

FITOQUÍMICOS, UMA POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA PARA COVID-19

PHYTOCHEMICALS, A POSSIBLE THERAPEUTIC ALTERNATIVE FOR COPING WITH COVID-19

Mitsue Taukeuti Brianti (Misture Mercearia/ MB bioinformática)¹, Adriana Mendes Vinagre (CIPED/ UNICAMP)², Carla Cristina Souza Gomez (CIPED/Unicamp)³

18

1- *Doutora em Genética Animal e Biologia Molecular (UNICAMP) e pós-doutora pelo Laboratório de Biodiversidade Genética e Evolução de Drosophila (UNICAMP/Instituto de Genética em Johannes Gutenberg-Universität Mainz, na Alemanha/Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia - UNIFAG-USF); 2- Doutora em Farmacologia (UNICAMP); 3- Doutora em Ciências da Saúde (UNICAMP).*

Contato: mitsue.brianti@gmail.com

RESUMO

Os óleos essenciais, além de apresentarem atividades antimicrobianas, antivirais e grande potencial anti-inflamatório, também mostram características como alta pressão de vapor e baixa toxicidade, o que o torna uma alternativa atraente no tratamento de infecções respiratórias. Muitos OE têm sido indicados para substituir fármacos sintéticos tradicionais nos tratamentos respiratórios. Na atual pandemia de SARS-CoV-2, alguns autores já apontaram para o uso de óleos essenciais e óleo resinas como uma possível alternativa simples, acessível, viável e eficaz contra a doença, porém, ainda não há ensaios clínicos validando sua eficácia no tratamento de COVID-19. Vale ressaltar que, além da ação antiviral e a inibição de fatores inflamatórios sabidamente altos durante a evolução da COVID-19, o fácil e rápido acesso dos compostos ao endotélio o pulmonar e nível baixo de efeitos colaterais, nos fazem acreditar que este tratamento pode ser uma alternativa simples e generalista ao enfrentamento à COVID-19.

Palavras-chave: Covid-19. SARS-Cov-2. Coronavirus. Óleos essenciais.

ABSTRACT

Essential oils (EO), in addition to having antimicrobial, antiviral activities and great anti-inflammatory potential, also show characteristics such as high vapor pressure and low toxicity, which makes them an attractive alternative in the treatment of respiratory

infections. Many EO have been indicated as replacements to traditional synthetic drugs for respiratory treatments. In the current SARS-CoV-2 pandemic, some authors have already pointed to the use of essential oils and oil resins as a possible simple, accessible, viable and effective alternative against the disease, however, there are still no clinical trials validating its effectiveness in treatment of COVID-19. In addition to the antiviral action and the inhibition of inflammatory factors known to be high during the evolution of COVID-19, it is worth mentioning the easy and quick access of the compounds to the pulmonary endothelium and low level of side effects, thus we believe this treatment could be a simple and generalist alternative to dealing with COVID-19.

Keywords: Covid-19. SARS-Cov-2. Coronavirus. Essential Oils.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus (CoV) são uma grande família viral, conhecidos desde meados dos anos 1960, causam infecções respiratórias em seres humanos e em animais (SU et al, 2016). Geralmente, infecções por coronavírus causam doenças respiratórias leves a moderada, semelhantes a um resfriado comum. A maioria das pessoas se infecta com os coronavírus comuns ao longo da vida, sendo as crianças pequenas mais propensas a se infectarem. Os coronavírus comuns que infectam humanos são alpha coronavírus 229E e NL63 e beta coronavírus OC43, HKU1 (SU et al, 2016).

Alguns coronavírus podem causar síndromes respiratórias graves, como a síndrome respiratória aguda grave que ficou conhecida pela sigla SARS da síndrome em inglês “Severe Acute Respiratory Syndrome”. SARS é causada pelo coronavírus associado é indicado desta forma: SARS-CoV, sendo os primeiros relatos na China em 2002 (2). O SARS-CoV se disseminou rapidamente para mais de doze países na América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia, infectando mais de 8.000 pessoas e causando entorno de 800 mortes, antes da epidemia global de SARS ser controlada em 2003. Desde 2004, nenhum caso de SARS tem sido relatado mundialmente (de WI et al, 2016).

Em 2012, foi isolado outro novo coronavírus, distinto daquele que causou a SARS no começo da década passada. Esse novo coronavírus era desconhecido como agente de doença humana até sua identificação, inicialmente na Arábia Saudita e, posteriormente, em outros países do Oriente Médio, na Europa e na África. Todos os casos identificados foram da Península Arábica tinham histórico de viagem ou contato recente com viajantes procedentes de países do Oriente Médio – Arábia Saudita, Catar, Emirados Árabes e Jordânia. Pela localização dos casos, a doença passou a ser designada como síndrome respiratória do Oriente Médio, cuja sigla é MERS, do inglês “Middle East Respiratory Syndrome” e o novo vírus nomeado coronavírus associado à MERS (MERS-CoV).

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) é uma síndrome clínica causada por um novo vírus coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que surgiu na China (Zhu et al, 2020) em dezembro de 2019 e depois se espalhou rapidamente em todo o mundo. Em 11 de março de 2020 foi declarado pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus como os dois outros vírus que causaram infecções fatais nos últimos 20 anos: a síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV) e coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). É um envelope contendo um RNA simples fita em um nucleocapsídeo. O sequenciamento do genoma completo mostrou que está intimamente relacionado ao SARS-CoV, com que compartilha cerca de 79% de seu genoma (Lu et al, 2020). Modelagem molecular mostrou semelhanças entre os domínios de ligação ao receptor SARS-CoV e SARS-CoV-2 (também chamadas proteínas *spike*), que são as partes mais imunogênica do vírus e provavelmente se liga aos mesmos receptores da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) para entrar de células (Lu et al, 2020, 5. Hoffmann et al 2020). Sugerindo, assim, que os mecanismos patogênicos de infecções envolvidos em ambos os vírus são semelhantes (figura 1).

Segundo a *World Health Organization* (WHO 29/03/2020) 634 835 casos confirmados no mundo com 29 891 casos de morte. Embora o SARS-CoV-2 tenha uma letalidade menor que o MERS-CoV, na medida em que os pacientes permanecem assintomáticos ou desenvolvem sintomas leves, até 10-20% (especialmente idosos e pessoas com comorbidades médicas subjacentes) desenvolvem uma doença grave caracterizada por pneumonia intersticial e o rápido desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda síndrome (SDRA) ou choque séptico com altos níveis de reagentes de fase aguda e características da síndrome de ativação do macrófago (SAM), como hiperferritinemia, disfunção hepática e coagulação intravascular difusa (Huang et al, 2020). Compreender mecanismos subjacentes que levam a doença de leve a grave como resultado da disfunção imune e desregulação das citocinas e intervir nestes mecanismos deve ser um requisito chave para identificar um tratamento eficaz para pacientes críticos.

DESREGULAÇÃO DE CITOCINAS EM SARS E MERS

SARS e MERS são doenças agudas respiratórias causadas por coronavírus e associados a alta taxas de morbimortalidade. Partir dos entendimentos dos mecanismos de desregulação de citocinas destas doenças respiratórias virais semelhantes ao COVID-19 pode-se comparar e ajudar a investigar os aspectos cruciais do papel do sistema imunológico durante o curso da evolução da infecção por COVID-19.

As três doenças não são apenas semelhantes em termos patológicos (XU et al, 2020), mas também surpreendentemente semelhantes em termos de apresentação e epidemiologia. Isto é especialmente verdadeiro para SARS, o surto dos quais remonta ao início de neste século e, como o COVID-19, começou na China. Ambas causam uma doença respiratória mais grave nos homens, menos grave em crianças e levou a uma taxa de mortalidade de quase 10%: até um terço dos pacientes necessitaram de suporte ventilatório e até terapia intensiva (LO et al, 2006).

A hipótese inicial de que a SARS se dava por desregulação de citocinas (NICHOLLS et al, 2003) foi posteriormente confirmado por vários achados. Em primeiro momento induz níveis anormalmente baixos de citocinas antivirais, particularmente interferons do tipo I (IFNs), que fazem parte da resposta imune precoce às infecções virais uma vez que eles são secretados mediante estímulo pelos próprios ácidos nucleicos derivados dos patógenos. Estudos in vitro e in vivo mostraram a secreção substancialmente baixa do tipo I IFNs (Zhang et al, 2004; Law et al, 2005), podem suprimir Th1 e favorecer respostas Th2, enquanto os resultados dos estudos de IFN-gama foram conflitantes (Zhang et al, 2004; He et al, 2006).

Indivíduos com SARS apresentam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas associadas a diminuição da resposta das células T, inflamação pulmonar e dano pulmonar extenso (He et al, 2006). Quimiocinas, como IP-10 e MCP-1, foram altamente expressas durante o curso da doença (LO et al, 2006; HE et al, 2006) e pode desempenhar um papel chave no desenvolvimento do agravamento pulmonar, levando ao acúmulo de células imunes nos pulmões (ZHANG et al, 2004). Eles também foram supostamente implicados no desenvolvimento de complicações imunológicas das doenças. Concentrações aumentadas da interleucina (IL)-6 também foram associadas a gravidade (He et al, 2006). Vale também ressaltar que níveis altos de IL-6 correlacionados com a sintomatologia são encontrados em pacientes com infecção pelo vírus respiratório sincicial (RSV), embora o nível do supressor de sinalização de citocinas 3 (SOCS3), que regula o mecanismo negativo de feedback da IL-6, é muito maior que em pacientes com infecção SARS-CoV (OKABAYASHI et al 2006). No plasma TNF- α parece ser moderadamente regulado em pacientes com SARS (HE et al, 2006, YOSHIKAWA et al 2009), embora estudos in vitro (HAGA et al 2008) sugeriram um mecanismo de indução de TNF-alfa mediada pela expressão de ACE2, receptor que permite a entrada de SARSCoV nas células. Isso pode indicar diferenças na regulação positiva de citocinas / quimiocinas em pulmão e plasma.

A linfopenia é notável durante o SARS, e suas causas são tema de debate. Pode ser diretamente relacionado com a redistribuição dos glóbulos brancos por quimiotaxia ou via apoptose (YOSHIKAWA et al 2009, XU et al 2020) com infiltração maciça de células T CD8 + no pulmão. O interstício desempenha

um papel vital na eliminação do SARS-CoV, induzindo lesão (Li et al 2020). É importante lembrar que essas células T podem ser disfuncionais: um estudo in vitro da imunidade antiviral inata dentro dos pulmões mostrou que citocinas epiteliais produzidas após Infecção por SARS-CoV (particularmente IL-6 e IL-8) podem prejudicar a capacidade de células T para preparar células dendríticas, e comprometer a capacidade dos macrófagos e células dendríticas para limpar a invasão do patógeno, levando a uma falha em promover uma resposta eficaz do sistema imunológico adaptativo (YOSHIKAWA et al 2009).

Vale a pena notar que as pessoas que morreram durante surto de gripe H5N1 (1997) mostram esgotamento linfóide associado a um alto título citocinas circulantes, incluindo IL-6 (TO et al 2001). O MERS envolve um mecanismo semelhante de regulação positiva de citocinas e regulação negativa antiviral de citocinas (Chan et al 2015), e a manutenção das respostas IFN tipo I é um elemento-chave diminuição viral (FAURE et al 2014).

Todos esses dados sugerem que o dano pulmonar generalizado associado à SARS pode ser causado mais por uma resposta imune exagerada do que pelo próprio vírus. No entanto, no momento da Surto de SARS, havia muito poucos medicamentos imunossupressores capazes de serem específicos agindo apenas em partes reguladas da resposta imune. Os corticosteroides foram testados, mas não foram realmente benéficos no tratamento da SARS ou MERS (ARABI et al 2018) e, embora as preparações de IFN tenham sido usadas para prevenir a SARS, sua eficácia não foi verificada em ensaios conduzidos adequadamente.

O sucesso da luta contra a SARS foi, portanto, principalmente devido a medidas eficazes de controle epidemiológico.

DESREGULAÇÃO DE CITOCINAS NO COVID-19

A desregulação de citocinas é particularmente interesse em pacientes com COVID-19, que também têm níveis altos de citocinas inflamatórias; no entanto, o que é mais interessante é que, como foi observado durante o surto de SARS, algumas das citocinas parecem estar desreguladas, especialmente em pacientes com mais grave doença. Huang e colaboradores (Huang et al 2020) descobriram que os níveis de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A e TNF- α correlacionaram-se com gravidade da doença (ou seja, níveis mais altos em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI)) (Huang et al 2020).

Diao e colaboradores (DIAO et al 2020) também verificaram que a severidade da doença é correlacionada com os níveis de TNF- α , IL-6 e de IL-10, documentando assim a hiperprodução de TNF- α no soro de pacientes com COVID-19 que não foi observado em pacientes com SARS.

Curiosamente, em outro estudo, encontraram níveis de IL-6 acima do normal em apenas um terço dos pacientes com quadro leve COVID-19, mas em 76% daqueles com doença grave (WAN et al 2020).

Como mencionado em relação à SARS, a IL-6 pode suprimir ativação normal de células T, que pode explicar a presença de linfopenia (GUAN et al 2020). Diao e colaboradores (Diao et al 2020) não só descobriram que pacientes de UTI apresentaram menor CD4 + e Contagem de células T CD8 + (em particular, todos os pacientes na UTI tinham baixas contagens de CD8 +), mas também que as concentrações de TNF- α e IL-6 se correlacionaram negativamente com a contagem total de células T, CD4 + e CD8 +.

Funcionamento esgotado das células T, expressão de fatores altamente inibidores como PD-1 e a morte das células T CD8 + altamente citotóxicas podem explicar dano tecidual mediado pelo sistema imunológico (DIAO et al 2020, XU et al 2020). Estes dados podem refletir a disfunção imune observada inclinada em direção a via imunossupressor Th-2 em pacientes com COVID-19 (HUANG et al 2020).

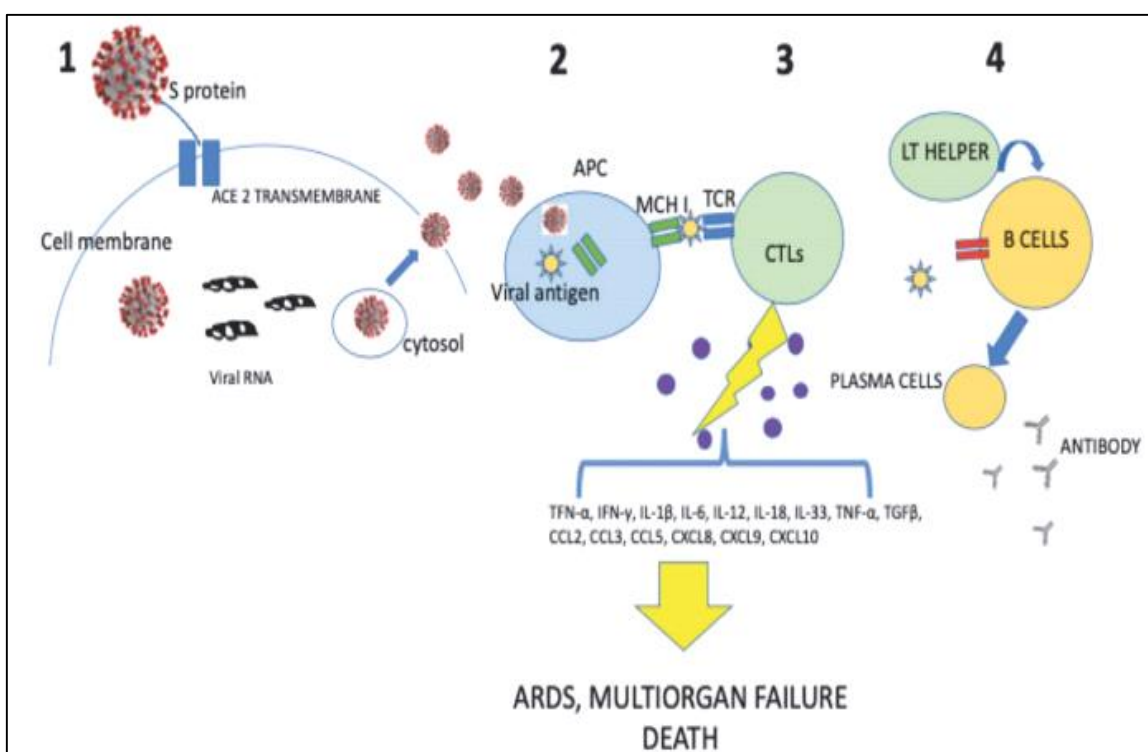
Dado o seu peso durante o desenvolvimento de COVID-19, é claro que desbalanço da imunidade é um fator muito importante ao alvo terapêutico, mas o que ainda não está claro é a causa de uma escala tão grande liberação de citocinas inflamatórias. Este requer mais pesquisas para ser capaz de enfrentar o problema em suas raízes. Uma hipótese sugere que um papel crucial é desempenhado por piroptose celular, uma forma pró-inflamatória de apoptose celular (isto é, a rápida replicação viral causaria apoptose nas células levando à liberação maciça de mediadores inflamatórios. Outros sugerem a importância de anticorpos contra a proteína spike (anti-S-IgG) como promotores de monócitos / macrófagos pró-inflamatórios e acúmulo destes nos pulmões (LIU et al 2019).

Também é necessário levar em consideração o gênero nas diferenças de gravidade da SARS e COVID-19, há significativamente mais pacientes são do sexo masculino que necessitam de UTI durante o desenvolvimento das doenças (Chen et al 2020). Mulheres mostram uma resposta imune melhor que também aumenta sua suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças autoimunes (Klein et al 2016). Mas, como isso não é condizente ao desenvolvimento da tempestade de citocinas no caso de infecção por COVID-19, outros fatores podem desempenhar um papel importante.

Existem evidências de que estrogênios, progesterona e androgênios têm efeito modulador sobre as respostas imunes humoral e celular. Estes efeitos ocorrem via interações imuno-neuroendócrinas, envolvendo a hipófise, esteroides sexuais, hormônios do timo e a presença de receptores específicos. As respostas imunes, tanto a celular como a humoral, podem ser alteradas durante a gravidez, ooforectomia, menopausa e terapia hormonal (TH). O estrogênio deprime a imunidade celular, suprime a atividade das células matadoras naturais e aumenta

a produção de anticorpos. Já a progesterona tem efeito imunossupressor sobre a imunidade celular. O que poderia explicar os quadros mais leves de inflamação visto nas mulheres durante a COVID-19. Já os androgênios, podem estimular o sistema imune humoral (Medeiros et al 2007). Deste modo as diferenças hormonais podem favorecer as mulheres nos sintomas de COVID-19 e apontam novamente para fato que mediação da resposta imunológica pode ser um caminho promissor para intervir nos processos de hiperinflamação pulmonar que levam ao agravamento da doença COVID-19.

Figura 1. Representação esquemática da patogênese de COVID-19.



Fonte: extraído de Sarzi-Puttini e colaboradores (2020).

Patogênese de COVID-19. **1. Entrada, replicação e liberação de SARS-CoV2.** O vírus se liga ao seu receptor de células ACE2 por meio da sua glicoproteína spike (proteína S) e entra no citoplasma celular onde ele libera seu genoma de RNA, começa a se replicar, forma e libera novas partículas virais. **2. Apresentação de antígeno.** O antígeno viral é apresentado às células apresentadoras de antígenos (APCs) que apresentam os peptídeos antigênicos por meio do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A apresentação do antígeno estimula (3) a imunidade celular e (4) a humoral. **3.** As células efetoras imunológicas liberam grandes quantidades de citocinas e quimiocinas (uma tempestade de citocinas) que podem provocar rapidamente a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de um ou vários órgãos e, eventualmente, morte.

O PRINCIPAL DESAFIO ATUAL

O desafio atual é identificar um tratamento eficaz contra a SARS-CoV-2, embora ainda não tenha sido registrado nenhum tratamento farmacológico ou vacina específica eficaz. Algumas moléculas sintéticas já foram propostas para teste de tratamento com base em suas propriedades farmacológicas. Estes incluem uma série de drogas normalmente usadas no tratamento reumatológico, embora, para todas estas drogas à serem testadas, há de se ter em mente que os efeitos adversos precisam ser suportados (ATZENI et al 2019). Como por exemplo destas drogas podemos citar: “Chloroquine”, “Baricitinib”, “Tocilizumab”, “Anakinra”, “Anti-TNF- α agentes” e “Corticosteroids”.

Apesar dos medicamentos anti-reumáticos aprovados mais recentemente parecerem ser fortes aliados na luta contra COVID-19, pois eles podem atingir com precisão os principais passos da resposta imune que ficou desregulado durante o curso da doença (SARZI-PUTTINI et al 2020). Não é possível realizar os ensaios necessários no momento da epidemia, ainda tendo em vista a grande abrangência de restrições e a dificuldade de identificar pacientes elegíveis para um tratamento com um imunossupressor específico. No entanto, por enquanto, a única maneira eficaz de conter este surto viral e evitar centenas de mortes desnecessárias é implementar todas as medidas destinadas na redução da transmissão, incluindo a inibição do movimento e social das pessoas atividades (ATZENI et al 2019; SARZI-PUTTINI et al 2020).

Também já foram testados antivirais previamente conhecidos com ação eficiente relatada em cobaias e culturas de células como “Lopinavir–Ritonavir”. Porém em estudo clínico realizado em 200 pacientes na China não apresentou eficiência (WAN et al 2020).

Uma das questões cruciais para a eficiência do fármaco é o acesso deste ao local da infecção/inflamação, no caso de medicamentos sistêmicos há de se atingir o alvo para dada eficiência e isso se torna uma das grandes dificuldades em processos inflamatórios agudos, uma vez que edemas e desarranjo da circulação local são consequências das inflamações.

ÓLEOS ESSENCIAIS COMO POSSÍVEIS MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO

Nos últimos anos, há uma atenção crescente para o uso das plantas medicinais e substâncias naturais uma vez que vários questionamentos têm sido levantados em relação à segurança de muitas moléculas sintéticas que em grande parte desenvolvem efeitos colaterais severos ao organismo. Esta atenção tem motivado as investigações mais detalhadas e abrangentes sobre as plantas medicinais e seus subprodutos, em especial os óleos essenciais (FIERASCU et al 2020).

As plantas medicinais e os óleos essenciais delas derivados têm sido utilizados desde o início do desenvolvimento humano. Atualmente várias ações terapêuticas e mecanismos moleculares das ações foram estudadas. Estas propriedades estão centradas na mediação dos processos inflamatórios e perfil antimicrobianos e antivirais (BOUKHATEM et al 2014). Os óleos essenciais usados em doses corretas não apresentam efeitos colaterais e são muito bem tolerados pelo nosso organismo, uma vez que como espécie convivemos com eles desde nossa origem.

A *International Standard Organization* (ISO) define óleos essenciais como os produtos obtidos de partes de plantas através de destilação por arraste com vapor d'água, bem como produtos obtidos por prensagem dos pericarpos cítricos. De forma geral, são misturas complexas de substâncias voláteis lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas. Também podem ser chamados de óleos voláteis ou óleos etéreos. Os óleos essenciais em sua forma natural, além das atividades antimicrobianas, antivirais e grande potencial anti-inflamatório há outras características como alta pressão de vapor e baixa toxicidade que contribuem para criar um tema que tem valido a pena discutir no cenário das infecções respiratórias e muitos deles sem sido indicados para substituir o uso de fármacos sintéticos tradicionais (PASDARAN et al 20016).

Foram avaliados, *in vivo* e em *in vitro*, o efeito antiviral de uma mistura de óleos essenciais (OE) e oleorresinas de plantas medicinais e ervas aromáticas contra um Coronavírus, vírus da bronquite infecciosa de em aves (IBV). O tratamento reduziu o título do vírus nos dois sistemas que foram medidos: hospedeiros e células em laboratório. O tratamento diminuiu a gravidade dos sinais clínicos e lesões nas aves e reduziu a quantidade de RNA viral na traqueia. O tratamento com a mistura de OE e óleo resinas protegeu as galinhas por até 4 dias após o tratamento dos sinais clínicos da doença (mas não da infecção) e diminuição da transmissão do IBV por um período de 14 dias (JACKWOOD et al 2010).

Em infecções pulmonares o uso de óleos essenciais é ainda mais promissor que em outras infecções, pois os fotoquímicos podem rapidamente acessar os locais pulmonares comprometidos, devido à alta pressão de vapor conferindo um perfil altamente volátil. Podem ser inalados atingindo o local afetado rapidamente e sem impedimentos circulatórios, e não apresentam efeitos adversos nos pulmões ou em qualquer outro sistema do organismo, desde que administrados em doses seguras.

No estudo realizado por Wen e colaboradores (2007), 221 fitoquímicos compostos e constituintes de OE foram testados quanto ao efeito antiviral contra a síndrome respiratória aguda grave associada coronavírus (SARS-CoV) usando um ensaio baseado em células Vero E6 e efeito citopatogênico induzido por SARS-CoV. No total de 22 fitoquímicos apresentaram significativamente eficientes inibidores potentes em concentrações entre 3,3 e 10 μM : Dez diterpenóides, dois

sesquiterpenóides, dois triterpenóides, cinco lenhoides, curcumina e controles de referência niclosamida e valinomicina. Além disso, esses constituintes fitoquímicos dos OE revelaram, pela primeira vez diretamente, efeitos anti-inflamatórios específicos e significativos sob o efeito SARS CoV e, assim, prometeram uma nova maneira de melhorar medicamentos anti-SARS-CoV. Estes achados sugerem que diterpenóides e lignóides específicos do tipo abietano exibem forte efeitos anti-SARS-CoV.

Alguns diterpenos são bastante conhecidos e importantes, como o Taxol (paclitaxel), utilizado para o tratamento de câncer de mama, o esteviosídeo de *Stevia rebaudiana Bertoni* (Asteraceae), os ginkgolidos da planta medicinal *Ginkgo biloba L.* e os ácidos resinosos de coníferas ou da copaíba.

Copaifera langsdorffii, popularmente conhecida como copaíba, copaibeira e pau-de-óleo, é uma árvore pertencente à família das Fabaceae e a subfamília das Leguminosae: Caesalpinioideae. Essa espécie popularmente conhecida com antibiótico e anti-inflamatório da mata, é muito utilizada na Amazônia com fins medicinais. Ocorre no nordeste da Argentina, sul da Bolívia, norte do Paraguai e no Brasil, em todos os estados das regiões Sudeste e Centro-Oeste e nos estados da Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Rondônia e Tocantins (CARVALHO 2003).

A óleo-resina de *Copaifera langsdorffii* é extraído do tronco, é muito utilizado, in natura na medicina popular como antisséptico, cicatrizante, expectorante, diurético, calmante e anti-inflamatório. A óleo-resina de copaíba contém até 15% de óleos voláteis, o restante são resinas e ácidos. Os ativos responsáveis pela atividade biológica são aos sesquiterpenos (mais de 50% da óleo-resina), diterpenos e ácidos terpênicos. É a maior fonte natural conhecida de cariofileno (importante anti-inflamatório) (RAIN TREE NUTRITION 2008). Outro constituinte importante é ácido caurenico, um diterpeno que possui estudos comprovados nas ações anti-inflamatórias, diminui produção das interleucinas IL-6 e TNF- α (PAIVA et al 2002, COSTA-LOTUFO et al 2002), além de ação antimicrobiana, relaxante muscular e antiviral. Inclusive é apontado no grupo dos fotoquímicos que mais mostraram eficiência na ação antiviral contra SARS-CoV.

Também verificou-se ações citotóxicas em células tumorais in vitro (COSTA-LOTUFO et al 2002). Apresenta baixa toxicidade quando ingerido (Cavalcanti et al 2006) ou quando usado inalado como em sua porção de óleo essencial (RAIN TREE NUTRITION 2008).

Em estudo de segurança farmacológica do diterpeno ácido caurenico, nas doses testadas, mostrou-se seguro com relação a toxicidade aqua e também sistemas da “bateria central de estudos de segurança farmacológica”. Porém apresentou toxicidade significativa em eventos de diferenciação celular, provavelmente devido a seus efeitos anti-inflamatórios, mas neste caso, deve ser usado com cautela por grávidas (CAVALCANTI et al 2006).

Os receptores ACE2, usados pelos vírus para acessar as células afetadas não são expressos apenas em células epiteliais alveolares tipo II (ZHAO et al 2020), que representam 83% de todas as que células expressam ACE2, mas também nas células do coração, rim, endotélio e intestino. Deste modo o oleoresina de copaiba como um antiviral se torna ainda mais interessante uma vez que este tem mostrado eficiência tanto em infecções pulmonares, como do sistema urinário e outros órgãos. Apesar de ter sido a primeira planta brasileira descrita por nossos colonizadores como medicinal, até hoje os trabalhos científicos testando suas inúmeras aplicações ainda são pouco frente a seu enorme potencial e uso popular.

Os óleos essenciais são misturas complexas compostas por inúmeros fotoquímicos que podem ser isolados e testados. Geralmente seus principais constituintes são terpenos e fenilpropanoides, sendo responsáveis por suas propriedades biológicas. Os óleos essenciais de eucalipto ssp, tea tree e tomilho são compostos principalmente por monoterpenos alfa-terpineno, gama-terpineno, alfa-pineno, p-cimeno, terpinen-4-ol, alfa-terpineol, timol, citral e 1,8-cineol e já foram examinados quanto à sua atividade antiviral contra o vírus como o da herpes simplex tipo 1 (HSV-1) estudo *in vitro* (ASTANI et al 2010). Esses óleos essenciais foram capazes de reduzir a infectividade viral em > 96%, os monoterpenos inibiram o HSV em cerca de > 80%. O modo de ação antiviral foi determinado, apenas efeitos antivirais moderados foram revelados por óleos essenciais e monoterpenos quando esses medicamentos foram adicionados às células hospedeiras antes da infecção ou após a entrada do HSV nas células. No entanto, tanto os óleos essenciais quanto os monoterpenos exibiram alta atividade anti-HSV-1 por inativação direta de partículas virais livres. Um outro achado interessante deste estudo foi que misturas de diferentes monoterpenos presentes no óleo essencial de melaleuca revelaram um índice de seletividade dez vezes maior e uma toxicidade menor do que seus monoterpenos testados isoladamente. Demonstrando assim que o uso do óleo essencial na íntegra é mais seguro e eficiente que suas frações isoladas (ASTANI et al 2010).

Não só como antiviral, mas os óleos essenciais também são reconhecidos por suas diferentes atuações anti-inflamatória. Lembrando que durante a COVID-19 os níveis dos mediadores de inflamação IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10 (interferon gama), MCP-1, MIP-1A e TNF- α correlacionaram-se com gravidade da doença (ou seja, níveis mais altos em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI)) Além de significativo aumento de IL-6 também. Mediar estes níveis de fatores inflamatório pode ser uma das maneiras eficientes para estabilizar o quadro de hiper-inflamação dos pulmões.

Os terpenos, presentes em muitos óleos essenciais como eucalipto ssp, melaleuca, hortelã pimenta, tomilho, gerânio e outros também já tiveram suas ações anti-inflamatórias verificadas e testadas. A ação anti-inflamatória dos terpenos antes mesmo de pensar na especificidade molecular, no local onde

ocorre um processo inflamatório há queda do pH, ou seja, há excesso de cargas positivas, os terpenos por sua vez, são eletricamente negativos, proporcionando equilíbrio iônico no tecido afetado amenizando os processos de inflamação.

O monoterpenoide eucaliptol (1,8-cineol), principal componente constituindo os 60-90% *Eucalyptus globulus* (JUERGENS et al 2003) inibe a produção e síntese fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), leucotrieno B₄, e tromboxano B₂ em monócitos do sangue humano (JUERGENS et al 2003). Atividade anti-inflamatória do eucaliptol em pacientes com asma brônquica também foi descrita em um estudo duplo-cego, controlado por placebo (JUERGENS et al 2003).

Serafino e colaboradores em 2008, verificaram que o 1,8-cineol inibe significativamente a produção de citocinas a partir de linfócitos e monócitos humanos. Verificou-se ser um forte inibidor de TNF- α e IL-1 β . Isso sugere que o 1,8-cineol pode controlar a hipersecreção de muco das vias aéreas e reduzir o processo inflamatório das vias aéreas e alvéolos pulmonares, reduzindo as exacerbações na asma, sinusite, doença pulmonar obstrutiva e processos inflamatórios pulmonares. O óleo de eucalipto aumenta a atividade fagocítica dos monócitos e macrófagos e diminui e inibe significativamente IL-4, IL-6, TNF- α e NF- κ B quando há inflamação. Indo de encontro com o que parece ser necessário para conter casos de hiper-inflamação pulmonar por COVID-19, diminuir os mediadores inflamatórios e ao mesmo tempo estimular a fagocitose. Tendo em vista que geralmente há comprometimento da capacidade dos macrófagos e células dendríticas para limpar a invasão do patógeno.

Li e colaboradores (2016) avaliaram o efeito do 1,8-cineol em camundongos infectados pelo vírus influenza A. Descobriram que o 1,8-cineol protege contra a infecção viral da influenza em camundongos. Além disso, o 1,8-cineol diminuiu com eficiência o nível de IL-4, IL-5, IL-10 e MCP-1 nos líquidos de lavagem nasal e o nível de IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ nos tecidos pulmonares de camundongos infectados pelo vírus influenza. Os resultados também mostraram que o 1,8-cineol reduziu a expressão de NF- κ B p65, molécula de adesão intercelular (ICAM) -1 e molécula de adesão celular (VCAM) -1 nos tecidos pulmonares. Assim, o 1,8-cineol parece ser capaz de aumentar a proteção contra a infecção por IFV em camundongos através da atenuação das respostas inflamatórias pulmonares.

O *Eucalyptus globulus* é a espécie mais conhecida e usada, no entanto, outras espécies como *E. smithii* e *E. badjensis* apresentam altas concentrações e rendimento desse composto, também. Enquanto o *E. globulus* vem sendo plantado apenas no extremo sul do Brasil, as outras duas espécies são recomendadas para plantio nas regiões frias do Sul do País. Segundo as especificações da Farmacopeia Britânica, a qualidade do óleo medicinal é dada pelo seu teor do agente ativo. Este requer que o óleo medicinal contenha mais

que 70% de 1,8-cineol e que seja praticamente livre de α e β -felandreno (Oyedjeji et al 1999).

Outra planta rica em terpenos *Melaleuca alternifolia* (tea tree) apresenta em sua composição principalmente terpineno-4-ol (45%), gama-terpineno (18%), alfa-terpineno (8%), 1,8-cineol (6%), alfaterpineol (5%), bem como alfa-pineno, limoneno, p-cimol, terpinoleno, viridifloreno (KESZEI et al 2010). Terpinen-4-ol e alfa-terpineol inibem a produção de IL-1 β , IL-6 e IL-10 em macrófagos humanos (NOGUEIRA et al 2014). O terpinen-4-ol, também suprime a produção de mediadores inflamatórios por monócitos humanos (Nogueira et al 2014). Podendo ser um potente aliado a mediação química inflamatória juntamente com o *Eucalyptus globulus* rico em 1,8-cineol.

Durante o desenvolvimento da COVID-19, como já mencionado o vírus SARS-CoV-2 utilizam os receptores ACE2 porta de entrada nas células e 83% de todas as que células expressam estes receptores são células epiteliais alveolares tipo II (ZHAO et al 2020). Deste modo pode-se entender que é no endotélio pulmonar que maior parte dos processos inflamatórios estão ocorrendo as células efetoras imunológicas liberam grandes quantidades de citocinas e quimiocinas (uma tempestade de citocinas) que podem provocar rapidamente a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Então, além da importância em controlar a replicação viral também se nota que há necessidade em controlar a tempestade de citocinas que parecem ser a maior causa do dano tecidual e outras infecções subjacentes.

Nesta nova pandemia causada pelo vírus SARS-CoV 2 (2019), houve o apontamento de alguns poucos autores para possível eficiência do uso de óleos essenciais na ação antiviral contra o vírus (NADJIB et al 2020). Porém, além da ação antiviral, também acreditamos que os óleos essenciais também podem atuar de forma promissora na mediação do processo inflamatório (Tabela 1), assim como na ação antimicrobiana diminuindo ocorrências de infecções associadas. Outra característica que vale ressaltar, é a ausência de efeitos colaterais (deve-se atentar as concentrações seguras para cada óleo). Os fitoquímicos podem atingir rapidamente o local da inflamação, quanto mais avançado o progresso da inflamação, menor é o acesso via circulação sanguínea. Neste sentido, tratamento utilizando de óleos essenciais e óleo resinas poderia ser uma ferramenta terapêutica uma vez com os fitoquímicos podemos aliar poder antiviral, anti-inflamatório e antibiótico evitando as infecções associadas com rápido acesso ao principal local atingido pelo vírus.

Quadro 1. Resumo do cenário dos moduladores inflamatórios durante a COVID-19 e as possibilidades terapêuticas de cada um dos principais compostos dos óleos essenciais apresentados como potenciais farmacológicos na infecção por SARS-CoV.

	O que aumenta	O que diminui
COVID-19	TNF- α , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, MCP-1, MIP-1A, IL-1 β , IP-10 (IFN- γ), Imunossupressor Th-2 Partículas virais SARS-CoV	Células T Atividade fagocítica de monócitos e macrófagos
1,8-cineol (Eucalipto)	Atividade fagocítica de monócitos e macrófagos	TNF- α , IL-6, IL-10, MCP-1, IL-1 β , IFN- γ IL-4, IL-5, NF-kB
terpineno-4-ol (melaleuca)	Atividade dos monócitos e macrófagos	TNF- α , IL-6 e IL-10, G-CSF, MIP-1A, IL-1 β , IL-7, IL-8
ácido caurenico / diterpeno (copaíba)		TNF- α , IL-2, IL-6 e Partículas virais SARS-CoV

Fonte: elaborado pelas autoras.

REFERÊNCIAS

ARABI YM, MANDOURAH Y, AL-HAMEED F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 197, n. 6, p. 757-767, 2018. Disponível em: doi:10.1164/rccm.201706-1172OC.

ASTANI A, REICHLING J, SCHNITZLER P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. **Phytother Res**, v. 25, n. 5, p. 673-679, 2010. Disponível em: doi:10.1002/ptr.2955.

BOUKHATEM MN, FERHAT MA, KAMELI A, SAIDI F, KEBIR HT. Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) essential oil as a potent anti-inflammatory and antifungal drugs. **Libyan J Med**, v. 9, n. 1, p. 25431, 2014. Disponível em: doi:10.3402/ljm.v9.25431.

ATZENI F, SARZI-PUTTINI P. The therapeutic journey of biologic agents: There will be an end? **Pharmacol Res**, v. 147, p. 104340, 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.phrs.2019.104340.

CARVALHO PER. **Espécies Florestais Brasileiras**: recomendações silviculturais, potencialidades e uso da madeira Colombo: EMBRAPA-CNPQ; Brasília, DF: EMBRAPA-SPI, 1994.

CAVALCANTI BC, COSTA-LOTUFO LV, MORAES MO, et al. Genotoxicity evaluation of kaurenoic acid, a bioactive diterpenoid present in Copaiba oil. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, n. 3, p. 388-392, 2006. Disponível em: doi:10.1016/j.fct.2005.08.011. Epub 2005 Sep 21.

CHAN JF, LAU SK, TO KK, CHENG VC, WOO PC, YUEN KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. **Clin Microbiol Ver**, v. 28, n. 2, p. 465-522, 2015. Disponível em: doi:10.1128/CMR.00102-14.

CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020. Disponível em: doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

COSTA-LOTUFO IV, CUNHA GMA, FARIAS PAM et al. The cytotoxic and embryotoxic effects of kaurenoic acid, a diterpene isolated from *Copaifera langsdorffii* oleo-resin. **Toxicon**, v. 40, n. 8, p. 1231-1234, 2002. Disponível em: doi:10.1016/s0041-0101(02)00128-9.

DE WIT, E., VAN DOREMALEN, N., FALZARANO, D. *et al.* SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nat Rev Microbiol**, v. 14, p. 523-534, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.

DIAO B, WANG C, TAN Y et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **MedRxiv**, 2020. Disponível em: doi:10.1101/2020.02.18.20024364.

FAURE E, POISSY J, GOFFARD A, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. e88716, 2014. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0088716.

GUAN WJ, NI ZY, HU Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. **N Engl J Med**, 2020;NEJMoa2002032. Disponível em: doi:10.1056/NEJMoa2002032.

FIERASCU RC, FIERASCU I, ORTAN A, GEORGIEV MI, SIENIAWSKA E. Innovative Approaches for Recovery of Phytoconstituents from Medicinal/Aromatic Plants and Biotechnological Production. **Molecules**, v. 25, n. 2, p. 309, 2020. Disponível em: doi:10.3390/molecules25020309.

HAGA S, YAMAMOTO N, NAKAI-MURAKAMI C, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 105, n. 22, p. 7809-7814. Disponível em: doi:10.1073/pnas.0711241105.

KLEIN SL, FLANAGAN KL. Sex differences in immune responses. **Nat Rev Immunol**, v. 16, n. 10, p. 626-638, 2016. Disponível em: doi:10.1038/nri.2016.90.

MEDEIROS SF, MAITELLI A, NINCE APB. Effects of the menopause hormone therapy on the immune system. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 11, p. 593-601, 2007.

HE L, DING Y, ZHANG Q, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. **J Pathol**, v. 201, n. 3, p. 288-297, 2006. Disponível em: doi:10.1002/path.2067.

HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, 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. Disponível em: doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.

HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. Disponível em: doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

JACKWOOD MW, ROSENBLOOM R, PETTERUTI M, HILT DA, MCCALL AW, WILLIAMS SM. Avian coronavirus infectious bronchitis virus susceptibility to botanical oleoresins and essential oils in vitro and in vivo. **Virus Res**, v. 149, n. 1, p. 86-94, 2010. Disponível em: doi:10.1016/j.virusres.2010.01.006.

JUERGENS UR, DETHLEFSEN U, STEINKAMP G, GILLISSEN A, REPGES R, VETTER H. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. **Respir Med**, v. 97, n. 3, p. 250-256, 2003. Disponível em: doi:10.1053/rmed.2003.1432.

KESZEI A, HASSAN Y, FOLEY WJ. A biochemical interpretation of terpene chemotypes in *Melaleuca alternifolia*. **J Chem Ecol**, v. 36, n. 6 p. 652-661, 2010. Disponível em: doi:10.1007/s10886-010-9798-y.

LAW HK, CHEUNG CY, NG HY, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. **Blood**, v. 106, n. 7, p. 2366-2374, 2005. Disponível em: doi:10.1182/blood-2004-10-4166.

LI G, FAN Y, LAI Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. **J Med Virol**, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020. Disponível em: doi:10.1002/jmv.25685.

LIU L, WEI Q, LIN Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. **JCI Insight**, v. 4, n. 4, p. e123158, 2019. Published 2019 Feb 21. Disponível em: doi:10.1172/jci.insight.123158.

LI Y, LAI Y, WANG Y, LIU N, ZHANG F, XU P. 1, 8-cineol protect against influenza-virus-induced pneumonia in mice. **Inflammation**, v. 39, n. 4, p. 1582-1593, 2016. Disponível em: doi:10.1007/s10753-016-0394-3.

LO AW, TANG NL, TO KF. How the SARS coronavirus causes disease: host or organism? **J Pathol**, v. 208, n. 2, p. 142-151, 2006. Disponível em: doi:10.1002/path.1897.

LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020. Disponível em: doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

NADJIB BM. Effective antiviral activity of essential oils and their characteristic terpenes against coronaviruses: an update. **J Pharmacol Clin Toxicol**, v. 8, n. 1, p. 1138, 2020.

NICHOLLS JM, POON LL, LEE KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. **Lancet**, v. 361, n. 9371, p. 1773-1778, 2003. Disponível em: doi:10.1016/s0140-6736(03)13413-7.

NOGUEIRA MN, AQUINO SG, ROSSA JUNIOR C, SPOLIDORIO DM. Terpinen-4-ol and alpha-terpineol (tea tree oil components) inhibit the production of IL-1 β , IL-6 and IL-10 on human macrophages. **Inflamm Res**, v. 63, n. 9, p. 769-778, 2014. Disponível em: doi:10.1007/s00011-014-0749-x.

OKABAYASHI T, KARIWA H, YOKOTA S, et al. Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections. **J Med Virol**, v. 78, n. 4, p. 417-424, 2006. Disponível em: doi:10.1002/jmv.20556.

OYEDEJI AO, EKUNDAYO O, OLAWORE O, ADENIYI BA, KOENIG WA Antimicrobial activity of the essential oils of five eucalyptus species growing in Nigeria. **Fitoterapia**, v. 70, p. 526-528, 1999.

PASDARAN A, SHEIKHI D. Volatile oils: Potential agents for the treatment of respiratory infections. **The Microbiology of Respiratory System Infections**, v. 1, p. 237-261, 2016.

PAIVA LA, GURGEL LA, SILVA RM, ET AL. Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats. **Vascul Pharmacol**, v. 39, n. 6, p. 303-307, 2002. Disponível em: doi:10.1016/s1537-1891(03)00028-4.

PAIVA LA, RAO VS, GRAMOSA NV, SILVEIRA ER. Gastroprotective effect of *Copaifera langsdorffii* oleo-resin on experimental gastric ulcer models in rats. **J Ethnopharmacol**, v. 62, n. 1, p. 73-78, 1998. Disponível em: doi:10.1016/s0378-8741(98)00058-0.

RAIN TREE NUTRITION. **Copaiba oil**. Disponível em: <http://www.rain-tree.com/copaiba-oil.htm> 2008.

SARZI-PUTTINI P, GIORGI V, SIROTTI S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? **Clin Exp Rheumatol**, v. 38, n. 2, p. 337-342, 2020.

SU S, WONG G, SHI W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. **Trends Microbiol**, v. 24, n. 6, p. 490-502, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.

TO KF, CHAN PK, CHAN KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. **J Med Virol**, v. 63, n. 3, p. 242-246, 2001. Disponível em: doi:10.1002/1096-9071(200103)63:3<242::aid-jmv1007>3.0.co;2-n.

XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25]. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020. Disponível em: doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

YOSHIKAWA T, HILL T, LI K, PETERS CJ, TSENG CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. **J Virol**, v. 83, n. 7, p. 3039-3048, 2009. Disponível em: doi:10.1128/JVI.01792-08.

WAN S, YI Q, FAN S et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). **MedRxiv**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.

ZHANG Y, LI J, ZHAN Y, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. **Infect Immun**, v. 72, n. 8, p. 4410-4415, 2004. Disponível em: doi:10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004.

ZHAO Y, ZHAO Z, WANG Y, ZHOU Y, MA Y, ZUO W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019- nCov. **BioRxiv**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.

ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, v. 383, n. 8, p. 727-733, 2020. Disponível em: DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

As autoras declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.