



Evidências sobre fitoterapia para o tratamento da COVID-longa no âmbito da atenção primária à saúde do SUS

Evidence on phytotherapy for the treatment of long-term COVID in the scope of primary health care in the SUS

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2024.1511>

Fabre, Leandro da Silva^{1*}

 <https://orcid.org/0000-0001-6630-3037>

Dibo, Valéria Silva¹

 <https://orcid.org/0000-0002-8063-3216>

Cazarim, Maurilio de Souza^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0002-2826-5903>

¹Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Faculdade de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, *Campus* Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, São Pedro, CEP 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, *Campus* Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, São Pedro, CEP 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil.

*Correspondência: leofarmaceutico@hotmail.com.

Resumo

Cerca de 10% a 20% dos pacientes considerados curados da COVID-19 podem apresentar alterações no organismo que os levam a desenvolver a COVID-longa. Alternativas terapêuticas para tratamento têm sido aplicadas no manejo clínico pós- COVID-19, destaca-se a fitoterapia como um importante caminho clínico para a terapêutica. O objetivo deste estudo, foi realizar uma análise descritiva sobre a utilização e aplicação da terapia fitoterápica na parcela da população acometida pela COVID-longa. Trata-se de uma revisão narrativa, com coleta de dados de forma exploratória por expertise na área clínica e de fitoterapia. A abordagem qualitativa foi realizada na perspectiva de identificação e aplicação do uso de fitoterápicos no âmbito da Atenção Primária à Saúde, para tratamento da sintomatologia na COVID-longa. Os achados sinalizam um importante nicho investigativo para tratamentos de curto a médio prazo na COVID-longa. Destaca-se para tratamento da tosse *Uncaria tomentosa*, *Ginkgo biloba* para acometimento cardiovascular; *Mangifera indica* Linnaeus no acometimento neuromuscular e *Valeriana officinalis* no acometimento de Sistema Nervoso Central. Alguns estudos podem sugerir a padronização de alguns destes fitoterápicos no Sistema Único de Saúde para a sua utilização na Atenção Primária em Saúde, como adjuvante ao tratamento associado aos medicamentos alopáticos.

Palavras-chave: Fitoterapia. Síndrome pós-COVID aguda. Assistência de Longa Duração. SARS-CoV-2. COVID -19.

Abstract

About 10% to 20% of patients considered cured of COVID-19 may have changes in the body that lead them to develop COVID-19. Therapeutic alternatives for treatment have been applied in post-COVID-19 clinical management, phytotherapy stands out as an important clinical path. The objective of this study was to carry out a descriptive analysis on the use and application of herbal medicines in the portion of the population affected by COVID-long. This is a narrative review, with data collection in an exploratory way by expertise in the clinical and phytotherapy area. The qualitative approach was carried out from the perspective of identifying and applying the use of herbal medicines within the scope of Primary Health Care (PHC) for the treatment of symptoms in COVID-long. The findings signal an important investigative niche for short- to medium-term treatments in long-term COVID-19. *Uncaria tomentosa* for cough treatment, *Ginkgo biloba* for cardiovascular involvement; *Mangifera indica Linneaus* for neuromuscular and *Valeriana officinalis* for the Central Nervous System. Some studies may suggest the standardization of herbal medicines in the Unified Health System for their use in PHC as an adjuvant to treatment associated with allopathic medicines.

Keywords: Phytotherapy. Post-acute COVID-19 syndrome. Long-Term Care. SARS-CoV-2. COVID -19.

Introdução

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19, foi identificado em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Em nove de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou a circulação do novo coronavírus, havendo o primeiro sequenciamento genético do SARS-CoV-2 na China. Em 30 de janeiro de 2020 foi notificada a primeira importação em território japonês. Sequencialmente, a OMS declarou a epidemia uma emergência internacional (PHEIC) diversos países confirmaram importações de casos, incluindo Estados Unidos, Canadá e Austrália. No Brasil, em 7 de fevereiro, praticamente seis meses após a circulação do coronavírus, havia 9 casos em investigação, mas sem registros de casos confirmados^[1]. Em 2022 foram confirmados 532.887.351 casos de COVID-19, 6.307.021 mortes, de acordo com a OMS^[2].

A disponibilidade de novas informações alimentou, subsequentemente, mudanças nas políticas sobre estratégias de prevenção da transmissão, bem como o desenvolvimento de vacinas, tratamentos preventivos com possíveis medicamentos candidatos a mudar e mitigar o curso da doença, bem como os seus sintomas e impactos na saúde humana^[3].

A OMS tem trabalhado com instituições de pesquisa para selecionar produtos de medicina tradicional que possam ser investigados quanto à eficácia clínica e segurança para o tratamento da COVID-19. Além disso, criou a política de continuidade e apoio aos países, à medida que explorarem o papel dos profissionais de saúde, tradicionais na prevenção, controle e detecção precoce do vírus, face às ações de serviço de saúde da pesquisa científica^[4].

Diante do grande contingente de publicações sobre o tema em nível mundial, observou-se que o Brasil tem desenvolvido pesquisas importantes para o avanço do conhecimento das propriedades medicinais das

plantas utilizadas pela população. Outra constatação é que já existem programas e políticas que estimulam a inserção deste tipo de terapia no Sistema Único de Saúde (SUS), direcionado a ampliação do acesso à saúde para o atendimento humanizado e integral^[5].

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doença (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*) a maioria das pessoas com COVID-19 melhora em poucas semanas após a doença, porém, algumas podem apresentar condições denominadas pós-COVID. Outras denominações utilizadas na literatura incluem COVID-longa, COVID de longa duração, COVID-19 pós-aguda, efeitos de longo prazo de COVID ou COVID crônica. Estas condições referem-se a uma ampla gama de problemas de saúde novos, recorrentes ou contínuos que as pessoas podem experimentar quatro ou mais semanas após serem infectadas com SARS-CoV-2. Além das complicações ocasionadas ao sistema respiratório em pacientes com COVID-19, a literatura indica que ocorrem também manifestações cardiovasculares, renais, dermatológicas, psiquiátricas e autoimunes. Além disso, manifestações gastrointestinais foram relatadas em casos com manifestações clínicas graves^[6].

Diante deste cenário, torna-se importante priorizar a investigação dos sintomas manifestados após a COVID-19, uma vez que o desenvolvimento de técnicas eficientes e de baixo custo para tratar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pelas sequelas de longa duração da COVID-19 será fundamental para ajudar a reduzir a pressão sobre os serviços de saúde, já sobrecarregados, acarretando menor ônus durante o período de retração da economia^[7].

Embora a COVID-19 seja uma doença infecciosa que afeta principalmente o pulmão, seu envolvimento multiorgânico requer uma abordagem interdisciplinar que abrange praticamente todos os ramos da medicina interna e geriatria^[8]. Assim, torna-se essencial a oferta de programas de reabilitação nas comunidades locais a fim de favorecer o cuidado a longo prazo e, nessa perspectiva, as equipes da Atenção Primária à Saúde (APS) que ocupam lugar estratégico no SUS por constituírem uma rede de serviços de saúde altamente capilarizada no país e operarem na lógica do cuidado no território, centrada no indivíduo e na comunidade^[9].

Os principais sintomas relatados pelos pacientes, após a recuperação por COVID-19, foram: fadiga, falta de ar, tosse e distúrbios do sono. Outros sintomas relatados incluem: perda de memória, dor muscular, fraqueza, palpitações cardíacas, dores de cabeça, dificuldade de concentração, tontura, dor de garganta, perda do olfato, perda do paladar, erupções cutâneas e queda de cabelo, diarreia e vômitos, além de doenças psiquiátricas, incluindo transtornos de ansiedade^[10].

Sabe-se que um dos órgãos-alvo mais acometidos são pulmões, mas a falta de oxigênio e a inflamação generalizada também podem danificar de forma aguda os rins (27%), fígado (50%), trato gastrointestinal (20%), causar alterações na cascata de coagulação e sistema hematopoiético, coração e sistema cardiovascular, cérebro e sistema nervoso central (SNC) e outros órgãos^[11].

A OMS estima que entre 10% e 20% dos pacientes considerados curados da COVID-19, vírus Sars-CoV-2 não detectado, podem apresentar alterações no organismo que os levam a desenvolver quadro pós infecção aguda, conhecido por COVID-longa. Os sintomas permanecem ou aparecem pela primeira vez em média de três meses depois da infecção. Condição capaz de afetar a qualidade de vida e reduzir a produtividade da população. No Brasil, isso representaria entre 2,8 milhões e 5,6 milhões de pessoas.

Estudos iniciais indicam que a maioria das pessoas consegue se reabilitar, mas outras, infectadas ainda no início da pandemia, mantêm os sintomas^[12].

Os medicamentos sintéticos podem apresentar efeitos distintos quanto a segurança devido à falta de seletividade suficiente da molécula, para atingir somente os alvos desejados, o que aumenta os efeitos adversos e colaterais. No caso das plantas medicinais, que contêm diferentes compostos químicos, podem atuar individualmente, de forma aditiva ou em sinergia para melhorar a saúde. Destaca-se que as plantas medicinais podem apresentar importantes efeitos clínicos pelas propriedades químicas multifuncionais, pois, apresentam grande potencial no tratamento de condições de saúde pós-COVID^[13].

A pergunta desta revisão presume-se em: em que circunstâncias clínicas o fitoterápico tem sido utilizado nas terapias propostas em âmbito primário da atenção à saúde, para pacientes com condições de saúde ou sintomas persistentes, após a infecção aguda da COVID-19? Neste contexto, este estudo descreve os principais achados na literatura sobre o uso de fitoterápicos em pacientes com COVID-longa.

Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa na qual foi idealizada de acordo com a pergunta deste estudo. O desenho de estudo foi pautado na pesquisa descritiva de cunho exploratório. As buscas dos artigos científicos foram realizadas para os idiomas inglês, português e espanhol em duas bases de dados referenciais, MEDLINE via PubMed, e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), finalizada na data de 30 de junho de 2022.

Adicionalmente, foram realizadas buscas na plataforma Google acadêmico e buscas manuais nas referências de artigos incluídos para a leitura de título e resumo para sua inclusão e, a seleção dos artigos foi realizada pela leitura completa do texto. Para isso, um pesquisador especialista no assunto e de forma independente, outros dois pesquisadores, também especialistas no assunto, avaliaram os artigos incluídos e incluíram outros estudos que julgaram importantes.

Os descritores utilizados foram extraídos do DEcS e MESH: Bioativos, chá, COVID-19, extrato, plantas medicinais. Os dados utilizados tiveram sua finalidade exclusiva para estudo científico.

Resultados e Discussão

De acordo com o levantamento realizado na literatura foi primordial estabelecer a abordagem das condições clínicas por diferentes estudos elencados nesta revisão, bem como os sistemas afetados e órgãos acometidos pela COVID-longa e, também, nos sintomas relacionados pós-covid (**TABELA 1**).

TABELA1: Principais estudos selecionados nesta revisão e classificados quanto ao seu objetivo e desenho de estudo.

Autor	Ano	Objetivo Geral	Tipo de Pesquisa
Mancuzo et al. ^[14]	2021	Apontou problemas pulmonares em pacientes pós-COVID 19.	Estudo prospectivo descritivo analítico multicêntrico
Teixeira et al. ^[15]	2022	Descreveu disfunções neurológicas associados à COVID-19.	Estudo de coorte prospectivo
Costa et al. ^[16]	2020	Compartilhou evidências que comprovem os danos cardiovasculares gerados pela COVID-19 em pacientes saudáveis ou com doença cardiovascular pré-existente e contribuir positivamente com a literatura.	Revisão sistemática
Pecly et al. ^[17]	2021	Identificou a relação entre COVID-19 e lesão renal aguda.	Revisão sistemática
Alves et al. ^[18]	2023	Discorreu sobre sequelas cognitivas em indivíduos pós-COVID-19.	Estudo transversal
Figueirêdo et al. ^[19]	2022	Identificou evidências na literatura científica sobre a prevalência dos distúrbios gastrointestinais sendo eles diarreia, náusea/vômito e dor abdominal.	Revisão sistemática

Houve o predomínio de medicamentos fitoterápicos para o tratamento de condições pulmonares estabelecidas pós-infecção. Sequencialmente, há prevalência significativa para o tratamento de condições, pulmonares, neurológicas, cardiovasculares, renais e morbidades cognitivas associados à COVID-longa. Destaca-se dentre os fitoterápicos estudados, o prevalente uso da *Uncaria tomentosa* para o tratamento de sequelas pulmonares, a *Mangifera indica* Linneaus nos distúrbios neurológicos musculares, *Ginkgo biloba* para acometimentos cardiovasculares, *Echinodorus macrophyllus* para lesões renais agudas, *Valeriana officinalis* em acometimentos das funções cognitivas e a *Glycyrrhiza glabra* L. para pacientes com sequelas gastrointestinais pós-COVID (TABELA 2).

TABELA 2: Principais estudos selecionados nesta revisão para descrever a relação dos fitoterápicos e condição clínica pós-COVID-19.

Autor	Fitoterápicos Estudados	Condição Clínica Aprovada	Abordagem realizada para COVID-Longa	Avaliação Realizada	Resultado Alcançado
Perez et al. ^[20]	<i>Uncaria tomentosa</i>	Pacientes com acometimento no aparelho respiratório.	Estudo da molécula no programa Docking da planta medicinal <i>Uncaria tomentosa</i>	Perfil de encaixe da molécula contra o pico de SARS-CoV-2 RBD.	A <i>Uncaria tomentosa</i> pode ser utilizada como um suplemento anti-inflamatório para pacientes com sequelas pulmonares no COVID-longa.
Coelho et al. ^[21]	<i>Mangifera indica</i> Linneaus	Pacientes com acometimento neurológico e muscular	Identificação de alcaloides conhecidos mais utilizados são: morfina, codeína, ópios, entre outros da <i>Mangifera indica</i> Linneaus	Testes fitoquímicos desenvolvidos para as frações da <i>Mangifera indica</i> Linneaus.	A <i>Mangifera indica</i> Linneaus possui compostos com alto potencial estimulador do sistema imunológico e do

Autor	Fitoterápicos Estudados	Condição Clínica Aprovada	Abordagem realizada para COVID-Longa	Avaliação Realizada	Resultado Alcançado
					sistema nervoso central, apresentando potencial no tratamento da síndrome pós-COVID-19.
Al-kuraishy et al. ^[22]	<i>Ginkgo biloba</i>	Pacientes com acometimentos cardiovasculares	Bloqueio da protease semelhante a 3-quimotripsina SARS-CoV-2	Alguns peptídeos isolados do EGb também exibem um potente efeito inibitório sobre a atividade da ECA.	Induz efeito hipotensor através da redução do efeito vasoconstritor dos níveis de Angiotensina II
Nascimmento et al. ^[23]	<i>Echinodorus macrophyllus</i>	Pacientes com lesão renal aguda	Administração de <i>Echinodorus macrophyllus</i> e avaliação da função renal (clearance de creatinina) e os metabólitos oxidativos	O pré-condicionamento com <i>Echinodorus macrophyllus</i> elevou o clearance de creatinina e reduziu os níveis dos metabólitos oxidativos.	A ação antioxidante do <i>Echinodorus macrophyllus</i> demonstrou efeito renoprotetor evidenciado pela redução do estresse oxidativo na lesão renal aguda
Pessolato et al. ^[24]	<i>Valeriana officinalis</i>	Pacientes com acometimento no Sistema Nervoso	Ação no neurotransmissor GABA e sua atividade na diminuição a atuação do SNC	Ensaio clínico realizado em humanos portadores do Transtorno de Ansiedade Generalizada, foi feito um comparativo usando extrato de valeriana, placebo e Diazepam.	A propriedade desta espécie abordada demonstrou um grande potencial para utilização no tratamento da ansiedade e da insônia.
Jezova et al. ^[25]	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Pacientes com acometimentos gastrointestinais	Os s achados atuais fornecem evidências para apoiar a hipótese de que a Glycyrrhiza glabra pode reduzir um ponto de entrada do SARS-CoV-2.	Com o uso da Glycyrrhiza Glabra órgãos como o íleo, que co-expressam 11betaHSD2, MR e ECA2, a expressão de ECA2 podem ser suprimidos.	Redução de ECA2 ao nível da proteína no intestino delgado após administração da Glycyrrhiza Glabra

Legenda: 11betaHSD2= 11-beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2; ECA = Enzima Conversora de Angiotensina; ECA2= Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2; EGb= Extrato de Ginko biloba; GABA = Ácido Gama-Aminobutírico; MR = receptor mineralocorticoide; RBD= Domínio de ligação ao receptor; SNC = Sistema Nervoso Central.

Dentre os estudos selecionados foram observados resultados com relevância da aplicação à condição clínica no manejo da COVID-longa. Nestes, observou-se que a utilização dos fitoterápicos pode auxiliar na recuperação de pacientes acometidos pela COVID 19, e serem considerados seguros e efetivos no tratamento para a contínua recuperação e reabilitação de pacientes acometidos por sequelas.

Os resultados mostrados em um estudo de acompanhamento de uma corte de pacientes com problemas pulmonares pós-COVID-19, destacou que até um terço dos pacientes após curados do período da infecção ainda apresentavam evidências de redução na medida da capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO), mesmo um ano após a alta^[14]. E como alternativa de tratamento complementar sugere-se o uso da *Uncaria tomentosa*, onde estudos demonstraram potenciais propriedades antivirais dos componentes desta erva medicinal focando a o seu mecanismo de ação por ligação viral à Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2 (ACE-2) e por ação à proteína *spike viral*^[20].

Em relação às disfunções neurológicas e musculares pós-COVID, foi evidenciado através de um estudo, no qual foram incluídos 54 participantes da pesquisa com síndrome do desconforto respiratório agudo, 27 devido a SARS-CoV-2 e 27 devido a outros agentes infecciosos. Os grupos eram comparáveis na maioria das características. Aqueles com COVID-19 apresentavam risco significativamente superior de complicações neurológicas (RR = 1,98; IC95% 1,23 - 3,26). Os sinais de disfunção do trato corticoespinal tendiam a ser mais prevalentes em doentes com COVID-19 (RR = 1,62; IC95% 0,72 - 3,44)^[15]. Este caso aplica-se ao uso da *Mangifera indica Linneaus* como um agente fitoterápico ao tratamento. Este fitoterápico possui compostos com alto potencial antioxidante, anti-inflamatório, analgésico, antipirético, antitussígeno, antiviral, estimulador do sistema imunológico e do sistema nervoso central. Dessa forma, a *Mangifera indica Linneaus* apresenta potencial no tratamento da síndrome pós COVID-19^[21].

Em uma coorte para estudo de doenças cardiovasculares na COVID-19, em especial insuficiência cardíaca, miocardite, infarto agudo do miocárdico, e arritmias, verificou que em 150 pacientes, 7% deles desenvolveram dano miocárdio e condições de insuficiência cardíaca irreversíveis. Ambas as condições estiveram associadas às elevações significativas dos níveis de troponina. Episódios de arritmias malignas (taquicardia ventricular com degeneração para fibrilação ventricular ou instabilidade hemodinâmica) foram observadas com maior frequência nos grupos com elevação dos níveis de troponina (11,5% vs 5,2%). Reitera-se que pacientes com COVID-19, quando apresentam a forma grave da doença, podem evoluir rapidamente para quadro com importante comprometimento cardiovascular, choque e falência múltipla de órgãos. Nas coortes chinesas com pacientes internados, até 20% evoluíram para quadros graves com choque^[16].

O Extrato de Ginko biloba (EGb) em alguns peptídeos isolados, exibem um potente efeito inibitório sobre a atividade da ECA, significando o efeito hipotensor do extrato através da redução do efeito vasoconstritor dos níveis de Angiotensinogênio II. Essa descoberta apoia o impacto protetor desse extrato e as condições cardiovasculares impostas pela COVID-19, inclusive na COVID-longa. Um estudo de metanálise ilustrou que a combinação de EGb com medicamentos anti-hipertensivos pode melhorar a pressão arterial e a função renal em pacientes com nefropatia hipertensiva. Significativamente, o EGb protege as células endoteliais inibindo a atividade do tromboxano A2 e promovendo a produção e liberação de prostaciclina I2 e óxido nítrico. Da mesma forma, o EGb inibiu a liberação de endotelina 1, controlando assim o fluxo sanguíneo tecidual e a tensão vascular em pacientes com doença arterial coronariana. Ambos, o óxido nítrico e endotelina-1 são altamente perturbados em pacientes com COVID-19 grave. O óxido nítrico, cujo nível reduzido está associado à disfunção vascular e inflamação imune em pacientes com COVID-19, é considerado uma possível estratégia terapêutica para o manejo da síndrome respiratória aguda induzida por COVID-19. É importante ressaltar que o alto nível de endotelina-1 circulante está relacionado à gravidade do COVID-19 devido à ativação de fatores como NF-κB e ao desenvolvimento de síndrome respiratória aguda. De fato, o antagonista de endotelina-1, bosentana, reduziu a gravidade do COVID-19

inibindo a via da necroptose e alterando as células endoteliais microvasculares. Assim, o EGb pode reduzir a gravidade do COVID-19 por meio destes mecanismos que envolvem óxido nítrico e endotelina-1^[22].

No que se refere às lesões renais, um estudo de coorte multicêntrico conduzido por investigadores do STOP-COVID, incluindo 3.099 adultos gravemente enfermos com coronavírus admitidos em unidades de terapia intensiva em 67 hospitais nos Estados Unidos, avaliou fatores de risco para lesão renal aguda com necessidade de terapia renal substitutiva (LRA-TRS) quanto a mortalidade ao longo de 28 dias. Um total de 637 pacientes (20,6%) desenvolveu LRA-TRS dentro de 14 dias após a admissão na Unidade intensiva de tratamento. Além disso, a LRA-TRS foi associada a uma alta mortalidade, pois aproximadamente 55% dos pacientes com LRA-TRS foram a óbito dentro de 28 dias após a admissão na unidade intensiva de tratamento. Os fatores de risco para LRA-TRS em pacientes com COVID-19 foram o histórico de doença renal crônica, cor de pele branca, hipertensão essencial, diabetes, maior índice de massa corporal, níveis mais elevados de D-dímero, e hipoxemia mais grave durante a admissão na unidade intensiva de tratamento. Ao final dos 17 dias de acompanhamento, a taxa de mortalidade foi de 63,3% e apenas 216 pacientes (33,9%) receberam alta. Entre os sobreviventes, 33,8% permaneceram dependentes de TRS no momento da alta e 18,1% permaneceram dependentes de TRS após 60 dias da admissão na Unidade intensiva de tratamento. Além de uma alta taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 e LRA-TRS, os autores destacam uma importante incidência de dependência de TRS nestes pacientes, particularmente na alta hospitalar^[23].

Observa-se que ação antioxidante do fitomedicamento *Echinodorus macrophyllus* poderia atenuar os impactos da infecção por SARS-Cov-2 na redução da função renal e, ainda ocasionar a redução significativa dos níveis de peróxidos e de aldeídos provenientes da peroxidação lipídica. Resultados semelhantes de proteção antioxidante da *Echinodorus macrophyllus* foram encontrados em estudos realizados em modelo de lesão renal aguda induzida pela gentamicina. A administração de flavonoides demonstrou efeito protetor na nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em ratos com elevação do clearance de creatinina, redução de peroxidação lipídica e de mediadores inflamatórios^[23].

Resultados que relatam sequelas cognitivas em indivíduos pós-COVID-19, um total de 148 indivíduos acessaram o questionário. Destes, 1 foi excluído por não concordar com o consentimento informado e 10 por não responder aos principais desfechos do estudo. Assim, 137 sujeitos compuseram a amostra do presente estudo. Neste estudo, foi possível identificar que memória e atenção foram os domínios com maior impressão de piora pós-COVID-19, seguidos por funções executivas e linguagem, que também apresentaram percentual superior a 35% dos participantes que perceberam piorando^[18].

Em outro estudo, foram avaliados 254 indivíduos após COVID-19 leve (177 mulheres, idade média de 41 anos, intervalo médio de 82 dias do teste RT-PCR) com 3T-MRI, BDI (Beck Depression Inventory) e BAI (Beck inventário). Os pacientes foram separados em grupos assintomáticos (152, grupo ASYMPT) e simultâneos (se apresentassem sintomas de ansiedade e depressão simultaneamente) (102 indivíduos, grupo SIMULT, BAI>10 e BDI>13). A GMA foi avaliada com morfometria baseada em voxels (VBM, CAT12-TOOLBOX/MATLAB2019/SPM12), comparando os dois grupos de pacientes com 148 controles saudáveis. A análise incluiu o grupo ASYMPT (84 indivíduos), grupo SIMULT (70 indivíduos) e 90 controles. Usaram UF2C/SPM12/MATLAB2019b para analisar 12 redes cerebrais de grande escala (NW; com 70 ROIs, regiões de interesse) com fMRI em estado de repouso. Os grupos SIMULT exibiram anormalidades funcionais e estruturais, mas o grupo ASYMPT apresentou menos alterações funcionais e nenhum GMA.

O grupo SIMULT apresentou um padrão generalizado e bilateral de hiperconectividade envolvendo as 12 redes e GMA no cíngulo esquerdo (86 voxels) e no lobo frontal inferior (91 voxels). O grupo ASYMPT mostrou hiperconectividade envolvendo apenas cinco redes (saliência posterior, redes de modo padrão ventral e dorsal e controle executivo direito e esquerdo) e nove ROIs [29].

O aumento no volume de vendas da *Valeriana officinalis* durante o período de abril a julho de 2020, foi significativo quando comparado às vendas dos mesmos produtos no período de um ano anterior pré pandemia (Abril a Julho 2019). Os efeitos da pandemia de COVID-19 sobre a saúde mental dos brasileiros têm sido um tema discutido pelas mídias e, também, pelo meio científico. Alguns estudos citam o aumento do consumo de fitoterápicos que aliviam sintomas de ansiedade e insônia. De acordo com os dados da subsidiária brasileira da farmacêutica Aspen Pharma, a demanda por um dos fitoterápicos que comercializa, entre os dois que produz à base de passiflora, era de 118 mil unidades, chegando agora a 188 mil vendidas, aumento de 59% [24].

Em um ensaio clínico realizado em humanos portadores da TAG, foi feito um comparativo usando extrato de valeriana, placebo e diazepam. Após o término do presente todos os pacientes apresentaram melhora relevante da ansiedade, porém, o placebo e o diazepam também apresentaram respostas psíquicas. Dessa forma, o estudo não foi totalmente conclusivo, já que a exclusão do grupo placebo levaria a concluir que há eficácia no extrato testado apresentando similaridade a droga padrão (diazepam), apresentando efeito ansiolítico. Por isso, a maioria dos estudos que abordam a *V. officinalis* reforça a importância da inclusão dos três grupos, pois, a ausência do grupo placebo poderia levar à conclusão da eficácia do extrato testado ser similar à droga padrão e, portanto, ter efeito ansiolítico [30].

No achado sobre a prevalência dos distúrbios gastrointestinais pós-COVID-19, um estudo feito em Israel informou que 79,8% das pessoas que manifestaram sequelas após a infecção continham mais de 60 anos. Algumas alterações gastrointestinais mais comuns com relação a Síndrome pós-COVID-19 englobam diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos, raramente, foram narrados sinais de refluxo gastroesofágico, constipação e dor abdominal. Essas manifestações persistentes acontecem quando a infecção se correlaciona com ao eixo pulmão-intestino-cérebro, onde o vírus ativa os receptores intestinais, incentivando a inflamação nos tecidos e a modificação da microbiota intestinal (disbiose) [19].

O estudo com o *Glycyrrhiza glabra L.* demonstrou um mecanismo que poderia ser empregado para reduzir a expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), mecanismo de potencialização da infecção pós SARS-Cov-2, e, portanto, o acesso do vírus a células específicas. A ECA2 é uma enzima, não um receptor, mas serve como um receptor para partículas virais. Alguns tecidos corporais expressam, além de ECA2, a *11beta-hydroxysteroid-dehydrogenase type 2* (11betaHSD2), uma enzima que protege o receptor mineralocorticoide (RM). Assim, destacam-se células epiteliais pulmonares e nasais, bem como intestinais. No intestino delgado, em particular as células do íleo, co-expressam RM, 11betaHSD2 e ACE2, o que implica que o íleo pode servir como um potencializador para infecção viral, grande portal de entrada para SARS-Cov-2. Em contrapartida, pode ser um alvo para a inibição de 11betaHSD2, onde alguns fitoterápicos, como a *Glycyrrhiza glabra L.*, podem expressar de forma efetiva os seus efeitos para redução do potencial infeccioso, consequentemente mitigar os efeitos tardios da infecção [25].

Não é apenas importante reconhecer quais indivíduos podem estar sob alto risco de desenvolver condições pós-COVID-19 e oferecer cuidados de acompanhamento; é imperativo planejar medidas de saúde pública

em nível populacional. Vários estudos foram publicados investigando fatores de risco clínicos e epidemiológicos e/ou preditores da COVID-19. Em uma meta-análise de 41 estudos que incluiu um total de 860.783 pacientes demonstra que havia certos fatores de risco epidemiológicos e clínicos associados a um risco maior de desenvolver da COVID-19. Em particular, sexo feminino, idade avançada, índice de massa corporal mais alto e tabagismo foram significativamente associados ao aumento do risco de sintomas persistentes de 3 meses ou mais após a fase aguda da infecção por COVID-19, conseqüentemente maior predição à COVID-19. Além disso, comorbidades preexistentes, incluindo ansiedade e/ou depressão, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, doença isquêmica do coração e imunossupressão também foram significativamente associadas a maior risco da COVID-19. Além disso, os pacientes que precisaram de internação ou cuidados em UTI durante a fase aguda da infecção por COVID-19 apresentaram mais que o dobro do risco de desenvolver COVID-19 em comparação com aqueles que não tiveram^[26].

O uso dos fitoterápicos agregados aos medicamentos tende a apresentar resultados relevantes no manejo clínico para a recuperação e reabilitação dos pacientes acometidos por sequelas do COVID-19^[26]. Neste contexto, é preciso destacar que o uso dos fitoterápicos tende a ser utilizado em pacientes que não apresentem nenhuma contraindicação, como alergia, ou histórico de Reação Adversa.

Com isso, é imprescindível ressaltar que a utilização contínua de substâncias compostas fitoterápicas ou da fitoterapia em tratamentos adjuvantes à alopatia precisa ser avaliada quanto a necessidade, segurança e efetividade em prol do uso racional de medicamentos. Uma vez que, cada indivíduo deve ser tratado em sua individualidade, nas quais as condições clínicas e fisiológicas, bem como genéticas e comportamentais podem inferir no sucesso da terapia^[27].

Este estudo destaca a possibilidade de tratamento eficaz por fitoterapia para a COVID-19. Assim, releva-se, primordialmente a necessidade e a importância de estudos mais robustos e específicos a cada fitoterápico e condições pós-COVID-19 para gerar mais alto nível de evidência diante desta relevante temática. Neste sentido, espera-se que esta revisão contribua para a produção de mais estudos e a geração de resultados com maior precisão e acurácia a níveis de evidência científica. Para assim, contribuir a melhor alocação de recursos no SUS e, também, na melhor qualidade de vida dos pacientes que tiveram COVID-19.

Considerações Finais

Diante destes achados é fundamental considerar que esta revisão direciona alguns caminhos para estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises nesta temática para obtenção de maiores níveis de evidência dos fitoterápicos identificados no tratamento da COVID-19. Alguns estudos podem sugerir a padronização de alguns destes fitoterápicos no SUS para serem utilizados na em nível de atenção primária à saúde como adjuvantes ao tratamento, podendo estar associados aos medicamentos alopáticos ou até mesmo em substituição de outros medicamentos que têm sido utilizados para tratamento da COVID-19, em vistas a melhorar a segurança do tratamento. Ressalta-se que para isso, é preciso que maiores evidências em alto nível de qualidade. Assim, espera-se que estes resultados fomentem estudos clínicos mais robustos capazes de investigar a efetividade e a segurança do tratamento na sintomatologia e curso clínico das condições de saúde na COVID-19.

Fontes de Financiamento

Este estudo não teve fontes de financiamento ou quaisquer auxílios financeiros, possuiu financiamento próprio.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos a todos profissionais de saúde que lutaram na linha de frente ao combate da pandemia, mostrando a força que o Sistema Único de Saúde possui e a sua importância para a sociedade brasileira.

Colaboradores

Concepção do estudo: LSF; MSC.

Curadoria dos dados: LSF; VSD; MSC.

Coleta de dados: LSF.

Análise dos dados: LSF; VSD.

Redação do manuscrito original: LSF; VSD; MSC.

Redação da revisão e edição: MSC.

Referências

1. Lana RM, Coelho FC, Gomes MFC, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM *et al*. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cad Saúde Públ**. [Internet]. 2020 Mar 13; 36: e00019620. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/0102-311x00019620>].
2. World Health Organization – WHO. **COVID-19 dashboard**. [Internet]. World Health Organization. 2022. Disponível em: [<https://covid19.who.int/>].
3. Amazonas LF, Figueiredo EFG. Uma revisão sobre o uso das plantas medicinais como tratamento da COVID-19 e a importância do profissional farmacêutico no estado do Amazonas. **Res Soc Develop**. 2021 Nov 22; 10(15): e406101523451. Disponível em: [<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.23451>].
4. World Health Organization-WHO. **Supports scientifically-proven traditional medicine**. [Internet]. WHO | Regional Office for África. [acesso em: 2022 Jul 29]. Disponível em: [<https://www.afro.who.int/news/who-supports-scientificallly-proven-traditional-medicine>].
5. Pinto EG, Cavalcante FSA, Lima RA. A fitoterapia no tratamento de pele: um estudo bibliográfico. **Biodiversidade** [Internet]. 2020 Jul 26; 19(3): 188-197. Disponível em: [<https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/biodiversidade/article/view/10827>].
6. Araújo BC, Silva LALB, Melo RC, Domene FM, Silva JL, Milhomens LM *et al*. **Manifestações clínicas e laboratoriais pós-covid** [Internet]. Disponível em: [<https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/4ey9s>].
7. Dourado P, Ramos A, Lima A, Vieira L. **Síndrome pós-COVID-19** [Internet]. 2020. Disponível em: [<https://goias.gov.br/saude/>].

8. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. **Aging Clinical Exper Res.** 2020 Jun 11; 32(8): 1613–1620. [<https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>].
9. Comunicação oficial - **ASSOBRAFIR COVID-19**. Fisioterapia na atenção primária à saúde recomendações para a atuação dos fisioterapeutas no âmbito da atenção primária à saúde (aps) de pacientes suspeitos ou diagnosticados com COVID-19 * †. 2020. [Internet]. Disponível em: [https://assobrafir.com.br/wp-content/uploads/2020/06/ASSOBRAFIR_COVID-19_APS_2020.06.01.pdf].
10. Wu M. Síndrome pós-Covid-19 – Revisão de Literatura. **Rev Biociênc.** [Internet]. 2021 Aug 13; 27(1): 1–14. [acesso em: 2022 Jul 29]. Disponível em: [<http://periodicos.unitau.br/ojs/index.php/biociencias/article/view/3313/2034>].
11. Campos MR, Schramm JMA, Emmerick ICM, Rodrigues JM, Avelar FG, Pimentel TG. Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. **Cad Saúde Públ** [Internet]. 2020; 36(11): e00148920. [acesso em: 2021 Apr. 18]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/0102-311x00148920>].
12. Covid longa pode deixar sequelas que duram muitos meses [Internet]. **Rev Pesq Fapesp.** Disponível em: [<https://revistapesquisa.fapesp.br/covid-longa-pode-deixar-sequelas-que-duram-muitos-meses/>].
13. Bizarri CHB, Rezende MA, Mattos AER, Nóbrega AB, Villas Bôas GK. Do quinino aos antimaláricos sintéticos: o conhecimento das plantas medicinais como estratégia potencial na terapia da CoVID-19. **Rev Fitos.** [Internet]. 2021 Sep 30; 15(3): 366–84. [acesso em: 2022 Jul 29] Disponível em: [<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1086>].
14. Mancuzo EV, Marinho CC, Machado-Coelho GLL, Batista AP, Oliveira JF, Andrade BH *et al.* Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. **J Bras Pneumol.** Publicação oficial da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. [Internet]. 2021; 47(6): e20210162. [acesso em: 2022 Sep 7]. Available from: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932718/>].
15. Teixeira-Vaz A, Rocha JA, Reis DA, Oliveira M, Moreira TS, Silva AI *et al.* COVID-19 crítico e disfunção neurológica - uma análise comparativa direta entre o SARS-CoV-2 e outros agentes infecciosos. **Rev Bras Terapia Intens.** 2022; 34(3): 2022Jul; 34(3): 342–50. [<https://doi.org/10.5935/0103-507X.20220229-pt>].
16. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV *et al.* The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. **Arq Bras Cardiol.** [Internet]. 2020 May 1; 114(5): 805–16. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2020005007208&script=sci_arttext].
17. Peclly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP *et al.* A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. **Braz J Nephrol.** 2021 May 28; 43(4): 551–571. [<https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0204>].
18. Alves EV, Beber BC. Self-perception of cognitive sequels in post-COVID-19 individuals. **Dem Neuropsychol.** [Internet]. 2023; 17: e20220080. [acesso em: 2023 jun. 5]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-0080>].
19. Figueirêdo MMLG, Forte AFGF, Souto JD, Aquino CC. Revisão de literatura: alterações intestinais em idosos que foram acometidos pela COVID-19 [Internet]. **Doity.** [acesso em: 2023 jun. 5]. Disponível em: [<https://doity.com.br/anais/conexaounifametro2022/trabalho/262699>].
20. Yepes-Pérez AF, Herrera-Calderon O, Quintero-Saumeth J. *Uncaria tomentosa* (cat's claw): a promising herbal medicine against SARS-CoV-2/ACE-2 junction and SARS-CoV-2 spike protein based on molecular modeling. **J Biomolec Struct Dynam.** 2020 Oct 29; 40(5): 2227-2243. [<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1837676>].

21. Coelho ACB, Borges BF, Pinheiro ECC, Nunes VLND, Khan A, Fernandes RMT. Análise dos metabólitos secundários da *Mangifera indica linneaus* como possibilidade de tratamento alternativo para a síndrome pós-covid-19. **Braz J Develop**. 2021; 7(10): 95673–95692. Disponível em: [\[https://doi.org/10.34117/bjdv7n10-65\]](https://doi.org/10.34117/bjdv7n10-65) .
22. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Kaushik A, Kujawska M, Batiha GE. Ginkgo biloba in the management of the COVID-19 severity. **Archiv der Pharmazie**. 2022 Jun 7; 355(10): 2200188.
23. Nascimento EL, Watanabe M, Fonseca CD, Schlottfeldt FS, Vattimo MFF. Efeito renoprotetor do *Echinodorus macrophyllus* na lesão renal induzida. **Acta Paulista Enfer**. [Internet]. 2014; 27: 12–7. [acesso em: 2023 Jun 5]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/b5rbW68qs5FrZjbxZd9pvjv/?lang=pt>
24. Pessolato JP, Rodrigues SP, Alvez DS. **Avaliação do consumo de valeriana e passiflora durante pandemia por COVID-19** [Internet]. 2021; 4(2): 5589–5609. [acesso em: 2022 Jul 16]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-126\]](https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-126).
25. Jezova D, Karailiev P, Karailieva L, Puhova A, Murck H. Food Enrichment with Glycyrrhiza glabra Extract Suppresses ACE2 mRNA and Protein Expression in Rats—Possible Implications for COVID-19. **Nutrients**. [Internet]. 2021 Jul 6; 13(7): 2321. [acesso em: 2022 Apr 19]. Disponível em: [\[https://doi.org/10.3390/nu13072321\]](https://doi.org/10.3390/nu13072321).
26. Oliveira DF, Godoy ALR de, Cavalaro V, Bella LM, Oliveira CR. Fitoterápicos candidatos a combater sintomas da COVID-19 e seus possíveis mecanismos de ação. **Braz J Health Pharm**. [Internet]. 2020 Dec 14; 2(4): 10–9. Disponível em: [\[https://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/108/72\]](https://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/108/72).
27. Franco JVV, Oliveira LCL de, Dias DVR, Azeredo JPS, Fonseca JB. Uma revisão sobre o uso das plantas medicinais no tratamento e prevenção da COVID-19. **Res Soc Develop** [Internet]. 2022 Jun 8; 11(8): e4711830658–e4711830658. [acesso em: 2022 Jul 28] Disponível em: [\[https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30658/26258\]](https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30658/26258).
28. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P *et al*. Risk Factors Associated With Post–COVID-19 Condition. **JAMA Inter Medic**. [Internet]. 2023 Mar 23; Disponível em: [\[https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2802877\]](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2802877).
29. Costa BAD, Silva L, Mendes M, Karmann Í, Campos B, Nogueira M *et al*. Anxiety And Depression Are Associated With Limbic Atrophy And Severe Disruption Of Brain Functional Connectivity After Mild COVID-19 Infection (S21.007). **Neurology**. [Internet]. 2023 Apr 25; 100(17 Suppl. 2). [acesso em: 2023 Jun 16]. Disponível em: [\[https://n.neurology.org/content/100/17_Supplement_2/1998\]](https://n.neurology.org/content/100/17_Supplement_2/1998).
30. Silva FTM, Ferreira D, Santana GB, Santos KMG, França EFG. Utilização da fitoterapia para redução da ansiedade frente a pandemia por SARS-COV-2. **Rev Fitos**. 2022 Aug 1; 16(4): 541-550. Disponível em: [\[https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1404\]](https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1404).

Histórico do artigo | Submissão: 28/09/2022 | Aceite: 22/05/2024 | Publicação: 17/07/2024

Como citar este artigo: Fabre LS, Dibo VS, Cazarim MS. Evidências sobre fitoterapia para o tratamento da COVID-longa no âmbito da atenção primária à saúde do SUS. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2024; 18(1): e1511. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2024.1511>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

