

Aspectos gerais acerca de plantas bioativas e a covid-19

General aspects about bioactive plants and covid-19

Wéllina Ribeiro Ferreira^a (0000-0003-2748-8993).

Edjane Vieira Pires^{b,*} (0000-0002-1673-1735)

^a Ulma maria ribeiro ferreira e José wellington da silva ferreira.

* edjane.pires@uneal.edu.br

Recibido: 16 de febrero de 2022;

Aceptado: 18 de marzo de 2022;

RESUMO

Atualmente a infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) está em destaque entre as doenças humanas conhecidas, porque trouxe grandes problemas para a economia mundial e a vida social, devido ao aumento da taxa de mortalidade que era observada a cada dia. Diante da grande alta no número de pessoas infectadas, bem como, o custo dos medicamentos e/ou seus efeitos adversos, há uma urgência em desenvolver novas estratégias para buscar medicamentos antivirais acessíveis e eficazes. Diante do exposto vários estudos utilizam plantas medicinais e suas moléculas bioativas com propriedades antivirais, como possibilidade para desenvolver agentes terapêuticos contra a infecção por SARS-CoV-2. Assim, esta revisão faz um apanhado geral do que há na literatura relacionado a plantas medicinais antivirais, com possíveis evidências etnobotânicas em correlação com coronavírus. Conclui-se que esta revisão será útil para o leitor perceber que existe um caminho trilhado na área de química de Produtos Naturais focado em buscar meios terapêuticos alternativos e seguros contra a infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; plantas antivirais, biocompostos; pandemia; COVID 19

ABSTRACT

Currently, SARS-CoV-2 (COVID-19) infection is highlighted among the known human diseases, because it has brought great problems to the world economy and social life, due to the increase in the mortality rate that was observed every day. Given the large increase in the number of infected people, as well as the cost of drugs and/or their adverse effects, there is an urgency to develop new strategies to seek affordable and effective antiviral drugs. Given the above, several studies use medicinal plants and their bioactive molecules with antiviral properties, as a possibility to develop therapeutic agents against SARS-CoV-2 infection. Thus, this review makes an overview of what is in the literature related to antiviral medicinal plants, with possible ethnobotanical evidence in correlation with coronavirus. It is concluded that this review will be useful for the reader to realize that there is a path taken in the area of Natural Products chemistry focused on seeking alternative and safe therapeutic means against SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2; antiviral plants; biocompounds; pandemic; COVID-19.

INTRODUÇÃO

O coronavírus (CoVs) são vírus de RNA de fita simples da família Coronaviridae; relatado pela primeira vez em 1960 (ADHIKARI *et al.*, 2020). Os estudos para a busca de terapias antivirais eficazes para o tratamento contra a SARS-CoV-2, causadora da última pandemia, resultaram em uma corrida científica dentro da Química de Produtos Naturais no intuito de encontrar fitoterápicos com ação coadjuvante, ou solo, para combater a doença COVID-19. Com isso, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico acerca da ação antiviral de plantas medicinais, bem como, sua utilização para o tratamento das variantes da família *coronaviridae*. Neste estudo realizou-se um breve levantamento acerca da busca de plantas com atividades antivirais, inclusive, frente ao SARS-CoV-2, priorizando-se artigos publicados entre 2019-2021, que estiverem escritos em inglês ou português.

ASPECTOS GERAIS ACERCA DO VÍRUS

A atual pandemia, caracterizada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave Vírus 2 (SARS-CoV-2), vem ocasionando perturbações tanto em questões sociais quanto econômicas (MEHROTRA, 2020). As consequências comuns dessa síndrome foram às infecções e mortalidade, em alarmantes proporções por causa do alto índice de transmissão da doença, hoje denominada COVID-19 (AK *et al.*, 2020; PATEL *et al.*, 2021).

A escassez de terapia, vacinas e medicamentos eficazes de efeito antiviral contra a nova doença tornou ainda mais difícil o combate a esta epidemia nos anos de 2019-2021 (MEHROTRA, 2020; (GRIGORE *et al.*, 2020). Esta realidade torna-se uma armadilha para que os pacientes infectados busquem alternativas e medicamentos não comprovados cientificamente quanto a sua eficácia, trazendo riscos severos à saúde (KHAN & AL-BALUSHI, 2020). A busca por substâncias de origem vegetal, capazes de atuar no combate ao vírus de maneira segura, tem sido uma vertente no meio científico.

O SARS-CoV-2 é representado por uma molécula de RNA positivo (RNA+) e possui dois grupos de proteínas funcionais, a saber: as estruturais (glicoproteínas, proteína de nucleocapsídeo) e as não-estruturais (3CLPro e PLPro). No caso das proteínas estruturais, observa-se que a ligação inicial com a glicoproteína S (SPike) é que vai permitir a ligação ao receptor celular que desencadeia a entrada do vírus na célula hospedeira. A Proteína de membrana (M), juntamente com a proteína Nucleocapsídeo (N) regula o processo de replicação viral. Já as proteínas não estruturais são produzidas dentro da célula infectada, como é o caso das 3CLPro e PLPro (TANG *et al.*, 2020).

Durante o reconhecimento da célula hospedeira, apenas a proteína de pico de SARS-CoV-2 desempenha um papel fundamental e pode ser direcionada. No entanto, assim que a infecção ocorre, outras proteínas associadas aos processos de transcrição e replicação são expressas resultando em infecção similar a uma pneumonia fatal (ALHARBI, 2021).

PLANTAS BIOATIVAS

Independente da cultura regional, a fitoterapia é utilizada desde tempos imemoráveis e, com ela foi possível à descoberta de muitos fitoterápicos mundialmente conhecidos atualmente. A exemplo temos: *Cynara scolymus* (Alcachofra para facilitar a digestão), *Aloe vera* (Babosa como cicatrizante da pele e muitas outras finalidades), *Glycyrrhiza glabra* (Alcaçuz para combater dores de estômago e azia), *Punica granatum* (Romã atua contra as inflamações na garganta), *Allium sativum L* (Alho indicado como coadjuvante no tratamento de bronquite crônica e asma), *Sambucus nigra* (Sabugueiro), etc. (KHAN & AL-BALUSHI, 2020; GRIGORE *et al.*, 2020; SIDDIQUI *et al.*, 2020; PATEL *et al.*, 2021).

Mesmo a China tendo um papel protagonista em pesquisas relacionadas à medicina tradicional, outros países também possuem um grande acervo de terapias naturais utilizadas desde tempos antigos com resultados eficazes e promissores, como é o caso da Índia. Há séculos, as ervas de origem indiana têm sido implementadas no tratamento e prevenção de várias doenças que incluem infecções virais respiratórias, visto que o benefício do uso dessas ervas contra as infecções respiratórias virais reside na estimulação imunológica e nos efeitos moduladores da inflamação (PATEL *et al.*, 2021).

Kim *et al.*, (2014) examinou a eficiência do extrato da semente de *Psoralea corylifolia*, família *Leguminosae* encontrada principalmente na Índia, China, Malásia e em outros países asiáticos, de modo que, relatou que essa espécie possui um efeito inibitório imperativo de SARS-CoV PLpro.

Em 2017, Shi, *et al.*, atentos ao problema da gripe e ao surgimento da resistência aos medicamentos anti-influenza, trazendo a necessidade de elaborar novos medicamentos, focaram seu estudo em explorar os 12 fenantrenos da planta medicinal *Bletilla striata* quanto a atividade viral anti-influenza e os seus possíveis mecanismos. Os resultados mostraram que os compostos de *B. striata* exerceram efeitos antivirais, por meio do bloqueio da replicação do vírus.

Também a espécie *Nepeta nuda* demonstrou possuir atividade antiviral ao testar os extratos obtidos em metanol ou clorofórmio, havendo a necessidade de buscar o isolamento destes compostos presentes nos extratos (TODOROV *et al.*, 2015).

PLANTAS COM ATIVIDADE ANTIVIRAIS

Nas últimas décadas, estudos aprofundados acerca de fitoquímicos com atividades antivirais assumiram grande importância. Uma variedade de metabólitos ativos, incluindo flavonóides, terpenóides, compostos organossulfurados, limonóides, lignanas, sulfetos, polifenóis, cumarinas, saponinas, clorofilinas, compostos fúrilicos, alcalóides, políinas, tiofenos, proteínas e peptídeos, demonstraram ter aplicações terapêuticas contra vários vírus geneticamente e funcionalmente diversos (PERERA *et al.*, 2021)

Pesquisadores relataram que inúmeras plantas medicinais com atividades antivirais, como *Andrographis paniculata*, *Lindera chunii*, *Dioscorea bulbifera*, *Wistaria floribunda*, *Xanthoceras sorbifoli* e *Aegle marmelos*, mostraram notável atividade anti-HIV (KAUR *et al.*, 2020). Em seu trabalho Perera (2021) descreve várias espécies vegetais por meio de seus extratos ou compostos isolados, com atividade antiviral, tais como: Gengibre (*Zingiber officinale*), Alho (*Allium sativum*), alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), algodão (*Gossypium herbaceum*) dentre outros. A tabela 1 destaca algumas espécies já relatadas com potencial antiviral.

Tabela 1. Espécies de plantas com atividade antiviral

Espécie	Nome popular	Parte da planta	Tipo de amostra	de	Referência
<i>Solanum sisymbriifolium</i> Lam.	Joá	Toda	saponinas	S1, S2 e S3.	FIGUEREDO <i>et al.</i> , 2021
<i>Tontelea micrantha</i> .	castanha-mineira	Folhas e ramos	folhas: Extratos em hexano, acetato de etila e metanólico. ramos: Extratos em hexano , clorofórmio e acetato de etila		FERREIRA <i>et al.</i> , 2019
<i>Strychnos pseudoquina</i> A. St. Hil	quina-do-cerrado	Casca do caule	quercetina e estricnobilflavona (SBF).	3-O-éter metílico (3MQ)	BOFF <i>et al.</i> , 2016
<i>Moringa oleifera</i> ;	acácia-branca; alecrim.	<i>Moringa oleifera</i> : Folhas secas ;	Extrato Aquoso;		NASR-ELDIN & ABDELHAMID & BARAKA, 2018
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.		<i>Rosmarinus officinalis</i> L.:	Extrato metanol.	de	

Folhas em pó.				
<i>Lampranthus coccineus</i> ;	unha de gato;	Partes aéreas	Extratos aquoso e hexânico	HAGGAG, <i>et al.</i> , 2019
<i>Malephora lutea</i> <i>F. Aizoaceae</i>	Rocky Point Ice Plan. (Planta de gelo de ponta rochosa)			
<i>Bletilla striata</i>	orquídea do Sudeste Asiático	rizomas	Compostos sintéticos (12 fenantrenos)	SHI, <i>et al.</i> , 2017
<i>Nepeta nuda</i>	erva-dos-gatos	Partes aéreas	Extratos vegetais diferentes condições de análise (planta desenvolvida em laboratório ou campo, solvente de extração)	TODOROV, <i>et al.</i> , 2015
<i>Zingiber officinale</i> (Ginger)	gengibre	rizoma	extrato vegetal	KAUSHIK, <i>et al.</i> , 2020
<i>Cymbopogon citratus</i> ;	capim-limão	partes aéreas	Extratos vegetais diferentes condições de extração (solvente, tempo e concentração)	CHIAMENTI, <i>et al.</i> , 2019
<i>Cymbopogon nardus</i>	citronela			

Fonte: Elaborada pelos autores, (2022)

Figueredo (2021) realizou o isolamento de três tipos de saponinas (S1, S2 e S3) do extrato etanólico das raízes de *S. sisymbriifolium*. Além de testadas para ação antiviral contra o vírus da dengue, tais saponinas também foram utilizadas para explorar possíveis atividades inibitórias contra outros flavivírus, como o YFV, vírus da febre amarela. Todas as saponinas isoladas mostraram atividade inibitória contra os dois vírus, o que acaba sendo um bom material de partida para dar início a descobertas de novos medicamentos resultantes de modificações estruturais via síntese orgânica.

Ferreira *et al.*, (2019), em seu trabalho analisou tanto a influência do extrato das folhas como das flores da *Tontelea micrantha* contra o Zika vírus (ZIKV). Percebeu-se que estes extratos mostraram ação virucida de forte empenho contra a partícula viral, impedindo a infecção nas etapas de adsorção e penetração e, por isso, podem ser importantes candidatos ao tratamento contra o Zika vírus.

Outro trabalho abordando a ação antiviral de plantas utilizou o extrato padronizado em acetato de etila, simultaneamente com os dois compostos isolados do mesmo extrato da casca do caule de *Strychnos pseudoquina* A. St. Hil: quercetina 3-O-metiléter (3MQ) e estricnobilavona (SBF). O objetivo era analisar os efeitos contra o herpesvírus e avaliar a ação em mediadores inflamatórios produzidos ao longo da

infecção pelo vírus Herpes Simplex (HSV). Ao final percebeu-se que SEAE e SBF interferiram em várias etapas do ciclo de replicação do HSV, principalmente adsorção, pós-adsorção e penetração, bem como na expressão das proteínas virais β e γ ; além disso, foi observada uma inativação direta das partículas virais. (BOFF *et al.*, 2016).

PLANTAS MEDICINAIS E O COVID 19

Estudos envolvendo espécies vegetais, que possuam compostos bioativos capazes de combater o coronavírus já é uma tendência crescente. A premissa é de que estas espécies, podem possuir efeitos antivirais com potencial para inibir a interação entre a proteína S (que vai permitir a ligação ao receptor celular que desencadeia a entrada do vírus na célula hospedeira) e o receptor da membrana da célula hospedeira, além de dificultar a função das proteínas não estruturais 3CLPro e PLPro, que estão diretamente relacionada à replicação e a vivência viral (SIDDIQUI *et al.*, 2020).

Interpretar as propriedades das fitomoléculas, seus alvos e receptores, além de suas propriedades nutracêuticas, é uma forma de entender seu funcionamento e eficácia contra a COVID-19. Sendo assim, a formulação de remédios e/ou elaboração de terapias de origens naturais com potencial contra esta síndrome respiratória só poderá ocorrer, através da compreensão acerca do modo de ação antiviral (PATEL *et al.*, 2021).

Ryu *et al.*, (2010) realizaram um triagem em fontes botânicas que fossem anti-SARS-CoV 3CLPro e selecionaram uma planta tradicionalmente utilizada na medicina asiática, a *Torreya nucifera*. Neste estudo concluiu-se que dentre todos os compostos isolados e testados, a biflavona amentoflavona mostrou maior efeito inibitório frente a 3CLPro, com IC50 igual a 8,3 Mm. Em outro estudo realizado por Lin *et al.*, (2005), fez-se ensaios de clivagem livres de células, para ação inibitória SARS-CoV 3CLPro, envolvendo cinco compostos isolados do extrato da raiz de *Isatis indigotica*, além de sete compostos fenólicos derivados de plantas. Dentre os sete compostos fenólicos apenas dois foram dose-dependente com IC50 foi 366 μ M para emodina de aloe e 8,3 μ M para hesperetina.

Em estudo realizado por Zhang *et al.*, (2020) fez-se uma triagem envolvendo várias espécies de plantas chinesas, com o intuito de encontrar fitoquímicos e plantas medicinais capazes de inibir de forma direta o SARS-CoV-2. Foram encontrados 13 metabólitos que podem desempenhar atividade anti-COVID19. Quercetina, caempferol, ácido betulínico, cumaril-tiramina, criptotansinona, sugiol, estão entre esses fitoquímicos encontrados. Observou-se que 125 espécies possuíam ao menos dois desse fitoconstituintes, porém 26 poderiam ser usadas para tratar infecções respiratórias virais. Dentre as plantas chinesas investigadas tem-se: *Forsythiae fructus*, *Liquorice*, *Mori cortex*, *Eriobotryae folium*, *Ardisia japonicae*, etc.

O uso de fitoterápicos é historicamente apontado como sendo eficaz no tratamento de doenças infecciosas (ANG *et al.*, 2020). As plantas medicinais dão origem a uma gama de compostos biologicamente e/ou farmacologicamente ativos, sendo estes compostos, em muitos casos, inspirados em moléculas naturalmente presentes nas espécies vegetais, como é o caso da cloroquina, utilizada como complemento no tratamento da COVID-19, nos seus diferentes estágios, em alguns países como a China e a Coreia, sendo esta uma análoga da quinina extraída da espécie *Cinchona officinalis*. No entanto, ensaios clínicos detalhados são necessários para determinar a eficácia desses medicamentos (GRIGORE, 2020).

Uma triagem fitoquímica envolvendo os óleos essenciais das sementes de cominho preto, *Nigella sativa*, confirmou a presença de várias classes de compostos, como, flavonóides, terpenos, etc. Estes óleos essenciais demonstraram atividades imunológicas, importantes, como: inflamatórias, antivirais, anti-asmática e antioxidante. Porém chama a atenção sua eficácia contra o vírus da hepatite C, que por sua vez é semelhante ao vírus SARS-CoV-2. Assim sendo, a *Nigella sativa* é uma planta candidata a apresentar ação antiviral frente ao COVID-19 (MAIDEEN, 2020).

No tocante a espécies de vegetais estudadas para o manejo, tratamento e prevenção da doença COVID-19, a espécie *Cynara scolymus* é exemplo das que tem a capacidade de impedir a entrada do hospedeiro no organismo, por terem a capacidade de vedar o ECA- (Enzima Conversora da Angiotensina) e, portanto, são fortes candidatas para o estudo e aplicação como inibidor, também, do mais recente ace-2 (KHAN *et al.*, 2020). Outras plantas, além de “atacar” o vírus, podem vedar sua atividade por causa das lectinas que impedem a entrada viral, como é o caso da *Sambucus ebulus* que também mostrou inibição na entrada viral contra o vírus da Hepatite C, estruturalmente similar ao vírus SARS-CoV-2 (PATEL *et al.*, 2021).

Mehrotra (2020) mostrou que quercetinas isoladas da espécie *Allium sativum* impediram a replicação do vírus SARS-CoV, e, por tanto, vale a pena investigar sua atuação frente ao novo SARS-CoV-2. De acordo com o esse autor o fato é que os fitoquímicos ativos têm uma grande influência na criação de respostas imunológicas de maior intensidade e, por isso, que a utilização de terapias naturais pode ser uma alternativa no tratamento da doença COVID-19.

Os compostos tetra-O-galloil- β -D-glicose (TGG) e luteolina, isolados de *Rhus chinensis* e *Veronica linariifolia*, exibiram atividade anti-SARS-CoV significativa com IC50 de 4,5 e 10,6 μ M, respectivamente, bem como Índice de Seletividade (IS) muito alto de 240,0 e 14,62, respectivamente. Quanto maior o valor de IS, menor a citotoxicidade para o hospedeiro e, portanto, é potencialmente seguro para ser aplicado como um futuro agente antiviral (WU *et al.*, 2004).

As análises computacionais pertencentes à área da bioinformática também são ferramentas importantes que permitem identificar compostos possivelmente ativos para uma determinada doença alvo. Mondal *et al* 2020 cita 60 bioativos de 22 plantas que foram selecionados para um exame de encaixe com as proteínas de SARS-CoV-2 M pro S-protein e ACE2, utilizando como estratégia a pesquisa computacional por análise de modelagem molecular. Os bioativos extraídos das plantas mostraram compatibilidade com o SARS-CoV-2 apresentando ação comparável aos medicamentos já padronizados, além de demonstrarem menores chances de causar dano ao organismo e melhor absorção, quando comparados aos medicamentos padrões. Portanto, sugeriu-se que esses bioativos selecionados podem ser posteriormente desenvolvidos como inibidores farmacológicos contra as proteínas alvo da SARS-CoV-2 envolvidas na replicação, propagação e transmissão viral.

Alguns trabalhos abordam a utilização de metabólitos de plantas medicinais utilizadas em conjunto com outras drogas antivirais e/ou em utilização de terapia solo. Em estudo realizado por Hsu (2006, citado por, PATEL 2020) ocorreu o acompanhamento de quatro pacientes que estavam em um estágio severo da doença SARS, sendo associada ao tratamento a adição de fitoterápicos a medicação convencional, o que resultou em uma melhora dos sintomas e redução do avanço da doença.

Chen *et al.*, (2007) investigaram e revelaram que o tratamento medicamentoso em combinação com diferentes medicamentos à base de plantas, como: *Anemarrhena asphodeloides Bunge*, *Curcuma*, *Salvia miltiorrhiza bunge*, *Fritillariafoi*, etc., mostrou ação mais eficaz para combater a secreção pulmonar e febre de paciente infectados com SARS em comparação ao tratamento tradicional de forma isolada. Os pacientes que foram tratados com esta medicina integrada no estudo mostraram uma recuperação nas células linfocitárias.

CONCLUSÕES

A presente revisão trouxe alguns exemplos do uso de plantas medicinais e/ou seus metabólitos isolados para prevenir ou mesmo tratar o COVID-19. Compostos isolados de espécies vegetais, como *Torreya nucifera* e *Isatis indigotica*, mostraram ação anti COVID-19. Pensando em classes de metabólitos percebeu-se uma predominância de flavonoides ativos como a emodina e quercetina, por exemplo. Também descreve-se nesta revisão que os compostos naturais anti COVID podem ser empregados solo ou como coadjuvante. Logo, acredita-se que o investimento em pesquisas que buscam extrair, isolar e identificar compostos bioativos de plantas é um caminho para tentar impedir a ação dos diversos tipos de vírus da família *coronaviridae*, incluindo o causador da recente pandemia mundial. Apesar dos muitos relatos de sucesso, ainda é preciso comprovações minuciosas que tornem possível o emprego clínico de tais produtos naturais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adhikari, S.P.; Meng, S.; Wu, Y.-J.; Mao, Y.-P.; Ye, R.-X.; Wang, Q.-Z.; Sun, C.; Sylvia, S.; Rozelle, S.; Raat, H.; (2020). *Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and*

- control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review.* Infect. Dis. Poverty, 9, 29. 101174, ISSN 1744-3881, <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101174>.
- Alice Grigore, Daniel Cord, Cristiana Tanase & Radu Albulescu (2020) *Herbal medicine, a reliable support in COVID therapy*, Journal of Immunoassay and Immunochemistry, 41:6, 976-999, DOI: [10.1080/15321819.2020.1862867](https://doi.org/10.1080/15321819.2020.1862867)
- Boff, L., Silva, I., Argenta, D., Farias, L., Alvarenga, L., Pádua, R., Braga, F., Leite, J., Kratz, J. and Simões, C. (2016), *Strychnos pseudoquina A. St. Hil.: a Brazilian medicinal plant with promising in vitro antiherpes activity.* J Appl Microbiol, 121: 1519-1529. <https://doi.org/10.1111/jam.13279>
- Cheng-Wen Lin, Fuu-Jen Tsai, Chang-Hai Tsai, Chien-Chen Lai, Lei Wan, Tin-Yun Ho, Chang-Chi Hsieh, Pei-Dawn Lee Chao. (2005). *Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of Isatis indigotica root and plant-derived phenolic compounds*, Antiviral Research, Volume 68, Issue 1, Pages 36-42, ISSN 0166-3542, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.07.002>.
- Chiamenti, Lisandra et al. (2019). *Cytotoxicity and antiviral activity evaluation of Cymbopogon spp hydroethanolic extracts.* Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 55, e18063. ISSN 1984-8250. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000118063>.
- Daniel Todorov, Kalina Shishkova, Daniela Dragolova, Anton Hinkov, Veneta Kapchina-Toteva & Stoyan Shishkov (2015) *Antiviral activity of medicinal plant Nepeta nuda*, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 29:sup1, S39-S43, DOI: [10.1080/13102818.2015.1047215](https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1047215)
- Ferreira, Fernanda L. et al. (2019) *Zika Virus Activity of the Leaf and Branch Extracts of Tontelea micrantha and Its Hexane Extracts Phytochemical Study.* Journal of the Brazilian Chemical Society [online]. v. 30, n. 4 , pp. 793-803. ISSN 1678-4790. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180210>.
- Figueiredo, G.G. et al. (2021). *Steroidal saponins from the roots of Solanum sisymbriifolium Lam. (Solanaceae) have inhibitory activity against dengue virus and yellow fever virus.* Brazilian Journal of Medical and Biological Research. v. 54, n. 7 , e10240. Epub 17 May 2021. ISSN 1414-431X. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2020e10240>.
- Haggag, E. G., Elshamy, A. M., Rabeh, M. A., Gabr, N. M., Salem, M., Youssif, K. A., Samir, A., Bin Muhsinah, A., Alsayari, A., & Abdelmohsen, U. R. (2019). *Antiviral potential of green synthesized silver nanoparticles of Lampranthus coccineus and Malephora lutea.* International journal of nanomedicine, 14, 6217–6229. <https://doi.org/10.2147/IJN.S214171>
- Kaur, R., Sharma, P., Gupta, G. K., Ntie-Kang, F., and Kumar, D. (2020). *Structure-Activity-Relationship and Mechanistic Insights for Anti-HIV Natural Products.* Molecules 25, 2070. doi:10.3390/molecules25092070
- Kaushik, S., Jangra, G., Kundu, V. et al. (2020). *Anti-viral activity of Zingiber officinale (Ginger) ingredients against the Chikungunya virus.* VirusDis. 31, 270–276. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00584-0>
- Lin Ang, Hye Won Lee, Anna Kim, Ju Ah Lee, Junhua Zhang, Myeong Soo Lee, (2020). *Herbal medicine for treatment of children diagnosed with COVID-19: A review of guidelines*, Complementary Therapies in Clinical Practice, Volume 39,
- Maideen N. (2020). *Prophetic Medicine-Nigella Sativa (Black Cumin Seeds) - Potential Herb for COVID-19.* Journal of pharmacopuncture , 23 (2), 62-70. <https://doi.org/10.3831/KPI.2020.23.010>
- Nupur Mehrotra (2020). *Medicinal plants, aromatic herbs and spices as potent immunity defenders: Antiviral (COVID-19) perspectives.* Ann. Phytomed., 9(2):30-49. <http://dx.doi.org/10.21276/ap.2020.9.2.4>
- Patel, B., Sharma, S., Nair, N. et al. (2021). *Therapeutic opportunities of edible antiviral plants for COVID-19.* Mol Cell Biochem 476, 2345–2364. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04084-7>
- Shah A. Khan, K. Al-Balushi (2021) *Combating COVID-19: The role of drug repurposing and medicinal plants*, Journal of Infection and Public Health, Volume 14, Issue 4, Pages 495-503, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.10.012> .
- Priya Mondal, Jagadish Natesh, Abdul Ajees Abdul Salam, Saravanamuthu Thiyagarajan & Syed Musthapa Meeran (2020) *Traditional medicinal plants against replication, maturation and*

- transmission targets of SARS-CoV-2: computational investigation.* Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, DOI: 10.1080 /07391102.2020.1842246
- Raed Abdullah Alharbi, (2021). *Structure insights of SARS-CoV-2 open state envelope protein and inhibiting through active phytochemical of ayurvedic medicinal plants from Withania somnifera*, Saudi Journal of Biological Sciences, Volume 28, Issue 6, Pages 3594-3601, ISSN 1319-562X, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.03.036>.
- Shi, Y., Zhang, B., Lu, Y. et al. *Antiviral activity of phenanthrenes from the medicinal plant Bletilla striata against influenza A virus.* BMC Complement Altern Med 17, 273 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1780-6>
- Siddiqui, AJ; Danciu, C .; Ashraf, SA; Moin, A .; Singh, R .; Alreshidi, M .; Patel, M .; Jahan, S .; Kumar, S .; Alkhinjar, MIM; Badraoui, R .; Snoussi, M .; Adnan, M. *Plants-Derived. (2020) Biomolecules as Potent Antiviral Phytomedicines: New Insights on Ethnobotanical Evidences against Coronaviruses.* Plants, 9 , 1244. <https://doi.org/10.3390/plants9091244>
- W. P. R. T. Perera, Janitha A. Liyanage, K. G. C. Dissanayake, Hiruni Gunathilaka, W. M. T. D. N. Weerakoon, D. N. Wanigasekara, W. S. K. Fernando, R. M. H. Rajapaksha, R. P. Liyanage,³ and Bingun T. Perera (2021). *Antiviral Potential of Selected Medicinal Herbs and Their Isolated Natural Products* BioMed Research International Volume 2021, Article ID 7872406
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., et al. (2020). Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell Host Microbe 27 (3), 325–328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001
- Young Bae Ryu, Hyung Jae Jeong, Jang Hoon Kim, Young Min Kim, Ji-Young Park, Doman Kim, Thi Thanh Hanh Nguyen, Su-Jin Park, Jong Sun Chang, Ki Hun Park, Mun-Chual Rho, Woo Song Lee. (2010) *Biflavonoids from Torreya nucifera displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition*, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 18, Issue 22, Pages 7940-7947, ISSN 0968-0896, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.09.035>.