



**ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS
PARA O ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA.**

**ESSENTIAL OILS: A REVIEW OF SCIENTIFIC EVIDENCE FOR
FACING THE PANDEMIC.**

*Rosangela Martines Echeverria
Instituto Brasília Ambiental -DF
Luciana Rodrigues Mabote
Universidade de Rovuma - Moçambique
Júlio César dos Santos
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia*

RESUMO:

Os óleos essenciais (OEs) têm diversas propriedades biológicas, como antiviral, antibacteriana e antimicrobiana, que podem atuar no vírus de forma a prevenir o invasor, a exemplo do Sars-CoV-2. O vírus contém bicamada lipídica que são atacadas por muitos compostos exógenos, por exemplo, os óleos essenciais que contêm princípios ativos, como compostos fenólicos, terpenóides, alcalóides, fenilpropanóides que atuam na camada viral. Este artigo tem o objetivo de reunir algumas evidências científicas, como também simulações de computador, os chamados estudos sílicos, que apontem o uso de óleos essenciais para prevenir a contaminação e apoiar na recuperação da saúde dos infectados. O método teve como base pesquisas bibliográficas em periódicos, especialmente: 1) PubMed; 2) Periódicos Capes; 3) ResearchGate; 4) BVS Saúde e 5) DOAJ - período de 2015 a 2021. A partir de descritores propostos “ óleos essenciais e COVID-19” foi obtido 97 artigos, dos quais 7 foram selecionados nesta revisão bibliográfica, conforme metodologia proposta. Os principais OEs com resultados promissores foram gerânio, limão, Melaleuca *cajuputi*, alho e eucalipto, e os devidos princípios ativos, por meio de estudos de acoplamento molecular computadorizado e um artigo sobre o OE de tomilho, teve ensaio clínico randomizado. As evidências científicas ocorrem em 8 países, com resultados promissores para prevenção e recuperação da COVID-19.

Palavras chaves: Óleos essenciais antivirais, princípios ativos, SARS-CoV-2.



ABSTRACT:

Essential oils (EOs) have several biological properties, such as antiviral, antibacterial and antimicrobial, which can act on the virus in order to prevent the invader, such as Sars-CoV-2. The virus contains lipid bilayers that are attacked by many exogenous compounds, for example, essential oils that contain active principles such as phenolic compounds, terpenoids, alkaloids, phenylpropanoids that act on the viral layer. This article aims to gather some scientific evidence, as also computer simulations, called silicio simulation, that points to the use of essential oils to prevent contamination and support the recovery of the health of those infected. The method was based on bibliographic research in journals, especially: 1) PubMed; 2) Capes journals; 3) ResearchGate; 4) BSV Health and 5) DOAJ - period from 2015 to 2021. From the proposed descriptors “essential oils and COVID-19”, 97 articles were obtained, of which 7 were selected in this literature review, according to the proposed methodology. The main EOs with promising results were geranium, lemon, tea tree cajuputi, garlic and eucalyptus, and the appropriate active principles, through computerized molecular coupling studies and an article on the EO of thyme, had a randomized clinical trial. Scientific evidence occurs in 8 countries, with promising results for the prevention and recovery of COVID-19.

Keywords: antiviral essential oils, active ingredients, SARS-CoV-2.



INTRODUÇÃO

Os óleos essenciais (OE) são substâncias extraídas de planta aromática e têm diversas propriedades biológicas, dentre elas, a possibilidade de atuar como um novo agente antiviral na prevenção das ameaças apresentadas por vírus patogênicos, como o Sars-CoV-2. Os OEs são considerados ativos contra uma ampla variedade de vírus com comprovações científicas, como influenza (IFV), herpes humano (HSV), imunodeficiência humana (HIV), febre amarela e influenza aviária (Ma et al, 2020).

Na história, Baudoux (2018), informa que nos séculos XVI e XVII, mais de 100 óleos essenciais eram utilizados em doenças específicas graças ao conhecimento da ancestralidade e que eram enriquecidas pelas descobertas da medicina tradicional. Willen (2018), informa que atualmente vários hospitais, creches e clínicas e residências norte-americanas colocam em difusor atmosférico, óleos essenciais anti-infecciosos, pois as moléculas aromáticas são capazes de destruir os germes de impedir a proliferação tanto nos organismos vivos quanto o meio ambiente. Assim, o contexto histórico milenar oferece respostas de um caminho positivo a novas descobertas de inibição do (SARS) -CoV-2, pois o uso de substâncias aromáticas ocorre em diversas civilizações desde a era Egípcia até os dias atuais.

O SARS-CoVs (a síndrome respiratória aguda grave) é um vírus da família dos coronavírus que, ao infectar humanos, causa uma doença chamada Covid-19, que atinge principalmente o sistema respiratório (Instituto Butantã, 2022). Segundo Hensel, et al. (2020), o vírus com envelope (por exemplo, coronavírus e vírus da influenza) têm uma bicamada lipídica derivada de sistemas de membrana celular da célula hospedeira. Esses invólucros do vírus são atacados por muitos compostos exógenos (por exemplo, solventes, detergentes, substâncias lipofílicas, como óleos essenciais). Os óleos essenciais, por sua vez, contêm constituintes ativos, como compostos fenólicos, terpenóides, alcalóides, fenilpropanóides, e outros, que são responsáveis por suas propriedades biológicas, como antiviral, antibacteriana, antimicrobiana e atividade antioxidante, que podem atuar no vírus de forma a combater o



invasor (Hensel, et al., 2020). Asif et al. (2020) informa ainda que o vírus Sars-CoV-2 tem uma natureza lipofílica e que os OEs podem penetrar nas membranas virais levando à ruptura desta camada. E que estes óleos voláteis contêm vários fitoquímicos que podem agir sinergicamente, em vários estágios da replicação viral, e induzir efeitos positivos no sistema respiratório do hospedeiro.

Desta forma, o presente artigo tem o objetivo de identificar evidências científicas que apontem o uso de óleos essenciais como preventivo da contaminação do (SARS) -CoV-2, e consequentemente, a técnica da aromaterapia como auxílio na recuperação da saúde dos infectados, através do alívio dos sintomas.

METODOLOGIA

O método utilizado para a pesquisa bibliográfica foi a busca de informações e consulta à base de dados, em especial, na ordem: 1) PubMed; 2) Periódicos Capes; 3) ResearchGate; 4) BVS Saúde e 5) DOAJ- do período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021. As informações obtidas dos artigos nas bases de dados foram iniciadas com o uso das palavras em inglês e português: A) Óleos essenciais e as variações: B) doenças do trato respiratório e C) COVID-19.

No desenvolvimento da pesquisa foi necessário direcionar os artigos para o descritor mais específico, uma vez que se encontrou 24.559 artigos com o descritor A e as variações B e C. O levantamento de dados exclusivo de “essential oil” resultou em 18.001 artigos, a relação de descritores A e B obteve-se 6.461 artigos e a correlação A e C foram 97 artigos, representados na figura 1.

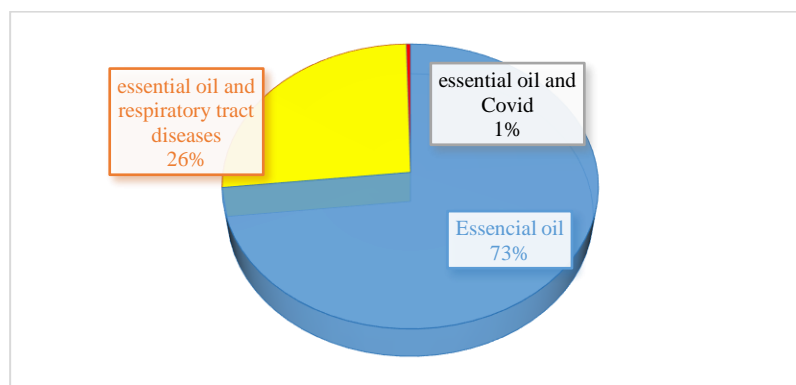


Figura 1: Percentual de artigos científicos obtidos nas bases de dados.

Fonte: Construção dos autores

O assunto geral OE representa 73% da revisão da pesquisa de artigos científicos, enquanto a relação óleo essencial e doenças do trato respiratório correspondem a 26% e a pesquisa de óleo essencial e COVID-19 representa 1% dos artigos publicados. Ao pesquisar revisões de artigos que discorrem sobre óleos essenciais e COVID -19, estes estão contidos em artigos que envolvem doenças do trato respiratório relacionados a óleos essenciais.

Esta seleção de dados foi realizada para verificar o universo representativo de pesquisas dos OE e Covid-19 contida no assunto geral de óleos voláteis. Informa-se que o foco desta revisão era o uso de OE na COVID-19, fato que proporcionou a verificação das evidências científicas, como também simulações computacionais (*in silico*). Conforme Valle (2009), o método *in silico*, ou a experimentação através de simulações computacional, modela um fenômeno natural, o que nada mais é que a construção de um modelo de uma situação real que depois são testadas em determinadas situações para avaliar qual seria sua resposta.

Os periódicos que indicavam estudos conforme o objetivo proposto foram 97 artigos, observado no quadro 1.



Quadro 1. Estratégia de busca nas bases de dados para essential oil and Covid-19.

Base	Descritor	Crítérios de Exclusão	Crítérios de Inclusão	Artigos encontrados
Pubmed	Essential oil and Covid-19	Artigos repetidos Revisões de literatura Estudos que não passaram pelo processo de revisão por pares	Publicados nos últimos 6 anos Estudos publicados em português e inglês	55
Capes	Essential oil and Covid-19			11
ResearchGate	Essential oil and Covid-19			4
BSV Saúde	Essential oil and Covid-19			16
DOAJ	Essential oil and Covid-19			11
Total				97

Fonte: Construção da autora Echeverria, Rosângela M., 2022.

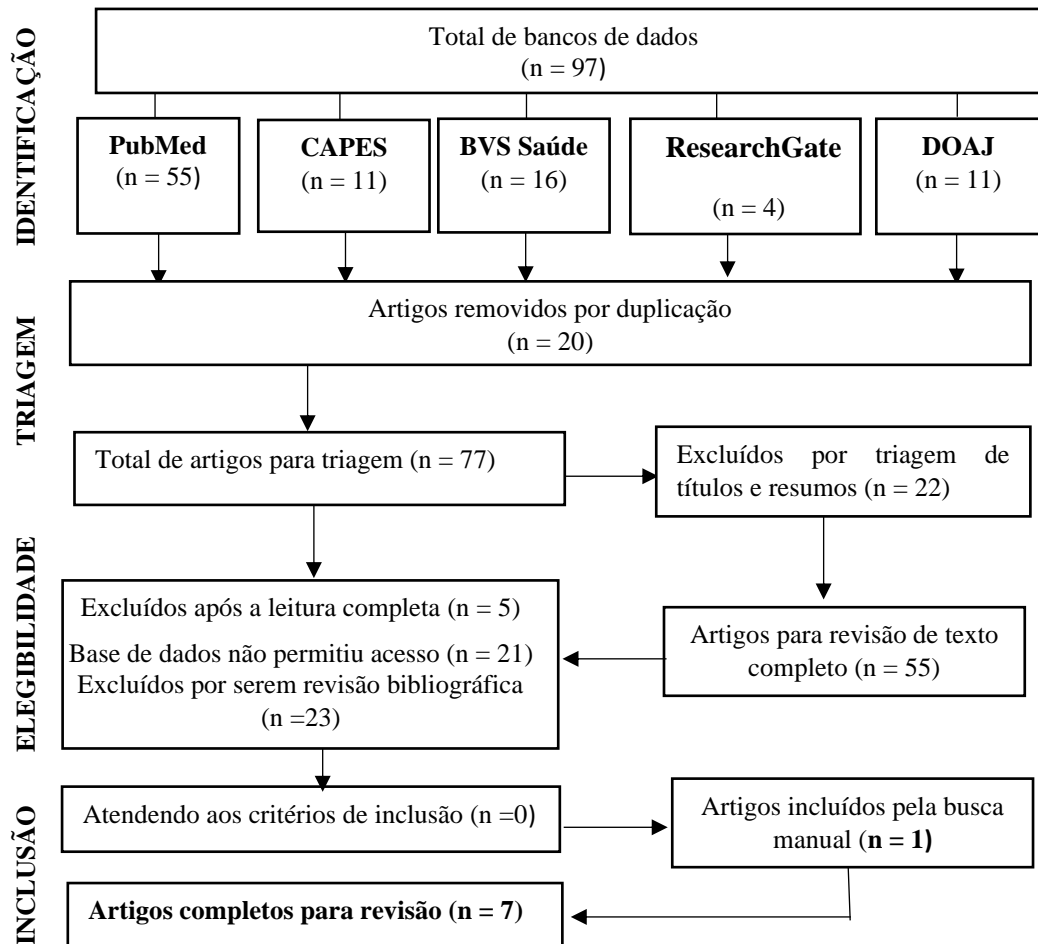
RESULTADOS

Os resultados dos artigos para óleo essencial e COVID-19 são apresentados no fluxograma 1, que representa o método de seleção dos artigos para discussão. De acordo com a quadro 1, foram obtidos 97 artigos para avaliação, conforme a estratégia da base de busca de dados e a quantidade de artigos obtidos em cada variação

Os artigos que se alinhavam à proposta do método foram 97 (noventa e sete), primeiramente pela leitura do título. Por conseguinte, iniciou-se a seleção dos artigos pela leitura do resumo (22), removidos de duplicidade (20), base de dados não permitiu acesso (21), revisão bibliográfica (23), assim ocorrendo a triagem de mais alguns artigos até chegar ao número de 7 (sete) artigos, conforme figura 2.



Figura 2: Fluxograma da seleção dos artigos



Fonte: Construção dos autores.

Os artigos avaliados são os que mais se aproximam da atuação dos óleos essenciais na pandemia, e principalmente, por indicarem respostas para a prevenção e tratamento da COVID-19. Observou-se que, dentre os 97 artigos, 23 representam revisões bibliográficas sobre o uso de óleos essenciais no tratamento dos sintomas da COVID-19 como possíveis apoiadores no processo de recuperação da doença, apesar de não ser foco desta avaliação, torna-se importante ressaltar estes levantamentos de informações para auxílio às futuras pesquisas científicas.

Assim, se obteve sete (7) artigos focos do resultado da pesquisa bibliográfica, que relacionam a evidência científica, como também simulação de computador do uso de óleos essenciais na prevenção e para amenizar os sintomas da Covid-19. No quadro 2, verifica-se a síntese dos principais artigos incluídos.



Quadro 2. Síntese dos artigos incluídos.

Código: Art. 1	País: Taiwan
<p>Referência: Senthil Kumar KJ, <i>et al.</i> Geranium and Lemon Essential Oils and Their Active Compounds Downregulate Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), a SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, in Epithelial Cells. <i>Plants (Basel)</i>. 2020 Jun 19;9(6):770. doi: 10.3390/plants9060770. PMID: 32575476; PMCID: PMC7355681.</p>	
<p>Método: Determinação da citotoxicidade dos óleos essenciais em células HT-29 por ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio (MTT). Com base no ensaio MTT, selecionamos a concentração não citotóxica ideal de óleos essenciais para o ensaio ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2) Em seguida, examinaram o efeito de óleos essenciais selecionados na atividade ACE2 em células HT-29. A análise de qPCR adicional também confirmou que os óleos essenciais de gerânio e limão regularam negativamente o ACE2 e TMPRSS2 níveis de mRNA em células HT-29.</p>	
<p>Objetivo: Avaliar os óleos essenciais de gerânio e limão e seus compostos principais, citronelol, geraniol, limoneno, linalol e acetato de nerila, se podem diminuir a expressão de ACE2 em células epiteliais, bloqueando entrada do vírus nas células hospedeiras, e eventualmente prevenir a infecção viral.</p>	
<p>Resultados: Neste estudo ocorreu o rastreamento do efeito inibitório da ACE2 de 10 princípios ativos de óleos essenciais; entre eles, 8 substâncias dos OEs exibiram inibição significativa da ACE2.</p>	
<p>Como tratar: Utilizar os óleos essenciais de gerânio e limão como promissor na aromaterapia, pois os princípios ativos destes OE, como o citronelol, geraniol, limoneno, linalol e acetato de nerila, podem diminuir a expressão das células epiteliais ACE2, bloqueando a entrada do vírus nas células hospedeiras, e assim, possibilitando a prevenção da infecção viral.</p>	
Código: Art. 2	País: USA e Brasil
<p>Referência: Silva JKRD, Figueiredo PLB, Byler KG, Setzer WN. Essential Oils as Antiviral Agents. Potential of Essential Oils to Treat SARS-CoV-2 Infection: An In-Silico Investigation. <i>Int J Mol Sci</i>. 2020 May 12;21(10):3426. doi: 10.3390/ijms21103426. PMID: 32408699; PMCID: PMC7279430.</p>	
<p>Método: Uma análise de acoplamento molecular foi realizada usando 171 componentes do óleo essencial com a protease principal SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 M pro), endoribonuclease SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 Nsp15 / NendoU), SARS-CoV-2 ADP-ribose-1 " -fosfatase (SARS-CoV-2 ADRP), SARS-CoV-2 RNA polimerase dependente de RNA (SARS-CoV-2 RdRp), o domínio de ligação do pico SARS-CoV-2 proteína (SARS-CoV-2 rS) e enzima conversora de angiotensina humana (hACE2)</p>	
<p>Objetivo: Avaliar óleos essenciais com atividade antiviral com a protease principal da SARS-CoV-2.</p>	
<p>Resultados: Neste trabalho foi realizada uma análise de acoplamento molecular de 171 componentes dos óleos essenciais que exibem atividade antiviral nos alvos proteicos da SARS-CoV-2.</p>	
<p>Como tratar: Utilizar os componentes do óleo essencial que podem agir sinergicamente e potencializar outros agentes antivirais ou fornecer algum alívio dos sintomas do COVID-19. Os compostos (E , E) -α-farneseno, (E) -β-farneseno e (E , E) -farnesol tiveram resultado promissor como ligantes de acoplamento para as proteínas alvo SARS-CoV podendo atuar sinergicamente com outros OE antivirais.</p>	
Código: Art. 3	País: Vietnã
<p>Referência: My TTA, <i>et al.</i> Evaluation of the Inhibitory Activities of COVID-19 of Melaleuca cajuputi Oil Using Docking Simulation. <i>ChemistrySelect</i>. 2020 Jun 8;5(21):6312-6320. doi: 10.1002/slct.202000822. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32572383; PMCID: PMC7300966.</p>	
<p>Método: Simulação de acoplamento de compostos do óleo essencial de Melaleuca cajuputi na proteína ACE2 no corpo humano e na proteína PDB6LU7 no SARS - CoV - 2</p>	
<p>Objetivo: Avaliar 24 substâncias principais no óleo essencial de <i>melaleuca cajuputi</i> (TA) na proteína da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) no corpo humano - o receptor do hospedeiro para SARS-CoV-2 e a protease principal (PDB6LU7) do SARS- CoV-2 .</p>	
<p>Resultados: Os resultados indicam que as proteínas ACE2 e PDB6LU7 foram fortemente inibidas por 10 dos 24 compostos responsáveis por 70,9% no TA. A atividade anticorrosiva mais poderosa é expressa na ordem:</p>	



<p>Terpineol (TA2) \approx Guaiol (TA5) \approx Linalool (TA19) > Cineol (TA1) > β - Selinenol (TA3) > α - Eudesmol (TA4) > γ - Eudesmol (TA7). Verificou-se que Terpineol (TA2), Guaiol (TA5) e Linalool (TA19) são os 3 melhores compostos para ter a capacidade de ligação para as proteínas ACE2 e PDB6LU7 com muitos pontos de convergência e a intensidade inibitória desses compostos em ACE2 e as proteínas PDB6LU7 são quase semelhantes. Curiosamente, as interações sinérgicas dessas 10 substâncias do TA exibem excelente inibição nas proteínas ACE2 e PDB6LU7.</p>	
<p>Como tratar: Utilizar o óleo essencial de <i>Melaleuca cajuputi</i> e princípios ativos, dentre eles terpineol, guaiol e linalol, que apresentaram resultado promissor na prevenção a invasão do SARS - CoV - 2, no corpo humano, quando estas 10 substâncias exibem excelente inibição nas proteínas ACE2 e PDB6LU7, do SARS - CoV - 2.</p>	
<p>Código: Art. 4</p>	<p>País: Vietnã</p>
<p>Referência: Thuy BTP, et al. Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. ACS Omega. 2020 Mar 31;5(14):8312-8320. doi: 10.1021/acsomega.0c00772. Erratum in: ACS Omega. 2020 Jun 23;5(26):16315. PMID: 32363255; PMCID: PMC7123907.</p>	
<p>Método: Dezoito substâncias ativas, incluindo 17 compostos organossulfurados encontrados no óleo essencial de alho (T), foram identificados por análise de GC-MS. Pela primeira vez, usando a técnica de acoplamento molecular, relataram o efeito inibitório dos compostos considerados na proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) do receptor hospedeiro no corpo humano que leva a uma base crucial sobre a resistência ao coronavírus de compostos individuais em a principal proteína protease (PDB6LU7) do SARS-CoV-2. A técnica foi a simulação de acoplamento com Docking Score Energy (DS) e Root-Mean-Square Deviation (RMSD) entre compostos no óleo essencial de alho e a proteína ACE2.</p>	
<p>Objetivo: Investigação sobre a resistência de compostos do óleo essencial de alho à SARS-CoV-2.</p>	
<p>Resultados: Avaliou-se 17 compostos organossulfurados, responsáveis por 99,4% dos teores do óleo essencial de alho, que apresentam fortes interações com os aminoácidos da proteína ACE2 e a principal protease PDB6LU7 do SARS-CoV-2. A atividade anticorrosiva mais forte foi expressa pelo dissulfeto de alila e trissulfeto de alila, que respondem pelo maior teor no óleo essencial de alho (51,3%).</p>	
<p>Como tratar: O óleo essencial de alho, com os ativos organossulfurados, tem fortes interações com os aminoácidos da proteína ACE2 e principal a protease PDB6LU7 do SARS-COV-2, sendo indicado para aprimoramento de futuras pesquisas.</p>	
<p>Código: Art. 5</p>	<p>País: Jalandhar, Índia</p>
<p>Referência: Sharma, AD, & Kaur, I. (2020). Molecular docking and pharmacokinetic screening of eucalyptol (1,8 cineole) from eucalyptus essential oil against SARS-CoV-2. Notulae Scientia Biologicae, 12 (3), 536-545. https://doi.org/10.15835/nsb12210711</p>	
<p>Método: 1) As estruturas das proteínas / macromoléculas do COVID-19 Mpró/ 3CLpró foram obtidas no PDB (https://www.rcsb.org/). 2) No Levantamento de ligantes e drogas, a estrutura do eucaliptol 3D foi recuperada do PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/). As propriedades como medicamento (regra de cinco de Lipinski) e propriedades farmacocinéticas como ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) foram calculados usando a previsão SWISSADME (http://www.swissadme.ch/). A análise de bioatividade foi realizada usando a ferramenta de inspiração (https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties). 3) O modo de ligação de complexos ancorados- As interações Eucaliptol e COVID-19 Mpró/ 3CLpró foram estudados usando o servidor da web pLip (https://projects.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index/). 4) Determinação dos sítios ativos- CASTp foi usada para descobrir os sítios ativo nos aminoácidos de COVID-19 Mpro / 3CLpro (http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2011). 5) Acoplamento molecular - O estudo de acoplamento do eucaliptol sobre COVID-19 Mpro / 3CLpro foi estudado usando: 1-click docking (https://mcule.com/apps/1-click-docking/), PatchDock (https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/) e Swiss Dock (http://www.swissdock.ch/docking).</p>	
<p>Objetivo: Verificar o acoplamento molecular e triagem farmacocinética de 1,8 cineol do óleo essencial de eucalipto contra SARS-CoV-2.</p>	
<p>Resultados: Os estudos atuais revelaram o acoplamento molecular de eucaliptol (1,8 cineol) do óleo essencial de contra a proteína S da COVID-19.</p>	



Como tratar: Utilizar o óleo essencial de eucalipto para atuar como inibidores da proteína SARS-Cov-2-Mpro / 3CL, sendo indicado para o desenvolvimento de novas drogas para o COVID-19.	
Código: Art. 6	Países: Índia, Arábia Saudita e República da Coreia
Referência: Panikar S, <i>et al.</i> Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (Mpro) with pharmacokinetics and toxicological properties. J Infect Public Health. 2021 May;14(5):601-610. doi: 10.1016/j.jiph.2020.12.037. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33848890; PMCID: PMC7874929.	
Método: O presente estudo <i>in silico</i> avalia o efeito de compostos bioativos encontrados no óleo essencial das espécies de Eucalyptus e Corymbia sobre o M ^{pro} por docking. O acoplamento molecular dos sete principais compostos do óleo essencial (citronelol, alfa-terpineol, eucaliptol, d-limoneno, 3-careno, o-cimeno e alfa-pineno) com M ^{pro} foi estudado pelo AutoDock 4.2, e as propriedades foram analisadas pelo visualizador PreADMET e Biovia Discovery Studio.	
Objetivo: Rastrear e identificar a potencialidade dos compostos bioativos presentes nos óleos de eucalipto e corimbia como importantes alvos terapêuticos contra o SARS-CoV-2, com auxílio de acoplamento molecular e sua análise.	
Resultados: Os parâmetros calculados como energia de ligação, interações hidrofóbicas e interações de ligação de hidrogênio de 6LU7 (M ^{pro}) com metabólitos secundários voláteis de eucalipto e corymbia representaram seu escopo como uma opção terapêutica eficaz contra a Covid-19. Entre os compostos ancorados, o eucaliptol apresenta a menor energia de ligação sem toxicidade.	
Como tratar: O resultado deste estudo relatou que o óleo essencial das espécies de <i>eucalyptus</i> e <i>corymbia</i> , principalmente o eucaliptol, pode ser utilizado como um potencial inibidor contra a COVID-19 e também ser utilizado em seu tratamento.	
Código: Art. 7	País: Irã
Referência: Sardari S, Mobaiend A, Ghassemifard L, Kamali K, Khavasi N. Therapeutic Effect of Thyme (Thymus Vulgaris) Essential Oil on Patients with COVID19: A Randomized Clinical Trial. Journal of Advances in Medical and Biomedical Research; 29(133):83-91, 2021.	
Método: Primeiramente houve a preparação do óleo essencial de tomilho por Companhia Farmacêutica, em seguida foi elaborado um questionário sobre os sintomas dos pacientes. Depois, 83 pacientes com COVID-19 internados no Hospital Vali-e Asr, Zanjan, Irã, foram selecionados aleatoriamente e divididos em grupos controle e receptor do OE de tomilho. O questionário foi preenchido e enfatizado para consumir 5 mL do xarope ou OE de tomilho, 5mL, a cada 8 horas por sete dias. Finalmente, uma semana após a primeira visita, o questionário foi preenchido novamente para determinar os efeitos do tomilho sobre os sintomas mencionados. Em seguida, os resultados dos testes foram revisados e relatados.	
Objetivo: Verificar se o <i>Thymus Vulgaris</i> poderia ser útil para reduzir alguns dos sintomas em pacientes que sofrem de COVID-19.	
Resultados: Os resultados uma semana depois de tomar tomilho mostraram que a febre (P<0,027), tontura (P<0,003), tosse, dispneia, dor muscular, dor de cabeça, anorexia, fraqueza e letargia, fadiga e dor na parede torácica foram significativamente reduzidas (P <0,001). Além disso, o nitrogênio da ureia no sangue (BUN) (P<0,004), a contagem de neutrófilos (P<0,001) e o cálcio foram (P<0,034) diminuídos, mas a contagem de linfócitos aumentou significativamente (P<0,001).	
Como tratar: A planta do tomilho ao induzir o efeito antiviral, pode reduzir os sintomas do coronavírus, portanto, é recomendado para amenizar os sintomas do COVID-19, como uso de 5 mL, por 7 dias, a cada 8hs.	

Fonte: Construção dos autores



DISCUSSÃO

Atualmente, diversos óleos essenciais e seus componentes foram clinicamente comprovados como possuindo propriedades antivirais (Astani et al, 2010 e Swamy et al, 2016). Os resultados do presente estudo foram obtidos a partir da revisão de artigos científicos em óleos essenciais na prevenção da COVID-19 e se conectam com as pesquisas de investigação de produtos antivirais nas últimas décadas, o que é observado nos estudos para as espécies aromáticas de gerânio, limão (Senthil et al, 2020), *Melaleuca cajuputi* (My et al, 2020), alho (Thuy et al, 2020), eucalipto (Sharma & Kaur, 2020). E em relação aos cuidados de pacientes, no alívio dos sintomas da COVID-19, foi identificado o OE de tomilho por meio do método clínico randomizado (Sardari et al, 2021).

O óleo essencial de gerânio é obtido das folhas de *Pelargonium graveolens*, sendo tradicionalmente utilizado em complicações fisiológicas e psicológicas, distúrbios gastrointestinais e infecção do trato respiratório. A composição bioquímica, com percentual majoritário, contém citronelol e geraniol (Senthil et al 2020). O OE de limão, obtido da casca da *Citrus limon*, contém como princípio ativo principal o limoneno, que apresenta as propriedades terapêuticas de antisséptico atmosférico e de contato, fluidificante sanguíneo, estomático, indicado para ser aplicado no período de doenças viróticas contagiosas, entre outras funções (Baudoux, 2018). Diante do exposto e com expressivo aprofundamento investigativo, Senthil et al (2020) observaram que os óleos essenciais de gerânio e limão tem um efeito antiviral significativo e que princípios ativos de citronelol e limoneno diminuem significativamente a expressão da proteína ACE2 em células epiteliais, de forma a bloquear a entrada do vírus nas células hospedeiras, o que comprova uma eventual forma de prevenir a infecção viral do SARS-CoV-2 no corpo humano.

Da Silva et al (2020), a partir da verificação de 171 ativos de óleos essenciais, previram que os compostos bioquímicos (E, E) - α -farneseno, (E) - β -farneseno e (E, E) -farnesol interagiram com a proteína da SARS-CoV-2 e inibiu a replicação viral, *in silico*, porém a energia de acoplamento molecular foi relativamente fraca. Assim, o próprio autor informa que os óleos



essenciais são misturas complexas de compostos e podem atuar sinergicamente para inibir o vírus, podendo potencializar outros agentes antivirais ou proporcionar algum alívio dos sintomas do COVID-19. Logo, verifica-se que na avaliação antiviral, como no SARS-CoV-2, é melhor um estudo da sinergia dos OEs e/ou de todos os princípios ativos inerentes ao óleo volátil em avaliação, do que uma intervenção e isolamento do composto bioquímico (Silva et al, 2020).

A *Melaleuca cajuputi*, (TA), avaliada por My et al. (2020), é uma planta asiática, produzida principalmente no Vietnã, Indonésia e Tailândia. Os principais constituintes do óleo essencial são o 1,8-cineol e o α -terpineol, que possuem atividades antibacterianas, antifúngicas e antiparasitárias, sendo utilizado em medicamentos fitoterápicos para aliviar sintomas de tosse, resfriado, relaxante muscular geral e sedativo. A *Melaleuca cajuputi* é uma espécie diferente da *Melaleuca alternifolia* (tea tree), ambas pertencem à mesma família botânica Myrtaceae (Baudoux, 2018), sendo que a segunda é mais conhecida e pesquisada no Ocidente e ambas apresentam algumas indicações terapêuticas semelhantes, como antivirais. My et al. (2020) avaliaram 24 substâncias do óleo essencial de TA na proteína da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2), por meio de simulação de acoplamento molecular, no receptor do hospedeiro para SARS-CoV-2 e na protease principal (PDB6LU7), do SARS-CoV-2. Logo, verificaram que alguns princípios ativos da *Melaleuca cajuputi*: terpineol, guaiol, linalol, apresentaram valioso resultado na prevenção a invasão do SARS-CoV-2, ao inibir as principais proteínas do SARS-CoV-2 (PDB6LU7) e seu receptor hospedeiro (ACE2), sendo importante para o desenvolvimento de tratamentos terapêuticos na pandemia.

A mesma atuação de inibir as proteínas no vírus da pandemia foi observada por Thuy et al. (2020), que investigaram substâncias ativas do óleo essencial de alho, no qual analisaram o acoplamento molecular computadorizado em 17 compostos organossulfurados que interagiram com a principal protease viral (Mpro) do SARS-CoV-2. O alho (*Allium sativum*) é utilizada por séculos e tem sido indicado como medicamento para resfriados comuns, gripes e outros tipos de infecções (Satyal et al, 2017). Estudos farmacológicos atuais indicam o OE de alho com propriedades antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas, anticancerígenas e



antimicrobianas (Romeilah et al, 2010). Por outro lado, outras pesquisas advertem quanto à interação com medicamentos, a exemplo da aspirina, clopidogrel, insulina, ritonavir, paracetamol, entre outros (Wolffenbüttel, 2019).

O óleo essencial de eucalipto (*Eucalyptus globulus*), como anti-infeccioso é um dos mais utilizados em hospitais e clínicas; tem a capacidade de impedir a proliferação de microrganismos (Willen, 2018) e a composição bioquímica principal é o 1,8 cineol (eucaliptol) (Baudoux, 2018). Os óleos essenciais de *Eucalyptus radiata* ou *Eucalyptus globulus* são interessantes para desinfecção do ar, e estas infecções são contidas numa difusão de 20 minutos, duas vezes ao dia (Willen, 2018). O papel terapêutico do eucaliptol para doenças respiratórias como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), asma brônquica e sinusite foi explorado por Juergens et al (2020). O foco de estudos por Sharma et al (2020) foi o eucaliptol (1,8 cineol) em acoplamento molecular com a proteína S da COVID-19, no qual o OE pode atuar como inibidor da proteína SARS-Cov-2-Mpro, sendo indicado para o desenvolvimento de novas drogas para a COVID-19. Resultados semelhantes foram relatados por Panikar et al. (2021), no estudo *in silico*, que avaliou o efeito dos principais monoterpênicos presentes no OE de eucalipto: eucaliptol e α -pineno α -terpineol, limoneno e *o*-cimeno, no SARS-CoV-2 M^{pro}, como potencial inibidor da Covid-19. Valussi et al. (2021), indicam os OEs ricos em 1,8-cineol para pacientes com infecções leves e não complicadas causadas por coronavírus, de acordo com os dados disponíveis de pesquisas clínicas em doenças respiratórias administrando os óleos essenciais com eucaliptol como composto principal. Contudo, os autores advertem ser necessária a supervisão profissional para seu uso seguro e adequado na prática clínica.

O único artigo desta revisão com estudos clínicos e comprovação da eficácia do óleo essencial para a COVID-19 foi proposto por Sardari et al (2021) para o OE de tomilho (*Thymus vulgaris*). Esta erva contém compostos fenólicos antioxidantes de eugenol, timol e cravocrol, com ações terapêuticas antimicrobianas e antisséptica, indicado para aliviar sintomas de doenças pulmonares: bronquite, asma, pneumonias e gripes (Baudoux, 2018). Segundo Sardari et al (2021), o tomilho tem uso na medicina tradicional persa, sendo utilizado há séculos por proporcionar efeito benéficos broncodilatadores do trato respiratório e aliviar tosse. Nas



avaliações científicas, estes autores fizeram estudos clínicos randomizados em 40 pacientes, que receberam OE de tomilho, como grupo de intervenção no Hospital Vali-e Asr, Zanjan, Irã e tiveram sucesso nos resultados, pois sintomas de febre, tontura, tosse, dispneia, dor muscular, dor de cabeça, fraqueza, fadiga e dor na parede torácica foram significativamente reduzidas, indicando o OE de tomilho com efeito antiviral, sendo recomendado para amenizar os sintomas do COVID-19.

Assim, o objetivo de encontrar evidências científicas do uso de óleos essenciais para o COVID-19 é importante para a evolução das pesquisas científicas, bem como, identificar a possibilidade de produtos naturais promissores, pois ao observar os artigos sintetizados no quadro 2, verifica-se resultados positivos como inibidores contra o SARS-Cov-2, apesar de serem estudos computadorizados. Os principais óleos essenciais com resultados *in silico* foram: gerânio, limão (Senthil et al, 2020), Melaleuca cajuputi (My et al, 2020), alho (Thuy et al, 2020), eucalipto (Sharma & Kaur, 2020), e com testes clínicos foi o OE de tomilho (Sardari et al, 2021).

CONCLUSÃO

As pesquisas que envolvem óleos essenciais estão em amplo desenvolvimento e o estudo destes compostos para a prevenção e tratamento da SARC-CoV-2 são fundamentais para a descoberta de novos medicamentos.

Os seis artigos revisados evidenciam que, nos ensaios *in silico*, por meio da técnica de acoplamento molecular, existem grandes possibilidades de os OEs auxiliarem à saúde contra a COVID-19. Fato esse que é comprovado por as evidências científicas sugerirem que os óleos essenciais de *Melaleuca cajuputi*, gerânio, limão, alho e eucalipto são indicados como agentes antivirais e são potenciais inibidores do SARS-CoV-2, devido à sua capacidade dos princípios ativos se ligarem à proteinase viral e prejudicar a replicação do agente patogênico, podendo assim, serem utilizados na prevenção da doença. Porém, a maioria das alegações é baseada em dados obtidos de acoplamento molecular assistido por computador. Logo, pesquisas mais



aprofundadas são necessárias nos testes *in vitro* e *in vivo*, de forma a validar os estudos propostos, elucidar os mecanismos de ação e proporcionar mais segurança de aplicação.

Por fim, o artigo sobre o OE de tomilho apresenta a validação de uso em ensaios clínicos randomizados em pacientes hospitalizados e indica esta planta medicinal e seu óleo volátil para amenizar os sintomas da COVID-19, além de contribuir positivamente no tratamento de infecções do trato respiratório durante a pandemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Al Zarzour R. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology*. 2020 Oct;28(5):1153-1161. doi: 10.1007/s10787-020-00744-0. Epub 2020 Aug 14. Erratum in: *Inflammopharmacology*. 2021 Feb 20 PMID: 32803479; PMCID: PMC7427755.
2. Astani A., Reichling J., Schnitzler P. Estudo comparativo sobre a atividade antiviral de monoterpenos selecionados derivados de óleos essenciais. *Phytother. Res.* 2010; 24 :673-679. doi: 10.1002/ptr.2955.
3. Baudoux, Dominique. O grande manual da aromaterapia de Dominique Baudoux. Tradução: Mayra Corrêa e Castro, 1 ed. rer. e atual. Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2018.
4. Hensel A, Bauer R, Heinrich M, Spiegler V, Kayser O, Hempel G, Kraft K. Challenges at the Time of COVID-19: Opportunities and Innovations in Antivirals from Nature. *Planta Med.* 2020 Jul;86(10):659-664. doi: 10.1055/a-1177-4396. Epub 2020 May 20. PMID: 32434254; PMCID: PMC7356065.
5. Juergens L.J., Worth H., Juergens U.R. New Perspectives for Mucolytic, Anti-inflammatory and Adjunctive Therapy With 1,8-Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach. *Adv. Ther.* 2020; 37(5):1737-1753. doi:10.1007/s12325-020-01279-0



6. Ma L, Yao L. Efeitos antivirais de óleos essenciais derivados de plantas e seus componentes: uma revisão atualizada. *Moléculas*. 2020; 25 : 2627. doi: 10.3390 / moléculas25112627.
7. Mathew T, John S K, Kamath V, et al. Status epiléptico relacionado ao óleo essencial: Uma pequena série de casos estudo. *JACEP Aberto*. 2020;1:918–921. <https://doi.org/10.1002/emp2.12147>;
8. My TTA, Loan HTP, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Thuy BTP, Quang DT, Triet NT, Anh TTV, Dieu NTX, Trung NT, Hue NV, Tat PV, Tung VT, Nhung NTA. Evaluation of the Inhibitory Activities of COVID-19 of Melaleuca cajuputi Oil Using Docking Simulation. *Chemistry Select*. 2020 Jun 8;5(21):6312-6320. doi: 10.1002/slct.202000822. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32572383; PMCID: PMC7300966.
9. Panikar S, Shoba G, Arun M, Sahayarayan JJ, Usha Raja Nanthini A, Chinnathambi A, Alharbi SA, Nasif O, Kim HJ. Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (Mpro) with pharmacokinetics and toxicological properties. *J Infect Public Health*. 2021 May;14(5):601-610. doi: 10.1016/j.jiph.2020.12.037. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33848890; PMCID: PMC7874929.
10. Romeilah RM; Fayed SA; Mahmoud GI Composições químicas, atividades antivirais e antioxidantes de sete óleos essenciais. *J. Appl. Sci. Res.* 2010, 6 , 50-62.
11. Sardari S, Mobaiend A, Ghassemifard L, Kamali K, Khavasi N. Therapeutic Effect of Thyme (Thymus Vulgaris) Essential Oil on Patients with COVID19: A Randomized Clinical Trial. *J Adv Med Biomed Res.* 2021; 29 (133) :83-91 URL: <http://zums.ac.ir/journal/article-1-6197-en.html>.
12. Satyal P.; Craft JD; Dosoky NS; Setzer WN As composições químicas dos óleos voláteis de alho (*Allium sativum*) e alho selvagem (*Allium vineale*) . *Foods* 2017, 6 , 63.10.3390/foods6080063.



13. Senthil Kumar KJ, Gokila Vani M, Wang CS, Chen CC, Chen YC, Lu LP, Huang CH, Lai CS, Wang SY. Geranium and Lemon Essential Oils and Their Active Compounds Downregulate Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), a SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, in Epithelial Cells. *Plants (Basel)*. 2020 Jun 19;9(6):770. doi: 10.3390/plants9060770. PMID: 32575476; PMCID: PMC7355681.
14. Sharma, AD, & Kaur, I. (2020). Docking molecular e triagem farmacocinética de eucaliptol (1,8 cineol) de óleo essencial de eucalipto contra SARS-CoV-2. *Notulae Scientia Biologicae* , 12 (3), 536-545. <https://doi.org/10.15835/nsb12210711>;
15. Silva JKRD, Figueiredo PLB, Byler KG, Setzer WN. Essential Oils as Antiviral Agents. Potential of Essential Oils to Treat SARS-CoV-2 Infection: An In-Silico Investigation. *Int J Mol Sci*. 2020 May 12;21(10):3426. doi: 10.3390/ijms21103426. PMID: 32408699; PMCID: PMC7279430.
16. Swamy MK, Akhtar MS, Sinniah UR Propriedades antimicrobianas de óleos essenciais de plantas contra patógenos humanos e seu modo de ação: Uma revisão atualizada. *Evid. Altern. Med*. 2016; 2016 :3012462. doi: 10.1155/2016/3012462.
17. Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Thi Phuong Loan H, Triet NT, Anh TTV, Quy PT, Tat PV, Hue NV, Quang DT, Trung NT, Tung VT, Huynh LK, Nhung NTA. Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. *ACS Omega*. 2020 Mar 31;5(14):8312-8320. doi: 10.1021/acsomega.0c00772. Erratum in: *ACS Omega*. 2020 Jun 23;5(26):16315. PMID: 32363255; PMCID: PMC7123907.
18. Valle, Maíra. In silico- uma alternativa viável para os experimentos in vivo? Blog da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento. Publicado: 19 de maio de 2009. Site: <http://blog.sbnec.org.br/2009/05/in-silico-uma-alternativa-viavel-aos-experimentos-in-vivo/>. Acesso: 21/04/2022.
19. Valussi M, Antonelli M, Donelli D, Firenzuoli F. Appropriate use of essential oils and their components in the management of upper respiratory tract symptoms in patients with COVID-19. *J Herb Med*. 2021 Aug; 28:100451. doi:



10.1016/j.hermed.2021.100451. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33816085; PMCID: PMC7997686.

20. Jorge, Soraia Attie Calil. Laboratório de Biotecnologia Viral do Instituto Butantan. Qual a diferença entre SARS-CoV-2 e Covid-19? Prevalência e incidência são a mesma coisa? E mortalidade e letalidade? Instituto Butantan. <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/qual-a-diferenca-entre-sars-cov-2-e-covid-19-prevalencia-e-incidencia-sao-a-mesma-coisa-e-mortalidade-e-letalidade>, acesso: 20/03/2022.
21. Willem, Jean-Pierre. Óleos Essenciais Antivirais. A solução natural para lutar contra as infecções. Tradução Ana Lucia Ramalho Mercê, Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2018.
22. Wolffenbüttel, Adriana Nunes. Base da química dos óleos essenciais e aromaterapia. Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2019. ISBN: 978-85-5754-001-9.