

ESTUDO DO POTENCIAL ANTIVIRAL SOBRE O SARS-COV-2 DOS COMPOSTOS IDENTIFICADOS NO EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE *TETRADENIA RIPARIA*

Gabriella Santana de Oliveira¹
Katielle Vieira Avelino²
Marisangela Wietzikoski Halabura³
Gabriela Catuzo Canônico Silva⁴
Franciele Mota Carraro⁵
Maria Graciela Iecher Faria⁶
Juliana Silveira do Valle⁷
Zilda Cristiani Gazim⁸

OLIVEIRA, G. S. de.; AVELINO, K. V.; HALABURA, M. W.; SILVA, G. C. C.; CARRARO, F. M.; FARIA, M. G. I.; VALLE, J. S. do.; GAZIM, Z. C. Estudo do potencial antiviral sobre o SARS-COV-2 dos compostos identificados no extrato bruto das folhas de tetradenia riparia. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 1304-1312, set./dez. 2022.

RESUMO: A COVID-19 surgiu de forma repentina, acometendo milhões de pessoas e causando muitas mortes no mundo todo. Diante disso, torna-se necessário a busca de substâncias bioativas com propriedades antivirais. No Brasil, a espécie *Tetradenia riparia* foi inserida como planta ornamental exótica, com aroma intenso e agradável, sendo cultivada em parques, jardins, residenciais e hortos. O objetivo deste estudo foi identificar compostos presentes no extrato bruto das folhas de *Tetradenia riparia* com interesse antiviral. O extrato bruto das folhas secas foi obtido por maceração dinâmica por esgotamento do solvente e após, concentrado em evaporador rotativo. A composição química do extrato bruto foi analisada por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (UHPLC-ESI/qTOF). Foram identificados 31 compostos que foram investigados por meio de levantamento bibliográfico quanto ao seu potencial anti- SARS-CoV-2. Os compostos rosmanol, procianidina, cianidina, betulina, ácido betulínico e o ácido sagerínico, apresentaram potencial atividade antiviral sobre o SARS-CoV-2. Esta investigação é promissora, indicando possivelmente que no extrato bruto das folhas de *T. riparia* existem compostos que podem combater o SARS-CoV-2. Neste sentido, estudos de ancoramento molecular (*docking*) e análises *in silico* sobre a proteína M^{PRO} do vírus devem ser realizadas corroborando desta forma a ação dos compostos identificados.

PALAVRAS-CHAVE: Mirra brasileira; Fitoquímicos; UHPLC-ESI/qTOF; COVID-19.

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i3.20229001](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i3.20229001)

¹ Bacharel em Nutrição. Universidade Paranaense. E-mail: gabriella.o@edu.unipar.br

² Doutora em Biotecnologia Aplicada à Agricultura. Universidade Paranaense. E-mail: katielle.avelino@edu.unipar.br

³ Doutoranda em Biotecnologia Aplicada à Agricultura. Universidade Paranaense.

E-mail: marisangela.halabura@edu.unipar.br

⁴ Mestranda em Biotecnologia Aplicada à Agricultura. Universidade Paranaense.

E-mail: gabriela.canonico@edu.unipar.br

⁵ Mestranda em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos. Universidade Paranaense.

E-mail: franciele.carraro@edu.unipar.br

⁶ Doutora em Biotecnologia Aplicada à Agricultura. Docente da Pós-graduação em Biotecnologia Aplicada à Agricultura. Universidade Paranaense. E-mail: gracielaiecher@prof.unipar.br

⁷ Doutora em Processos Biotecnológicos. Docente da Pós-graduação em Biotecnologia Aplicada à Agricultura e Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos. Universidade Paranaense. E-mail: jvalle@prof.unipar.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9463-5378>

⁸ Doutora em Ciências Farmacêuticas. Docente da Pós-graduação em Biotecnologia Aplicada à Agricultura e Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos. Universidade Paranaense. E-mail: cristianigazim@prof.unipar.br

STUDY OF ANTIVIRAL POTENTIAL ON SARS-COV-2 OF COMPOUNDS IDENTIFIED IN *TETRADENIA RIPARIA* LEAVES CRUDE EXTRACT

ABSTRACT: COVID-19 appeared suddenly, affecting millions of people and causing many deaths worldwide. Therefore, it is necessary to search for bioactive substances with antiviral properties. In Brazil, *Tetradenia riparia* was inserted as an exotic ornamental plant, with an intense and pleasant aroma, cultivated in parks, residential and vegetable gardens. This study aimed to identify compounds present in the crude extract of *Tetradenia riparia* leaves with antiviral interest. The crude extract of the dried leaves was obtained by dynamic maceration with solvent exhaustion and then concentrated in a rotary evaporator. The chemical composition of the crude extract was analyzed by ultra-performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry (UHPLC-ESI/qTOF). We identified 31 compounds investigated through a literature review for their anti-SARS-CoV-2 potential. The compounds rosmanol, procyanidin, cyanidin, betulin, betulinic acid, and sagerinic acid showed potential antiviral activity against SARS-CoV-2. Therefore, this investigation is promising, possibly indicating that in the crude extract of *T. riparia* leaves, there are compounds that can fight SARS-CoV-2. In this sense, molecular docking studies and in silico analyzes on the virus M^{Pro} protein must be carried out, thus corroborating the action of the identified compounds.

KEYWORDS: Brazilian myrrh; Phytochemicals; UHPLC-ESI/qTOF; COVID-19.

ESTUDIO DEL POTENCIAL ANTIVIRAL SOBRE EL SARS-COV-2 DE LOS COMPONENTES IDENTIFICADOS EN EL EXTRACTO CRUDO DE LAS HOJAS DE *TETRADENIA RIPARIA*

RESUMEN: El SARS-CoV-19 ha aparecido repentinamente, afectando a millones de personas y causando muchas muertes en todo el mundo. Por ello, se hace necesaria la búsqueda de sustancias bioactivas con propiedades antivirales. En Brasil, la especie *Tetradenia riparia* ha sido introducida como planta ornamental exótica, con un aroma intenso y agradable, siendo cultivada en parques, jardines, residencias y centros de jardinería. El objetivo de este estudio fue identificar los compuestos presentes en el extracto crudo de las hojas de *Tetradenia riparia* con interés antiviral. El extracto crudo de las hojas secas se obtuvo por maceración dinámica por agotamiento del disolvente y después, se concentró en el evaporador rotatorio. La composición química del extracto crudo se analizó mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento acoplada a espectrometría de masas de alto rendimiento (UHPLC-ESI/qTOF). Se identificaron 31 compuestos y se investigó su potencial anti-SARS-CoV-2 mediante un estudio bibliográfico. Los compuestos rosmanol, procianidina, cianidina, betulina, ácido betulínico y ácido sagerínico, mostraron una potencial actividad antiviral sobre el SARS-CoV-2. Esta investigación es prometedora, pues posiblemente indica que en el extracto crudo de las hojas de *T. riparia* hay compuestos que pueden combatir el SARS-CoV-2. En este sentido, deben realizarse estudios de docking y análisis in silico sobre la proteína M^{pro} del virus para corroborar la acción de los compuestos identificados.

PALAVRAS-CHAVE: Mirra brasileña; Fitoquímicos; UHPLC-ESI/qTOF; COVID-19.

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) causador da COVID-19, foi descoberto no final de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, República Popular da China. O SARS-CoV-2 apareceu repentinamente, levando não apenas as autoridades de saúde, mas também a comunidade científica a agirem rapidamente em relação a ele (SWAIN et al., 2021). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), desde

o surgimento da COVID-19, 627.104.342 casos foram confirmados e 6.567.552 mortes foram registradas em todo o mundo.

O surgimento da AIDS e a emergência de outras doenças, aliado à escassez de métodos eficazes contra doenças causadas por vírus, impulsionou a pesquisa e desenvolvimentos de compostos terapêuticos sintéticos. Entretanto, apesar dos avanços obtidos com produtos sintéticos, plantas medicinais e compostos derivados destas espécies representam uma fonte potencial de bioativos com ação antiviral (SWAIN et al., 2021). No Brasil existe um vasto potencial neste campo de pesquisa, visando o aproveitamento de plantas com valor curativo e que há muito tempo são utilizadas pela farmacopeia popular como medicamentos antibacterianos, antifúngicos, anti-inflamatórios, antitumorais e que agora podem ser utilizados como antivirais (PINTO et al., 2002).

Substâncias bioativas com propriedades antivirais têm sido identificadas e seus mecanismos de ação elucidados. Alcaloides, proteínas, saponinas, e flavonoides encontrados em extratos de plantas mostraram potencial antiviral, muitos contra o SARS-CoV-2. Em uma revisão recente, España et al. (2021) relataram que foram identificados vários fitoquímicos capazes de inibir o ciclo de replicação do SARS-CoV-2 *in vitro* e outros capazes de inibir proteínas específicas envolvidas no ciclo de replicação do vírus causando inibição da produção partículas virais em culturas de células.

A espécie *Tetradenia riparia* Hochsteter codd. conhecida também como *Iboza riparia* N. E. BR., *Moschosma riparium* e *Tetradenia riparia* (Hochst.) N. E. BR., pertence à família Lamiaceae, sendo originária da África do Sul. Neste continente é uma planta aromática e medicinal bastante popular (CAMPBELL et al., 1997; VAN PUYVELDE et al.; 1988). No Brasil, a espécie *Tetradenia riparia*, foi introduzida como planta ornamental exótica e encontra-se bem adaptada em todos os estados (GAZIM et al., 2010).

Há relatos na literatura de atividades biológicas do extrato de *T. riparia*, como a atividade antioxidante (AMOO et al., 2012; SADASHIVA et al., 2014), antibacteriana (VLJETINCK et al.; 1991; NGULE et al., 2014), antifúngica, anti-helmíntica (OKEM et al., 2012) e antiparasitária (WASSWA; OLILA, 2006). No extrato bruto das folhas de *T. riparia*, Fernandez et al. (2017) identificaram os compostos abieta-7,9(11)-dien-13b-ol), Ibozol, (8 (14), 15-sandaracopimaradiene-2a, 8 (14), 15-sandaracopimaradiene-7a, 18-diol, astragalina, boronolide e Luteolina, com alto teor de fenóis totais. Estes compostos encontrados no extrato bruto de *T. riparia*, são fundamentais para a investigação *in silico* sobre o coronavírus.

Desta forma, em decorrência ao número de casos e mortes ocasionadas pela COVID-19 em todo o mundo, torna-se imperiosa a intensificação de pesquisas visando a disponibilização de novas biomoléculas com ação antiviral. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi a obtenção do extrato bruto das folhas da espécie *Tetradenia riparia* para análise e identificação de compostos de interesse por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Obtenção do Material Vegetal

As folhas de *Tetradenia riparia* foram coletadas no horto Medicinal da UNIPAR – Umuarama - PR; região noroeste do estado do Paraná, Brasil, nas coordenadas S23° 46.225' e WO 53° 16.730', altitude de 391m. A identificação botânica desta espécie já foi realizada pela Prof^ª. Dr^ª. Ezilda Jacomassi, e uma exsicata está catalogada sob o número 2502 no Horto Medicinal da Universidade Paranaense, e está registrada no Sistema Nacional de Gerenciamento do Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sob o número de registro A80EA0F.

2.2 Obtenção do extrato bruto das folhas de *Tetradenia riparia*

100 g das folhas de *T. riparia* foram secas em esteira à temperatura ambiente, processados em liquidificador até obter granulometria de 850 µm, e submetidos ao processo de maceração dinâmica com renovação do solvente utilizando álcool etílico 80% (volume/volume) até o esgotamento do material vegetal (FERNANDEZ et al., 2017). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida em evaporador rotatório (modelo Tecnal TE-211) à 40 °C até a obtenção do extrato bruto das folhas.

2.3 Análise por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução

O extrato bruto obtido das folhas de *T. riparia*, foram analisados por cromatografia líquida de ultra eficiência (UHPLC) (Shimadzu, Nexera X2) acoplada com espectrômetro de massa de alta resolução (QTOF Impact II, Bruker Daltonics Corporation, USA) equipada com uma fonte de ionização por eletropulverização. A tensão capilar foi operada no modo de ionização negativa, definida em 4500 V, e com um potencial de compensação da placa final de -500 V. Os parâmetros do gás seco foram ajustados para 8 L/min a 200 °C com uma pressão de gás de nebulização de 4 bar. A fragmentação, dissociação induzida por colisão (CID) foi realizada usando argônio (Ar) e energia de colisão de 15 a 30 eV. Os dados foram coletados de 50-1300 *m/z* com uma taxa de aquisição de 5 espectros por segundo, e os íons de interesse foram selecionados por fragmentação automática da varredura por tandem mass spectrometry (MS/MS). A separação cromatográfica foi realizada utilizando uma coluna C18 (75 × 2.0 mm i.d.; 1.6 µm Shim-pack XR-ODS III). Os solventes utilizados foram água (solvente A) e acetonitrila (solvente B). O gradiente de eluição consistiu em 5% B 0-1 min, 30% B 1-4 min, 95% B 4-8 min, mantida a 95% de B 8-17 min, com a temperatura da coluna mantida a 40 °C. A identificação desses compostos foi proposta em uma revisão do gênero *Tetradenia* (PHILLIPSON; STEYN, 2008; FERNANDEZ et al., 2017) além do valor do erro de massa e comparação com bancos de dados como MassBank (<http://www.massbank.jp/>) e Human Metabolome Database (<http://www.hmdb.ca/>).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do extrato bruto das folhas de *Tetradenia riparia* por UHPLC identificou trinta e um compostos (Tabela 1), e destes, seis demonstraram atividade antiviral relatada na literatura, sendo os compostos rosmanol, procianidina, cianidina, betulina, ácido betulínico e o ácido sagerínico. Salman et al. (2020) realizaram um estudo para análise de compostos medicinais imunomoduladores que possuem capacidade antiviral, e dentre os compostos avaliados o rosmanol que é um polifenol natural encontrado em *T. riparia*, apresentou interação significativa com as proteínas virais do SARS-CoV-2. Este autor avaliou o rosmanol contra proteases SARS, proteína *spike* e proteínas não estruturais (NSP-9, 15) usando Autodock vina um software de simulação de modelagem molecular. O rosmanol mostrou interação significativa com as proteínas virais da SARS, formando ligações de hidrogênio com os resíduos do sítio ativo com baixa energia de ligação.

No extrato bruto das folhas de *T. riparia* também foram encontrados as procianidinas, e segundo estudos realizados por Zhuang et al. (2020), a procianidina A2 e a procianidina B1 apresentaram atividade moderada anti-SARS-CoV.

Cianidina é um metabólito secundário presente em *T. riparia*, tem potencial antiviral contra várias doenças como o vírus do herpes bovino tipo 1, poliovírus tipo 1, vírus da peste, vírus da dengue tipo 2 e ajuda no tratamento de febre, tosse, asma e diarreia, que também são relatados como sintomas clínicos comuns da COVID-19 (DA SILVA et al., 2020).

Estudos farmacológicos forneceram evidências que sustentam as atividades antibacteriana, antiparasitária, antiviral, anti-inflamatória, anticâncer, neuroprotetora e imunomoduladora de preparações dos derivados de betulina. O extrato de *Fomitopsis betulina* comprovado por uma série de equipes de pesquisa em diferentes modelos e técnicas merecem atenção especial, são úteis na prevenção e tratamento de doenças virais e bacterianas, ou seja, herpes, influenza, a síndrome respiratória aguda grave (SARS), hepatite, tuberculose e infecções (PLESZCZYŃSKA et al., 2019). Os triterpenos, entre eles, o ácido betulínico e a betulina apresentam uma variedade de atividades biológicas e farmacológicas, incluindo atividade antiviral (ATIK et al., 2016). Alhadrami et al. (2021) relataram verificaram que a betulina inibiu significativamente a M^{pro} do SARS-CoV-2 *in vitro*. A M^{pro} é a principal protease de coronavírus e muito conservada, o que a torna um alvo atraente para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes e específicas (ALHADRAMI et al., 2021).

Após uma extensa análise de triagem, Dahab (2020) identificou 20 compostos, dentre estes o ácido sagerínico que exibiu afinidade de ligação para os 4 alvos (6M0K, 6Y2F, 7BQY e 7bV2) do SARS-CoV-2, podendo ser explorado para o tratamento desta doença.

Portanto, esta investigação é promissora, indicando que no extrato bruto das folhas de *T. riparia* existem compostos que podem combater o SARS-CoV-2. Neste sentido, estudos de

ancoramento molecular (*docking*) através das análises *in silico* sobre a proteína M^{pro} do vírus SARS-CoV-2 deverão ser realizadas, corroborando desta forma para a ação dos compostos identificados.

Tabela 1. Identificação de compostos do extrato bruto das folhas de *Tetradenia riparia* por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada com espectrômetro de massa de alta resolução.

Composto	Fórmula molecular	Massa exata teórica <i>m/z</i>	Massa exata experimental <i>m/z</i>	Erro	TR (min)
Ácido 4-hidroxibenzoico	C ₇ H ₆ O ₃	137.0233 [M-H] ⁻	137.0233	0	4,03
Ácido rosmarínico	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	361.0917 [M+H] ⁺	361.0905	3,32	4,11
Ácido sagerínico	C ₃₆ H ₃₂ O ₁₆	721.1763 [M+H] ⁺	721.1734	4,02	4,12
Astragalina	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.0921 [M-H] ⁻	447.0903	4,03	4,21
Cianidina	C ₁₅ H ₁₁ O ₆ ⁺	287.0550 [M] ⁺	287.0542	2,79	4,27
Ácido cafeico	C ₉ H ₈ O ₄	179.0350 [M-H] ⁻	179.0336	7,82	4,29
Pelargonidin	C ₁₅ H ₁₁ O ₅ ⁺	271.0601 [M] ⁺	271.0594	2,58	4,41
Malvidina	C ₁₇ H ₁₅ O ₇ ⁺	331.0812 [M] ⁺	331.0804	2,42	4,48
Sandaracopimaradienolal	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	303.2318 [M+H] ⁺	303.2307	3,63	4,52
Ácido <i>p</i> -cumárico	C ₉ H ₈ O ₃	163.0389 [M-H] ⁻	163.0389	0	4,58
Ácido ferúlico	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	193.0495 [M-H] ⁻	193.0492	1,55	4,72
Ácido protocatecuico	C ₇ H ₆ O ₄	153.0182 [M-H] ⁻	153.0182	0	4,78
Ácido sagerínico	C ₃₆ H ₃₂ O ₁₆	719.1606 [M-H] ⁻	719.1573	4,59	5,09
Luteolina	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.0393 [M-H] ⁻	285.0389	1,40	5,16
Ácido cetobetulínico	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	471.3468 [M+H] ⁺	471.3451	3,61	5,21
14-hidroxi-humuleno	C ₁₅ H ₂₄ O	221.1899 [M+H] ⁺	221.1894	2,26	5,31
Apigenina	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.0444 [M-H] ⁻	269.0439	1,86	5,40
Procianidina	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₃	593.1289 [M-H] ⁻	593.1266	3,88	5,46
Sandaracopimaradienediol	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	305.2475 [M+H] ⁺	305.2464	3,60	5,46
6,7-desidorooleanona	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	315.1954 [M+H] ⁺	315.1930	7,61	5,67
Ácido sandaracopimárico	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	303.2318 [M+H] ⁺	303.2312	1,98	5,68
Rosmarinidifenol	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	317.2111 [M+H] ⁺	317.2100	3,47	6,13
8(14),5-sandaracopimaradiene-2a, 18-diol	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	305.2475 [M+H] ⁺	305.2463	3,93	6,55
Ácido maslínico	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	473.3625 [M+H] ⁺	473.3609	3,38	6,57
Rosmanol	C ₂₀ H ₂₆ O ₅	347.1853 [M+H] ⁺	347.1843	2,88	6,62
Carnosol	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	331.1903 [M+H] ⁺	331.1892	3,32	6,94

Ácido carnósico	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	333.2060 [M+H] ⁺	333.2053	2,10	7,02
Abieta-7,9 (11) -dien-13-b-ol	C ₂₀ H ₃₂ O	289.2525 [M+H] ⁺	289.2517	2,77	8,82
Aldeído betulínico	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441.3727 [M+H] ⁺	441.3706	4,76	10,04
Betulina	C ₃₀ H ₅₀ O ₂	443.3883 [M+H] ⁺	443.3869	3,16	11,45
Campesterol	C ₂₈ H ₄₈ O	423.3597 [M+H] ⁺	423.3601	0,94	13,87

TR= tempo de retenção dos compostos

4. CONCLUSÃO

Trinta e um compostos foram identificados por UHPLC-ESI/qTOF no extrato bruto das folhas de *Tetradenia riparia*; e destes, os compostos rosmanol, procianidina, cianidina, betulina, ácido betulínico e o ácido sagerínico, têm potencial atividade antiviral sobre o SARS-CoV-2, segundo a literatura. Os resultados possivelmente indicam que esses compostos são favoráveis para prevenção e tratamento do coronavírus e que as folhas de *Tetradenia riparia* podem ser incluídas como plantas com potencial antiviral.

Os compostos identificados em *T. riparia* têm potencial para aplicações, contudo, os desafios a serem superados até obtenção de uma droga são grandes. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer os mecanismos de ação envolvidos na atividade antiviral.

REFERÊNCIAS

- AMOO, S. O. et al. Antioxidant and acetylcholinesterase-inhibitory properties of long-term stored medicinal plants. **BMC Complement Altern. Med.** v. 12, n. 1, p. 1-9, 2012.
- ALHADRAMI, H. A. et al. Olive-derived triterpenes suppress SARS COV-2 main protease: a promising scaffold for future therapeutics. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2654, 2021.
- ATIK, D. M. **Avaliação da atividade antiviral de compostos triterpênicos contra o Vírus Sincicial Respiratório**. 2016. Dissertação (Ciências Da Saúde::Farmácia) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Farmacêutica - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2016.
- CAMPBELL, W. E. et al. Composition and antimalarial activity in vitro of the essential oil of *Tetradenia riparia*. **Planta Médica**, v. 63, n. 1, p. 270-272, 1997.
- DAHAB, M. A.; HEGAZY, M.M.; ABBASS, H. S. Hordatines as a Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease and RNA Polymerase: An In-Silico Approach. **Nat. Prod. Bioprospect.** v. 10, n. 6, p. 453-462, 2020.
- DA SILVA, N. et al. Uma revisão da atividade antiviral do nim indiano e seu potencial frente ao novo coronavírus (SARS-CoV-2). **Biofarm**, v. 17, n. 1, 2020.
- ESPAÑO, E. et al. Phytochemicals for the treatment of COVID-19. **J. Microbiol.**, v. 59, n. 11, p. 959-977, 2021.
- FERNÁNDEZ, A. C. A. M. et al. Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Extract and Fractions of *Tetradenia riparia* (Hochst.) Codd (Lamiaceae) Leaves from Brazil. **Curr Microbiol**, v. 74, n. 12, p. 1453-1460, 2017.
- GAZIM, Z. C. et al. Seasonal Variation, Chemical Composition, and Analgesic and Antimicrobial Activities of the Essential Oil from Leaves of *Tetradenia Riparia* (Hochst.) Codd in Southern Brazil. **Molecules**, v. 15, n. 8, p. 5509–5524, 2010.
- NGULE, M. C. et al. Preliminary phytochemical and antibacterial screening of fresh *Tetradenia riparia* leaves water extract against selected pathogenic microorganisms. **Int. j. bioassays**, v. 3, p. 3413-3418, 2014.
- OKEM, A.; FINNIE, J. F.; VAN STADEN, J. Pharmacological, genotoxic and phytochemical properties of selected South African medicinal plants used in treating stomach-related ailments. **J. Ethnopharmacol**, v. 139, n. 3, p. 712– 720, 2012.
- PHILLIPSON, P. B.; STEYN, C. F. *Tetradenia* (Lamiaceae) in Africa: new species and new combinations. **Adansonia**, v. 30, n. 1, p. 177-196, 2008.
- PINTO, A. C. et al. Current Status, Challenges and Trends on Natural Products in Brazil. **Quim. Nova**, v. 25, p. 45-61, 2002.
- PLESZCZYŃSKA, M. et al. *Fomitopsis betulina* (formerly *Piptoporus betulinus*): The Iceman's polypore fungus with modern biotechnological potential. **World J. Microbiol. Biotechnol.** v. 33, n. 5, p. 83, 2019.

SADASHIVA, C. T. et al. Antioxidant and acetylcholinesterase activities of three species of the family Lamiaceae. **Bangladesh J. Bot.** v. 43, n. 3, p. 331-335, 2014.

SALMAN, S. et al. Virtual screening of immunomodulatory medicinal compounds as promising anti-SARS-COV-2 inhibitors. **Future Virol.** v. 15, n. 5, p. 267-275, 2020.

SIMONI, I. C. Tratamentos Antivirais. **Biológico.** v. 65, n. 1/2, p. 41-44, 2003.

SWAIN, S. S.; PANDA, S. K.; LUYTEN, W. Phytochemicals against SARS-CoV as potential drug leads. **Biomed. J.**, v. 44, n. 1, p. 74-85, 2021.

VAN PUYVELDE, L. et al. Wheat rootlet growth inhibition test of Rwandese medicinal plants: active principles of *Tetradenia riparia* and *Diplophium africanum*. **J. Ethnopharmacol.** v. 24, n. 2-3, p. 233-246, 1988.

VLIETINCK, A. J.; BERGHE, D. A. Vanden. Can ethnopharmacology contribute to the development of antiviral drugs? **J. Ethnopharmacol.** v. 32, n. 1-3, p. 141-153, 1991.

WASSWA, P.; OLILA, D. The in-vitro ascaricidal activity of selected indigenous medicinal plants used in ethno veterinary practices in Uganda. **Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.** v. 3, n. 2, p. 94-103, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: WHO; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 24 out. 2022.

ZHUANG, M. et al. Procianidinas e extrato de butanol de Cinnamomi Cortex inibem a infecção por SARS-CoV. **Antivir. Res.**, v. 82, n. 1, p. 73-81, 2020.

Recebido em: 28/10/2022

Aceito em: 29/11/2022