5-6). Portanto, o tempo necessário para melhora clínica e o número de dias necessários para hospitalização foi significativamente menor no grupo tratado com ZingiVir-H (p < 0,0001).</p>	<p>Nenhum EA ou RA grave foi relatado durante a realização dos ensaios. Alguns indivíduos do grupo intervenção registraram aumento nos níveis de eletrólitos, particularmente fósforo e sódio, sendo considerados clinicamente não significativos. O estudo relatou 6 RAs leves, não relacionadas a intervenção.</p>
---	--	--	---	---	--	--

Própolis verde brasileiro

SILVEIRA et al., 2021 (Brasil)	<ul style="list-style-type: none"> • 124 indivíduos com COVID-19; • Detecção por meio do método RT-PCR; • 86 do sexo masculino; • 38 do sexo feminino; • Idade média: Grupo I (n = 40) 49,5±12,8 anos; Grupo II (n = 42) 48,9±11,2 anos; Grupo III (n = 42) 51,6±14,3 anos; 	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo I: Administração via oral de 400 mg/dia (uma cápsula de 100 mg, quatro vezes ao dia) por sete dias; • Grupo II: Administração via oral de 800 mg/dia (duas cápsulas de 100 mg, quatro vezes ao dia) por sete dias. • Grupo III: Controle. 	Tratamento medicamentoso padrão	Receberam apenas o tratamento medicamentoso padrão	O tempo de internação de 28 dias foi significativamente menor em ambos os grupos que receberam própolis do que no grupo de tratamento padrão, com uma diferença média entre a menor dose de própolis e o controle de -3,03 dias (95% intervalo de confiança [IC] -6,23 a -0,07; p = 0,049; mediana 7 vs. 12 dias), e para a maior dose de própolis em comparação com o controle foi de -3,88 dias (95% CI -7,00 a -1,09; p = 0,009; mediana 6 vs. 12 dias);	O EA mais grave foi choque/necessidade de DVA e ocorreu em 23,8% dos participantes do grupo controle, 10% no grupo I e 7,1% no grupo II (p = 0,098); A insuficiência respiratória aguda ocorreu em 19,5% no grupo controle, 5,3% no grupo I e 7,3% no grupo II. EAs gastrointestinais, ocorreram em dois participantes, sendo um do grupo I e um do grupo controle. Um indivíduo do grupo controle teve cefaleia.
---------------------------------------	--	---	---------------------------------	--	---	---

Vitamina A / (OSVE-VITAMINA A 50.000U/1ML AMP)

SOMI et al., 2022 (Irã)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 indivíduos com COVID-19; • Detecção por meio do método RT-PCR; • 19 do sexo masculino; • 11 do sexo feminino; 	Administração via intramuscular (ampola), em uma dose diária de 50.000 UI de vitamina A, por no máximo duas semanas.	Tratamento medicamentoso padrão	Receberam apenas o tratamento medicamentoso padrão;	Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à duração da internação (p = 0,49).	Nenhum EA foi relatado no grupo de intervenção.
--------------------------------	---	--	---------------------------------	---	--	---

- Idade média:
Grupo intervenção (n = 15): 59,2±14,65 anos;
Grupo controle (n = 15): 61,28±4,94 anos;

Vitamina C

TEHRANI et al., 2022 (Irã)	<ul style="list-style-type: none"> • 44 indivíduos com COVID-19; • Detecção por meio do método PCR e TOMO de tórax; • 16 do sexo masculino; • 28 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 18): 58±19 anos; Grupo controle (n = 26): 61±17 anos; 	Administração via intravenosa, na dose de 2 g a cada 6 horas, por 5 dias.	Tratamento medicamento so padrão	Receberam apenas o tratamento medicamentoso padrão;	Não houve alterações significativas entre os grupos quanto ao tempo de internação (Grupo intervenção 14±8 vs. Grupo controle 17±8 dias; p = 0,23).	Não relatada;
ZHANG et al., 2021 (China)	<ul style="list-style-type: none"> • 56 indivíduos com COVID-19 grave em UTI; • Detecção por meio do método RT-PCR; • 36 do sexo masculino; • 20 do sexo feminino; • Idade média: Grupo intervenção (n = 27): 66,3±11,2 anos; Grupo placebo (n = 29): 67±14,3 anos; 	Administração de 12 g de vitamina C diluída em 50 mL de água bacteriostática, via intravenosa, a cada 12 horas, a uma taxa de 12 mL/hora por bomba de infusão, por 7 dias.	Tratamento medicamento so padrão	Placebo (infusão de 50 mL água bacteriostática a cada 12 h), com aparência similar ao produto intervenção.	Não houve diferenças significativas quanto ao tempo de internação hospitalar, os indivíduos do grupo intervenção permaneceram no hospital em média 35±17 dias, enquanto os indivíduos do grupo placebo permaneceram em média 32,8±17 dias (p = 0,65).	Durante o período de infusão a creatinina sérica foi de 64,2 [46,58-85,45] no dia 1 e 57,5 [39,95-71] µmol/L no dia 7 no grupo intervenção vs. 64,2 [52-81,70] e 63,50[51,7-104,5] µmol/L, respectivamente, no grupo controle. Houve aumento da bilirrubina total entre

o 1º e 7º dia no grupo placebo. Não houve outros EAs relacionados ao estudo.

Legenda: cc: Centímetro cúbico; COVID-19: Doença do coronavírus 2019; DVA: Droga vasoativa; DM: Diferença média; DP: Desvio padrão; EAs: Eventos adversos; ECG: Ecocardiograma; g: gramas; IC: Intervalo de confiança; IQR: Intervalo interquartilico; L: Litro; mcg ou µg: Micrograma; mg: Miligrama; mL: Mililitro; n: Número; ng: Nanograma; OR: *Odds Ratio*; PCR: Reação em cadeia polimerase; RAs: Reações adversas; RT-PCR: Reação em cadeia polimerase em transcrição reversa; TOMO: Tomografia computadorizada; UI: Unidade internacional; µmol: Micromol; UTI's: Unidades de terapia intensiva; vs.: Versus.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

APÊNDICE A – Material Suplementar.

Quadro 1 - Estratégias de buscas utilizadas nas diferentes bases de dados eletrônicas selecionadas.

Embase

(('coronavirus disease 2019'/de AND 'biological product'/de OR 'phytochemical'/de OR 'medicinal plant'/de OR 'phytotherapy'/de OR 'vitamin'/de OR 'mineral'/de) AND 'drug therapy'/de OR 'placebo effect'/de) AND [2019-2023]/py

OBS: “Search carried out in term emtree” Filteres applied: ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it)

MEDLINE (via PUBMED)

(sars-cov-2[MeSH Terms]) OR (covid-19[MeSH Terms]) AND ("biological products"[MeSH Terms] OR "phytochemicals"[MeSH Terms] OR "plants, medicinal"[MeSH Terms] OR "phytotherapy"[MeSH Terms] OR "vitamins"[MeSH Terms] OR "minerals"[MeSH Terms]) AND (2019:2023[pdat]) AND ("drug therapy"[MeSH Terms] OR "covid 19 drug treatment"[MeSH Terms] OR "placebo effect"[MeSH Terms]) AND (2019:2023[pdat]) NOT (review [publication type])

World Health Organization Global Literature on Coronavirus Disease

(SARS-CoV-2)* OR (COVID-19)* AND (Biological Products)* OR (Phytochemicals)* OR (Plants, Medicinal)* OR (Phytotherapy)* OR (Vitamins)* OR (Minerals)* AND (drug therapy)* OR (covid-19 drug treatment)* OR (placebo effect)* in Title, Abstract, Keyword

OBS: Filteres applied: Document type: Article

Scopus

(TITLE-ABS-KEY (sars-cov-2) OR TITLE-ABS-KEY (covid-19) AND TITLE-ABS-KEY ("biological products") OR TITLE-ABS-KEY (phytochemicals) OR TITLE-ABS-KEY ("plants, medicinal") OR TITLE-ABS-KEY (phytotherapy) OR TITLE-ABS-KEY (vitamins) OR TITLE-ABS-KEY (minerals) AND TITLE-ABS-KEY ("drug therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("covid-19 drug treatment") OR TITLE-ABS-KEY ("placebo effect")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))

OBS: Filteres applied: Document type: Article

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Biological Products OR Phytochemicals OR Plants, Medicinal OR Phytotherapy OR Vitamins OR Minerals) AND (drug therapy OR covid-19 drug treatment OR placebo effect) in Title, Abstract, Keyword

OBS: Filteres applied: Trials

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)

((sars-cov-2 OR covid-19) AND ("biological products" OR phytochemicals OR

"plants, medicinal" OR phytotherapy OR vitamins OR minerals)) in MeSH Terms

Web of Science

(((((((((TS=(sars-cov-2)) OR TS=(covid-19)) AND TS=("biological products")) OR TS=(phytochemicals)) OR TS=("plants, medicinal")) OR TS=(phytotherapy)) OR TS=(vitamins)) OR TS=(minerals)) AND TS=("drug therapy")) OR TS=("covid-19 drug treatment")) OR TS=("placebo effect")

OBS: Filteres applied: Document Types: Article + Publication years 2023 OR 2022 OR 2021 OR 2020 OR 2019

ClinicalTrials

“Advanced Search”; Condition or disease: SARS-CoV-2 + Other terms: COVID-19 + Intervention/Treatment: (biological products OR phytochemicals OR plants, medicinal OR phytotherapy OR vitamins OR minerals)

OBS: Applied filters: Study type: Interventional Studies (Clinical Trials) + Completed Studies + Studies With Results

OpenGrey

(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Biological Products OR Phytochemicals OR Plants, Medicinal OR Phytotherapy OR Vitamins OR Minerals) AND (drug therapy OR covid-19 drug treatment OR placebo effect)

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa evidenciou três principais contribuições teóricas a respeito do uso de produtos naturais na COVID-19. Primeiramente, a análise dos dezenove estudos incluídos na revisão, permitiu com que identificássemos diferentes produtos naturais que foram testados quanto a redução do tempo de hospitalização de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. A segunda contribuição diz respeito ao conhecimento de quais produtos naturais apresentam respostas positivas e com significância estatística sobre o tema abordado. Além disso, a presente revisão contribui com a ratificação das evidências apontadas na literatura científica disponível sobre os efeitos benéficos associados ao uso de produtos naturais e a prática da medicina tradicional.

É importante ressaltar, que a presente pesquisa apresenta algumas limitações, como a ausência de informações importantes em alguns dos estudos incluídos e/ou a presença de informações divergentes ao longo do texto, ou ainda, a possível não inclusão de alguns produtos naturais com propriedades promotoras contra a COVID-19, devido a estratégia de busca e critérios de elegibilidade adotados. Sendo necessário a interpretação cautelosa das informações encontradas.

Esperamos que a presente pesquisa sirva como base para o desenvolvimento de novos estudos sobre o tema abordado, pois, são necessários mais estudos com os produtos naturais encontrados, uma vez que foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado referente a quase todos esses produtos. Além disso, identificamos uma ampla variância entre os modelos de estudos, sendo necessário a padronização dessas pesquisas e a construção

de consensos que contenham protocolos de intervenção que possam ser adotados na prática clínica.

5. REFERÊNCIAS

AHN, Kyungseop. The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs. **BMB reports**, v. 50, n. 3, p. 111, 2017. <https://doi.org/10.5483%2FBMBRep.2017.50.3.221>.

AL NAGGAR, Yahya et al. Fighting against the second wave of COVID-19: Can honeybee products help protect against the pandemic?. **Saudi journal of biological sciences**, v. 28, n. 3, p. 1519-1527, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.12.031>.

ALFARO, Sophie et al. A closer look at US COVID-19 vaccination rates and the emergence of new SARS-CoV-2 variants: It's never late to do the right thing. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 69, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102709>.

ALOTAIBI, Saqer S. et al. Potential significance of medicinal plants in forensic analysis: A review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 7, p. 3929-3935, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.03.071>.

ALOTIBY, Amna Abdullah; AL-HARBI, Laila Naif. Prevalence of using herbs and natural products as a protective measure during the COVID-19 pandemic among the Saudi population: an online cross-sectional survey. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, n. 5, p. 410-417, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.04.001>.

ANJUM, Syed Ishtiaq et al. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 26, n. 7, p. 1695-1703, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>.

ANTONIO, A. S. et al. Efficacy and sustainability of natural products in COVID-19 treatment development: opportunities and challenges in using agro-industrial waste from Citrus and apple. **Heliyon**, v. 7, n. 8, p. e07816, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07816>.

ARUNG, Enos Tangke et al. Cytotoxicity effect of honey, bee pollen, and propolis from seven stingless bees in some cancer cell lines. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 12, p. 7182-7189, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.017>.

ASSADIASL, Sara et al. COVID-19: Significance of antibodies. **Human Antibodies**, v. 28, n. 4, p. 287-297, 2020. DOI: 10.3233/HAB-200429.

ATTIA, Youssef A. et al. COVID-19 pandemic: Impacts on bees, beekeeping, and potential role of bee products as antiviral agents and immune enhancers. **Environmental Science and Pollution Research**, p. 1-14, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17643-8>.

AUGUSTIN, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. **The Lancet Regional Health-Europe**, v. 6, p. 100122, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.

BACHEVSKI, Dimitri et al. Back to the basics: Propolis and COVID-19. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 4, p. e13780, 2020. <https://doi.org/10.1111/dth.13780>.

BAIG, Abdul Mannan. Deleterious outcomes in long-hauler COVID-19: the effects of SARS-CoV-2 on the CNS in chronic COVID syndrome. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 24, p. 4017-4020, 2020. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00725>.

BHAT; RISHI; CHADLA. Understanding the Epigenetic Mechanisms in SARS CoV-2 Infection and Potential Therapeutic Approaches. **Virus Research**, p. 198853, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198853>.

BIZZOCA, Maria Eleonora et al. Natural compounds may contribute in preventing SARS-CoV-2 infection: a narrative review. **Food Science and Human Wellness**, v. 11, n. 5, p. 1134-1142, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.04.005>.

BOUYAHYA, Abdelhakim et al. Anti-inflammatory and analgesic properties of Moroccan medicinal plants: Phytochemistry, in vitro and in vivo investigations, mechanism insights, clinical evidences and perspectives. **Journal of pharmaceutical analysis**, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.07.004>.

BOY, Henry Ivanz A. et al. Recommended medicinal plants as source of natural products: a review. **Digital Chinese Medicine**, v. 1, n. 2, p. 131-142, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2589-3777\(19\)30018-7](https://doi.org/10.1016/S2589-3777(19)30018-7).

BRIDGLAND, Victoria ME et al. Why the COVID-19 pandemic is a traumatic stressor. **PloS one**, v. 16, n. 1, p. e0240146, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240146>.

CALDER, Philip C. et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1181, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>.

CAMPOCCIA, Davide et al. Exploring the anticancer effects of standardized extracts of poplar-type propolis: In vitro cytotoxicity toward cancer and normal cell lines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 141, p. 111895, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111895>.

CAVAILLON, Jean-Marc; OSUCHOWSKI, Marcin F. COVID-19 and earlier pandemics, sepsis, and vaccines: A historical perspective. **Journal of Intensive Medicine**, v. 1, n. 1, p. 4-13, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.04.003>.

CHANDIR, Subhash et al. Impact of COVID-19 lockdown on routine immunisation in Karachi, Pakistan. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 9, p. e1118-e1120, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30290-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30290-4).

CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 418-423, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>.

DA, Jun et al. Kaempferol promotes apoptosis while inhibiting cell proliferation via androgen-dependent pathway and suppressing vasculogenic mimicry and invasion in prostate cancer. **Analytical Cellular Pathology**, v. 2019, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1907698>.

DEL RIO C.; COLLINS LF; MALANI P. Long-term Health Consequences of COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 17, p. 1723–1724, 2020. doi:10.1001/jama.2020.19719.

DEPPE, A. C. et al. Priorisierung intensivmedizinischer Behandlungsplätze–Konzeptvorschlag. **Der Chirurg**, v. 92, n. 9, p. 822-829, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01334-0>.

DILOKTHORNSAKUL, Witoo et al. Potential effects of propolis and honey in COVID-19 prevention and treatment: A systematic review of in silico and clinical studies. **Journal of integrative medicine**, v. 20, n. 2, p. 114-125, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2022.01.008>.

DINDA, Biswanath; DINDA, Subhajit; DINDA, Manikarna. Therapeutic potential of green tea catechin,(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) in SARS-CoV-2 infection: major interactions with host/virus proteases. **Phytomedicine plus**, p. 100402, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100402>.

ELISSA, Laila Ahmed; ELSHERBINY, Nehal Mohsen; MAGMOMAH, Abdalkareem Omar. Propolis restored adiponectin level in type 2 diabetes through PPAR γ activation. **Egyptian journal of basic and applied sciences**, v. 2, n. 4, p. 318-326, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2015.06.003>.

FEIKIN, Daniel R. et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. **The Lancet**, v. 399, n. 10328, p. 924-944, 2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0).

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. Long COVID: current definition. **Infection**, v. 50, p. 285–286, 2022. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01696-5>.

FUNG, To Sing et al. Human coronavirus: host-pathogen interaction. **Annu Rev Microbiol**, v. 73, n. 1, p. 529-57, 2019. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759>.

GARCÍA, Luis F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1441, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>.

GOMBART, Adrian F.; PIERRE, Adeline; MAGGINI, Silvia. A review of micronutrients and the immune system–working in harmony to reduce the risk

of infection. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 236, 2020.
<https://doi.org/10.3390/nu12010236>.

GORBALENYA, Alexander E. et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat. Microbiol**, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020.
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.

GREENHALGH, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. **BMJ**, v. 370, p. m3026, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

GUARALDI, Giovanni et al. The interplay of post-acute COVID-19 syndrome and aging: a biological, clinical and public health approach. **Ageing Research Reviews**, p. 101686, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101686>.

GULER, Halil Ibrahim et al. Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by molecular docking study. **Archives of microbiology**, v. 203, n. 6, p. 3557-3564, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02351-1>.

HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280. e8, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

HOLMAN, E. Alison et al. The unfolding COVID-19 pandemic: A probability-based, nationally representative study of mental health in the United States. **Science advances**, v. 6, n. 42, p. eabd5390, 2020.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abd5390>.

HOLMES, Edward C. et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. **Cell**, v. 184, n. 19, p. 4848-4856, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>.

HORI, Juliana I. et al. The inhibition of inflammasome by Brazilian propolis (EPP-AF). **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2013, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/418508>.

HUYNH, Nhi et al. Depletion of p21-activated kinase 1 up-regulates the immune system of APC Δ 14/+ mice and inhibits intestinal tumorigenesis. **BMC cancer**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3432-0>.

JAFARZADEH, Abdollah; JAFARZADEH, Sara; NEMATI, Maryam. Therapeutic potential of ginger against COVID-19: Is there enough evidence?. **Journal of Traditional Chinese Medical Sciences**, v. 8, n. 4, p. 267-279, 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2021.10.001>.

JIANG, F. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **J GEN INTERN MED**, v. 35, p. 1545-1549, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>.

KATO, Yuri et al. Drug repurposing for the treatment of COVID-19. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 149, n. 3, p. 108-114, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2022.04.007>.

KEFLIE; BIESALSKI. Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating COVID-19. **Nutrition**, v. 84, p. 111103, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111103>.

KHAYRANI, Apriliana Cahya et al. Evaluating the potency of Sulawesi propolis compounds as ACE-2 inhibitors through molecular docking for COVID-19 drug discovery preliminary study. **Journal of King Saud University-Science**, v. 33, n. 2, p. 101297, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.101297>.

KNOLL; WONODI. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. **The Lancet**, v. 397, n. 10269, p. 72-74, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4).

KOSARI, Morteza et al. The effect of propolis plus *Hyoscyamus niger* L. methanolic extract on clinical symptoms in patients with acute respiratory syndrome suspected to COVID-19: A clinical trial. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 7, p. 4000-4006, 2021. <https://doi.org/10.1002/ptr.7116>.

KOSHAK, Abdulrahman E. et al. *Nigella sativa* for the treatment of COVID-19: An open-label randomized controlled clinical trial. **Complementary therapies in medicine**, v. 61, p. 102769, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102769>.

LASMININGRUM, Lina et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the volume of chronic suppurative otitis media surgeries: A cohort retrospective study. **Annals of Medicine and Surgery**, p. 103921, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103921>.

LI, Chang-Xing et al. A critical analysis of the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic, emerging variants, therapeutic interventions, and vaccination strategies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112550, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112550>.

LUO, Hua et al. Reflections on treatment of COVID-19 with traditional Chinese medicine. **Chinese Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-14, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00375-1>.

LYTRAS, Spyros et al. Exploring the natural origins of SARS-CoV-2 in the light of recombination. **Genome biology and evolution**, v. 14, n. 2, p. evac018, 2022. <https://doi.org/10.1093/gbe/evac018>.

MALIK, Jahanzeb et al. Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updated systematic review. **MedRxiv**, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.09.21256911>.

MALIK, Jonaid Ahmad et al. The impact of COVID-19 on the comorbidities: a review of recent updates for combating it. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 5, p. 3586-99, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.006>.

MANJUNATH, Souparnika H.; THIMMULAPPA, Rajesh K. Antiviral, immunomodulatory, and anticoagulant effects of quercetin and its derivatives: Potential role in prevention and management of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.09.009>.

MARUTA, Hiroshi; HE, Hong. PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19. **Medicine in drug discovery**, v. 6, p. 100039, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100039>.

MATOSO, Leonardo Magela Lopes; MATOSO, Mônica Betânia Lopes. Extrato de Própolis no Combate ao COVID-19: um Relato de Experiência em Nível da Atenção Básica em Saúde. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 25, n. 1, p. 85-94, 2021. <https://doi.org/10.17921/1415-6938.2021v25n1p85-94>.

MEERAN, MF Nagoor et al. Can limonene be a possible candidate for evaluation as an agent or adjuvant against infection, immunity, and inflammation in COVID-19?. **Heliyon**, v. 7, n. 1, p. e05703, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05703>.

MICHELEN, Melina et al. Characterising long COVID: a living systematic review. **BMJ Global Health**, v. 6, n. 9, p. e005427, 2021. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005427>.

MORENO-PÉREZ, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. **Journal of Infection**, v. 82, n. 3, p. 378-383, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>.

MUNBLIT, Daniel et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 7, p. 715-724, 2022. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00169-2).

MÜNSTEDT, Karsten; MÄNNLE, Heidrun. Bee products and their role in cancer prevention and treatment. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 51, p. 102390, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102390>.

MUNSTER, Vincent J. et al. A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 692-694, 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2000929.

NALBANDIAN, Ani et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature medicine**, v. 27, n. 4, p. 601-615, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.

NETO, José Clementino et al. Cardioprotective effect of hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n. 1, p. 100190, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100190>.

NICOLA, Maria et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. **International journal of surgery**, v. 78, p. 185-193, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.04.018>.

OLAS, Beata. Bee Products as Interesting Natural Agents for the Prevention and Treatment of Common Cardiovascular Diseases. **Nutrients**, v. 14, n. 11, p. 2267, 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14112267>.

PERIN, Douglas M. Puricelli et al. Interruption of cancer screening services due to COVID-19 pandemic: lessons from previous disasters. **Preventive Medicine Reports**, v. 23, p. 101399, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101399>.

PILLAY, Vijay V.; SASIDHARAN, Anu. Oleander and datura poisoning: an update. **Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, v. 23, n. 4, p. S250, 2019. <https://doi.org/10.5005%2Fjcp-journals-10071-23302>.

QU, Guangbo et al. An imperative need for research on the role of environmental factors in transmission of novel coronavirus (COVID-19). **Ambiente. Sci. Technol.**, v. 54, n. 7, p. 3730–3732, 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c01102>.

RANNEY, Megan L.; GRIFFETH, Valerie; JHA, Ashish K. Critical supply shortages—the need for ventilators and personal protective equipment during the Covid-19 pandemic. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. e41, 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2006141.

RAOULT, Didier et al. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. **Cell stress**, v. 4, n. 4, p. 66, 2020. doi: 10.15698/cst2020.04.216.

REDHONO, Dhani et al. The effect of Ethanolic extract of Indonesian propolis on endothelial dysfunction and Multi Organ dysfunction syndrome in anthrax animal model. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 2, p. 1118, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.054>.

REFAAT, Hesham et al. Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. **International journal of pharmaceuticals**, v. 592, p. 120028, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120028>.

- ROBERTS, C. Michael et al. COVID-19: a complex multisystem disorder. **British Journal of Anaesthesia**, v. 125, n. 3, p. 238-242, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.013>.
- RODRIGUES, Tamara S. et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. **Journal of Experimental Medicine**, v. 218, n. 3, 2021. <https://doi.org/10.1084/jem.20201707>.
- ROJCZYK, Ewa et al. Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 262, p. 113159, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113159>.
- ROSENBAUM, Lisa. The untold toll—the pandemic’s effects on patients without Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 24, p. 2368-2371, 2020. DOI: 10.1056/NEJMms2009984.
- RUDIN-RUSH, Lorin et al. Food insecurity during the first year of the COVID-19 pandemic in four African countries. **Food policy**, p. 102306, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2022.102306>.
- RUIZ-PADILLA, Alan Joel et al. Use of allopathic and complementary medicine for preventing SARS-CoV-2 infection in Mexican adults: a national survey. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, n. 9, p. 1056-1060, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.07.009>.
- SAHLAN, Muhamad et al. Molecular interaction analysis of Sulawesi propolis compounds with SARS-CoV-2 main protease as preliminary study for COVID-19 drug discovery. **Journal of King Saud University-Science**, v. 33, n. 1, p. 101234, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.101234>.
- SAMADI, Nazli et al. Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. **Journal of integrative medicine**, v. 15, n. 2, p. 124-134, 2017. [https://doi.org/10.1016/S2095-4964\(17\)60315-7](https://doi.org/10.1016/S2095-4964(17)60315-7).
- SBERNA, Giuseppe et al. In vitro Evaluation of Antiviral Efficacy of a Standardized Hydroalcoholic Extract of Poplar Type Propolis Against SARS-CoV-2. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 2022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.799546>.
- SCORZA, Carla A. et al. Propolis and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from nature. **Complementary therapies in clinical practice**, v. 41, p. 101227, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101227>.
- SHEDOEVA, Aleksandra et al. Wound healing and the use of medicinal plants. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2684108>.

SILVA, et al. Foods, nutraceuticals and medicinal plants used as complementary practice in facing up the coronavirus (covid-19) symptoms: a review. **Scielo**, Preprint, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.317>.

SILVEIRA, et al. Effects of Brazilian green propolis on proteinuria and renal function in patients with chronic kidney disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **BMC Nephrol**, v. 20, p. 140, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1337-7>.

SILVEIRA, et al. Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111526, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111526>.

SORIANO, Joan B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. e102-e107, 2022. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).

STEPHEN; ERIC. COVID-19 emergency measures and the impending authoritarian pandemic, **Journal of Law and the Biosciences**, v. 7, p. Isaa064, 2020. <https://doi.org/10.1093/jlb/Isaa064>.

TACCONE, et al. The role of organizational characteristics on the outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU in Belgium. **The Lancet Regional Health-Europe**, v. 2, p. 100019, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2020.100019>.

TAHAMTAN, Alireza; ARDEBILI, Abdollah. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 20, n. 5, p. 453-454, 2020. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>.

TAN, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019– 2020. **China CDC Weekly**, v. 2, n. 4, p. 61-62, 2020. <http://dx.doi.org/10.46234/ccdcw2020.017>.

THIMMULAPPA, Rajesh K. et al. Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. **Heliyon**, v. 7, n. 2, p. e06350, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06350>.

UPPAL, Amit et al. Critical Care And Emergency Department Response At The Epicenter Of The COVID-19 Pandemic: New York City's public health system response to COVID-19 included increasing the number of intensive care units, transferring patients between hospitals, and supplementing critical care staff. **Health Affairs**, v. 39, n. 8, p. 1443-1449, 2020. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00901>.

USHER, Kim et al. **Family violence and COVID-19: Increased vulnerability and reduced options for support.** *International journal of mental health nursing*, 2020. doi: 10.1111/inm.12735.

VANICHKACHORN, et al. Post COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at the Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 96, n. 7, p. 1782-1791, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>.

VILLAR, Juan Carlos et al. Defining post-COVID condition. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 3, p. 316-317, 2022. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00060-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00060-3).

WANG, Bin et al. Systems pharmacology-based drug discovery and active mechanism of natural products for coronavirus pneumonia (COVID-19): An example using flavonoids. **Computers in biology and medicine**, v. 143, p. 105241, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105241>.

WATSON, Oliver J. et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, 2022. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6).

WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 - 11 March 2020. WHO, 2020. Disponível em: <
<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 10 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/> (last cited: [08 of aug. of 2022]).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Ed. 49, 2021. Disponível em: <
file:///C:/Users/test/Downloads/20210720_Weekly_Epi_Update_49.pdf>. Acesso em: 23 de jul 2021.

XIAN, Yanfang et al. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 10, n. 7, p. 1163-1174, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.06.002>.

YUSUF, Abdurrahman Pharmacy et al. Herbal medications and natural products for patients with covid-19 and diabetes mellitus: potentials and challenges. **Phytomedicine Plus**, p. 100280, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100280>.

ZHANG, Linlin et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. **Science**, v. 368, n. 6489, p. 409-412, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>.

ZHANG, Wenwen et al. Optimized extraction based on the terpenoids of *Heterotrigona itama* propolis and their antioxidative and anti-inflammatory activities. **Journal of Food Biochemistry**, v. 44, n. 8, p. e13296, 2020. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13296>.

ZHOU, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, p. 270–273, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

ZHOU, Minmin et al. Bergamottin, a bioactive component of bergamot, inhibits SARS-CoV-2 infection in golden Syrian hamsters. **Antiviral Research**, v. 204, p. 105365, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105365>.