



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

ALAN GLEISON MOREIRA DOS SANTOS

**USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO CONTROLE DA FEBRE
CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

FORTALEZA

2022

ALAN GLEISON MOREIRA DOS SANTOS

USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO CONTROLE DA FEBRE
CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Ueda Yaochite

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S233u Santos, Alan Gleison Moreira dos.
Uso de plantas medicinais no controle da febre Chikungunya: Uma revisão integrativa / Alan Gleison Moreira dos Santos. – 2022.
55 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Profa. Dra. Juliana Ueda Yaochite.
1. Etnofarmacologia. 2. Arboviroses. 3. Fitoterapia. 4. Medicina tradicional. I. Título.

CDD 615

ALAN GLEISON MOREIRA DOS SANTOS

USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO CONTROLE DA FEBRE
CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Ueda Yaochite

Aprovada em: ___/___/___

Banca examinadora

Prof^a. Dra. Juliana Ueda Yaochite (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ma. Kellen Miranda Sá

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio

Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por sempre me acompanhar e proteger, e abrir meus caminhos para chegar até aqui.

Agradeço aos meus pais José Cleiton e Arline, a minha irmã, Gleiciane e a minha tia, Socorro, assim como a toda minha família, por estarem sempre comigo, me ajudando e apoiando.

Aos meus grandes amigos Felipe e Lucas que sempre estiveram comigo, me ajudando e dando apoio.

Também agradeço aqueles que conheci durante esta caminhada, principalmente a Beatriz Roberto, Beatriz Silva, Catharina, Denilson, Leticia e Patricia, e que hoje fico feliz em chamar de amigos.

A professora Juliana Ueda por ter aceitado ser minha orientadora e ter me auxiliado em todos os momentos na produção deste trabalho.

A todos os integrantes do Laboratório de Imunologia Celular e Molecular - LINCAMO, por terem me acolhido e sempre me auxiliarem a todo momento, especialmente a Mariela Maciel, que me apresentou o mundo da pesquisa.

A todo corpo docente, assim como aos funcionários da faculdade, sempre dispostos a ajudar.

Aos meus animais de estimação, meus dois gatos, Osíris e Kit, e meu cachorro Ikki que sempre estiveram comigo, auxiliando nos momentos de tristeza e sempre acompanhando nos momentos de estudo.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A febre Chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus da Chikungunya (CHIKV) que possui distribuição mundial, sendo sua principal característica é a artrite crônica. Essa complicação é limitante e afeta uma grande porcentagem dos pacientes infectados. Pela falta de medicamentos específicos para a doença, os pacientes em busca de alívio se voltam para o uso das plantas medicinais, que se mostram como uma alternativa na busca de novos caminhos terapêuticos para o tratamento dessa doença. **OBJETIVOS:** O trabalho buscou investigar na literatura científica as principais informações sobre o uso de plantas medicinais no controle da febre Chikungunya, atentando-se para as espécies utilizadas e substâncias isoladas que demonstram ação antiviral ou no controle dos sintomas. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, tendo como bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e EMBASE, usando como descritores “Plants”, “Medicinal plants”, “Chikungunya” e “Chikungunya fever”, assim como os mesmos em português. Foram considerados os artigos publicados a partir de 2015 e que estivessem escritos em português e inglês. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram encontrados inicialmente 523 artigos, que após a aplicação dos critérios de exclusão e análise minuciosa dos textos, foram reduzidos a 18 artigos finais para compor o presente, sendo identificados 26 espécies de plantas medicinais que possuem ação antiviral contra o CHIKV, dessas espécies nove foram estudadas também quanto às substâncias responsáveis por essa ação, sendo identificados compostos como alcaloides e compostos fenólicos, substâncias estas que possuem ação antiviral conhecida. Também foram avaliadas duas preparações à base de plantas medicinais relatadas na medicina tradicional. **CONCLUSÃO:** Através da pesquisa, foi possível encontrar diversos estudos que tinham como base o uso de plantas medicinais como alternativa para o tratamento da febre Chikungunya. Estudos que têm como base o conhecimento popular, a medicina tradicional, mostram como estudos etnofarmacológicos são importantes para a busca de novos caminhos para o tratamento de doenças como a febre Chikungunya.

Palavras-chave: Etnofarmacologia, Arboviroses, Fitoterapia, Medicina tradicional.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chikungunya fever is an arbovirus caused by the Chikungunya virus (CHIKV) that has a worldwide distribution, and its main characteristic is chronic arthritis. This complication is limiting and affects a large percentage of infected patients. Due to the lack of specific medicines for the disease, patients in search of relief turn to the use of medicinal plants, which are shown to be an alternative in the search for new therapeutic paths for the treatment of this disease. **OBJECTIVES:** The study sought to investigate the main information in the scientific literature on the use of medicinal plants to control Chikungunya fever, paying attention to the species used and isolated substances that demonstrate antiviral action or to control symptoms. **METHODOLOGY:** An integrative review of the literature was carried out, based on PubMed, the Virtual Health Library and EMBASE, using “Plants”, “Medicinal plants”, “Chikungunya” and “Chikungunya fever” as descriptors, as well as the same in Portuguese. Articles published from 2015 and written in Portuguese and English were considered. **RESULTS AND DISCUSSION:** Initially, 523 articles were found, which after applying the exclusion criteria and thorough analysis of the texts, were reduced to 18 final articles to compose the present, identifying 26 species of medicinal plants that have antiviral action against CHIKV, of these species, nine were also studied for the substances responsible for this action, identifying compounds such as alkaloids and phenolic compounds, substances that have known antiviral action. Two preparations based on medicinal plants reported in traditional medicine were also evaluated. **CONCLUSION:** Through the research, it was possible to find several studies that were based on the use of medicinal plants as an alternative for the treatment of Chikungunya fever. Studies that are based on popular knowledge, traditional medicine, show how important ethnopharmacological studies are in the search for new ways to treat diseases such as Chikungunya fever.

Keywords: Ethnopharmacology, Arboviruses, Phytotherapy, Traditional medicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Disseminação do CHIKV por diferentes tecidos e órgãos.

Figura 2: Seguimento clínico da febre Chikungunya.

Figura 3: Fluxograma de escolha dos artigos.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico relação Número de artigos x ano de publicação.

Gráfico 2 - Gráfico relação Número de artigos x Modelo de estudo.

Gráfico 3 - Gráfico relação Número de artigos x País de publicação.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Bases de dados escolhidas.

Quadro 2- Descritores em Inglês usados como estratégia de pesquisa.

Quadro 3- Descritores em Português usados como estratégias de pesquisa.

Quadro 4- Artigos selecionados para o estudo.

Quadro 5- Plantas com potencial terapêutico.

Quadro 6 - Composição das preparações *amukkara choornam e nilavembu kudineer*.

Quadro 7 - Compostos descritos e que possuem atividade antiviral contra CHIKV.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroides
CAPES	Coordenadoria de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior
CHIKV	Vírus Chikungunya
CHIKF	Febre Chikungunya
EVA	Escala Visual Analógica
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde
SMV	<i>Semliki Florest Virus</i>
SINV	<i>Sindbis Virus</i>
YFV	<i>Yellow Fever Virus</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 - Objetivo geral	12
2.2 - Objetivos específicos	12
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 - Chikungunya vírus (CHIKV)	13
3.1.1 - Histórico e epidemiologia	14
3.1.2 - Manifestações clínicas	15
3.1.3 - Tratamento	17
3.2 - Plantas medicinais	18
4 METODOLOGIA	19
4.1 - Tipo de estudo escolhido	19
4.2 - Etapas da pesquisa	19
4.3 - Conflitos Éticos	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1 - Modelos dos estudos	24
5.2 - Plantas utilizadas	32
5.3 - Fontes das plantas estudadas	35
5.4 - Substâncias isoladas	38
5.5 - Limitações do presente estudo	40
6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

A febre Chikungunya (CHIKF) é uma doença causada pelo vírus da chikungunya (CHIKV) sendo transmitida por artrópodes, principalmente os mosquitos do gênero *Aedes*, destacando-se o *Aedes aegypti*. Possui sintomatologia semelhante a outras arboviroses que compartilham transmissão ligada ao mesmo vetor, como a dengue e a zika, tendo como principal diferença a artralgia característica, que pode permanecer após a evolução para a fase crônica.

A CHIKF é uma doença febril que possui como principais sintomas a presença de febre de início abrupto acompanhada de mialgia, cefaleia, erupções cutâneas e artralgia, essa última sendo o principal diferencial da infecção frente a outras arboviroses. Em uma parcela dos pacientes essa artralgia pode persistir em meses ou anos após a infecção inicial (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015; BELTRAN-SILVA *et al.*, 2015).

Não existem tratamentos específicos para a doença, assim o foco é o alívio dos sintomas apresentados pelo paciente. Para o cuidado da dor causada nas articulações em decorrência da infecção (fases sub aguda e crônica), a principal recomendação quanto ao uso de medicamentos, se dá pela utilização de analgésicos, opioides fracos, AINES (Anti-inflamatórios não-esteroides) e outros medicamentos utilizados com base na experiência do tratamento de doenças reumáticas crônicas, como a artrite reumatoide (AZEVEDO; ALVES, 2017).

Com isso, faz-se necessário, a busca de novas alternativas terapêuticas para fornecer mais possibilidades de tratamento aos pacientes afetados pela febre Chikungunya. Dessa forma, o uso de plantas medicinais, e da fitoterapia podem ser uma alternativa, ou seja, um novo caminho para o tratamento desta doença, visto a existência de plantas medicinais com propriedades anti-inflamatórias e analgésicas (ARORA *et al.*, 2020).

O uso de plantas medicinais como alternativa ao tratamento medicamentoso, e muitas vezes como única forma de tratamento, é uma realidade na sociedade brasileira, principalmente entre as comunidades menos favorecidas, que não possuem recursos

para custear tratamentos mais caros, tendo os conhecimentos tradicionais sobre a utilização das plantas da região como única forma de lidar com doenças e agravos diversos, que afetam a população (RIBEIRO *et al.*, 2014).

Espera-se propiciar o uso racional das plantas medicinais, assim como a valorização do conhecimento tradicional, além de auxiliar na formulação de novos esquemas terapêuticos para proporcionar a população mais opções, para fornecer mais alternativas de tratamento aos pacientes, que sejam acessíveis, e seguros.

2 OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Reunir informações da literatura sobre o uso de plantas medicinais no tratamento ou controle da febre Chikungunya

2.2 - Objetivos específicos

- Analisar as informações acerca do uso de plantas medicinais no controle da febre Chikungunya.
- Identificar as espécies que podem ser utilizadas como antiviral ou controle de sintomas da doença;
- Identificar as substâncias que teriam relação com a ação apresentada pela planta;
- Analisar acerca da origem do uso dessas espécies.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

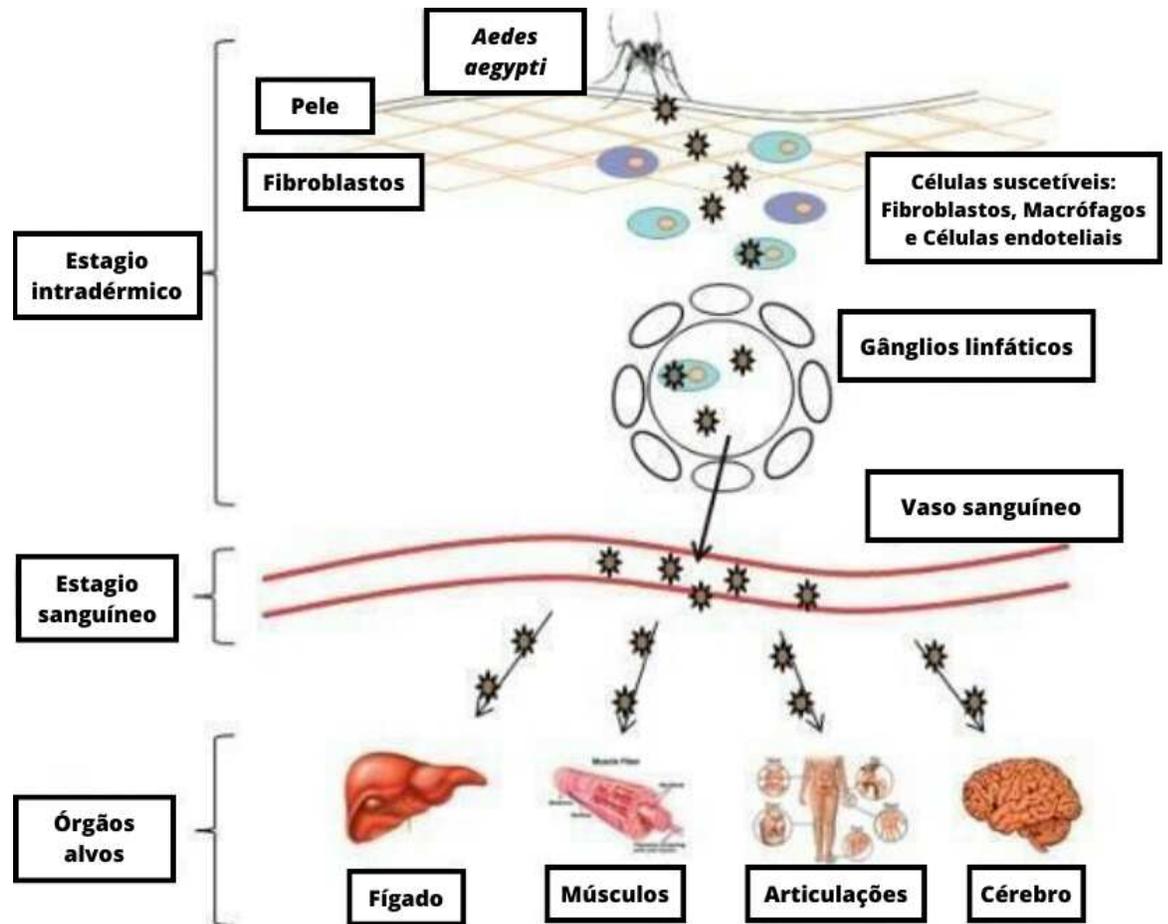
3.1 - Chikungunya vírus (CHIKV)

O Chikungunya vírus (CHIKV) é um *alphavirus*, pertencente à família *togaviridae*, sendo sua principal forma de transmissão por meio da picada da fêmea infectada do mosquito pertencente ao gênero *Aedes*, em regiões tropicais seu vetor é o *Aedes aegypti* e em regiões temperadas pode ser transmitido pelo *Aedes albopictus*. Também foi observada a transmissão de forma vertical, mas esta só foi descrita através do parto em gestantes que se encontravam em momento de alta viremia (AZEVEDO; ALVES, 2017).

O CHIKV é um vírus pequeno, envelopado, sendo seu genoma constituído por aproximadamente 11.800 nucleotídeos, formando uma fita simples de RNA com sentido positivo. O material genético que codifica quatro proteínas não estruturais importantes, sendo elas nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4, e três proteínas estruturais, C, E1 e E2 (CAGLIOTI *et al.*, 2013)

A disseminação do vírus pelo organismo se dá após a deposição pela picada do mosquito infectado, que é capaz de se replicar em células como macrófagos e fibroblastos. O CHIKV mesmo ativando resposta imunológica inata é capaz de se difundir pelo organismo para outras células e órgãos (SILVA; DERMODY, 2017). A figura 1 mostra de forma esquematizada a infecção pelo CHIKV.

Figura 1: Disseminação do CHIKV por diferentes tecidos e órgãos.



Fonte: Caglioti *et al.*, 2013

Os surtos da doença ao redor do mundo estão associados a quatro genótipos distintos, sendo eles: Oeste Africano, Leste-Centro-Sul Africano, Asiático e Oceano Índico, em sua introdução no território brasileiro foi observado dois desses genótipos, o Asiático e o Leste-Centro-Sul Africano (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015).

3.1.1 - Histórico e epidemiologia

O CHIKV foi identificado pela primeira vez em uma epidemia de doença febril, em uma província localizada ao sul da Tanzânia em 1952, sendo a sintomatologia relatada semelhante à dengue, sendo registrada uma severa dor nas articulações dos afetados (ROBISON, 1955). A palavra chikungunya, como foi nomeada a doença, deriva do idioma

makonde, significando “aquele que anda curvado” ou “aquele que se curva”, fazendo referência às fortes dores associadas com a infecção (THIBERVILLE *et al.*, 2013).

Durante o surto ocorrido na Ilha Reunião, no Oceano Índico, entre 2005-2006, ocorreu a primeira transmissão do vírus por um vetor que não o *Aedes aegypti*, sendo transmitida pelo *Aedes albopictus*, mosquito adaptado a regiões mais temperadas. Tal mudança permitiu o aparecimento de casos da doença no continente europeu, onde em 2007, foram identificados casos no nordeste da Itália (KELVIN, 2011; CAVRINI, 2009).

Os primeiros focos de surto da doença no continente americano se deu no ano de 2013, na ilha de San Martin, no Caribe, e em setembro de 2014 foi localizado o primeiro caso autóctone de transmissão do vírus em território brasileiro (RODRIGUES *et al.*, 2016).

De acordo com dados da Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), referentes ao ano de 2022, verificou-se um total de 93.189 casos na região das Américas, o Brasil é mostrado como líder no número de casos registrados na região correspondente ao território sul americano.

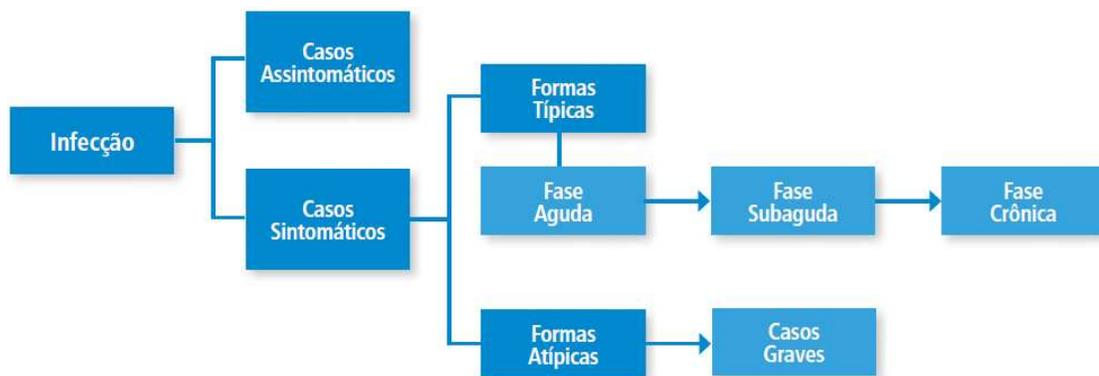
Segundo dados do boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, referente ao ano 2022, até a semana epidemiológica 19 (14/05/2022), houve um número de 76.480 casos prováveis de CHIKF, correspondendo a um aumento de 74.9% em relação ao mesmo período do ano anterior. As regiões de maior incidência foram, a região Nordeste, Centro-Oeste e Norte, com respectivamente 106,8 casos/ 100 mil habitantes, 22,7 casos/ 100 mil habitantes e 16,3 casos/ 100 mil habitantes (BRASIL, 2021).

3.1.2 - Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes acometidos pela febre Chikungunya prossegue com quadro sintomático, sendo que alguns estudos mostram que até 70% dos pacientes cursam dessa forma a infecção, o que a diferencia de outras arboviroses que podem cursar de forma assintomática. O período de viremia da doença ocorre antes do início dos sintomas (2 dias) e pode durar até 8 dias, sendo esse o período em que pode ocorrer a contaminação de outros vetores para a transmissão da doença (AZEVEDO; ALVES, 2017).

O seguimento clínico da doença pode cursar em três fases: aguda (ou febril), subaguda e crônica (BARSIL, 2017). As etapas clínicas vistas na infecção pelo vírus da chikungunya podem ser acompanhadas na figura 1.

Figura 2: seguimento clínico da febre chikungunya.



Fonte: BRASIL, 2017.

A fase aguda ou febril surge com uma febre de início abrupto, juntamente com poliartralgia, cefaléia, dor nas costas e rash cutâneo, sendo que mais da metade dos pacientes cursam com este último sintoma. A febre associada a infecção costuma ser de curta duração, podendo ser contínua ou intermitente, e diferente do visto na dengue a sua redução não está associada com uma piora do caso (BRASIL, 2017; ZAID *et al.*, 2018).

A poliartralgia é um sintoma que acompanha quase 90% dos acometidos pela febre Chikungunya, geralmente ocorre de forma bilateral, simétrica e poliarticular, podendo estar acompanhada de edema, que pode aparecer em qualquer região do corpo, sendo mais frequente em regiões distais (BRASIL, 2017).

A fase classificada como pós aguda ou subaguda, tem seu início após o 21º dia de manifestação de sintomas podendo durar até 3 meses. Nessa fase, praticamente não há febre, é caracterizado principalmente pela persistência e agravamento dos eventos ligados a poliartralgia vistos na fase aguda acompanhados de edema, também pode ocorrer o aparecimento de sintomas depressivos e a síndrome do túnel do carpo (BRASIL, 2017; Simon

et al., 2014).

Ao se passar 3 meses e ocorrer a manutenção das manifestações clínicas, é classificado como a fase crônica da doença, onde há o seguimento ou piora dos sintomas principalmente a poliartralgia, sintomas relacionados à dor musculoesquelética e neuropática também podem ter seguimento ou piora (BRASIL, 2017; Simon *et al.*, 2014).

A porcentagem de pacientes que podem evoluir para a fase crônica é variável podendo ser de 40 - 80%. A duração dessa fase também é variável podendo persistir até anos após a infecção inicial. Essa é uma das problemáticas relacionadas à febre Chikungunya, sendo que alguns pacientes podem evoluir para artropatia semelhante a artrite reumatoide (BRASIL, 2017; CUNHA; TRINTA, 2017).

3.1.3 - Tratamento

Assim como em outras arboviroses, o tratamento é basicamente sintomático, buscando o alívio do mal estar e dor do paciente, repouso e hidratação, sendo essas recomendações para todas as fases clínicas da doença. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e salicilatos não é recomendado para os primeiros 14 dias, em virtude da alta viremia desse período, e a combinação com tais medicamentos pode gerar complicações (SIMON *et al.*, 2014; CUNHA; TRINTA, 2017).

Brito *et al.* (2016) indicam que para a escolha da conduta terapêutica usada no tratamento da dor advinda da CHIKF, pode-se fazer uso de uma escala visual analógica (EVA) para a mensuração da dor sentida pelo paciente, onde uma dor leve estaria associada à escala 1-3, uma dor moderada se encontra entre 4-6, e uma manifestação dolorosa considerada severa de 7-10 (BRITO *et al.*, 2016).

É importante salientar que, muitas vezes o estresse causado pela dor pode levar a erros de mensuração, por isso deve-se aliar o uso da escala visual com o exame físico, para se ter uma melhor percepção da situação do paciente (CUNHA; TRINTA, 2017).

O medicamento escolhido como primeira linha de tratamento para o alívio da artralgia causada pelo CHIKF, é o paracetamol, junto a ele ou como alternativa pode-se utilizar dipirona, a depender do nível de dor apresentado pelo paciente (MARQUES *et al.*, 2017). Em caso onde a combinação dos dois analgésicos não surta efeito, podem ser utilizados opioides como, tramadol e codeína (BRITO *et al.*, 2016).

Os AINES são contraindicados para o uso na fase aguda, pela possibilidade de se tratar de uma infecção pelo vírus da dengue. No entanto, podem ser empregados para o tratamento da dor na fase crônica, após falha do tratamento de primeira linha, e o uso de opióides, sendo esses utilizados por no máximo 7 dias (AZEVEDO; ALVES, 2017).

O uso de corticoides é desestimulado na fase aguda, assim como ocorre com os AINES, no entanto em caso de dor severa sentida pelo paciente seu uso pode ser recomendado, após a falha de tratamentos anteriores, como alternativa (CUNHA; TRINTA, 2017). Para casos mais graves o tratamento é extrapolado, da experiência com doenças reumáticas, como o caso de artrite reumatoide, podendo ser utilizados o metotrexato e hidroxicloroquina (AZEVEDO; ALVES, 2017).

3.2 - Plantas medicinais

O uso de plantas medicinais para o tratamento de populações é antigo e continua como parte integrante da sociedade, visto que uma parte dos fármacos desenvolvidos (estima-se que entre 25% - 30%) tem sua origem em produtos considerados naturais (SOUSA *et al.*, 2008). A América Latina pode ser vista como um reservatório de produtos naturais e dá um amplo uso para as plantas medicinais, em diversas áreas como na produção de corantes, como decorações e no uso relacionado à saúde como medicamentos (RETTA *et al.*, 2012).

No Brasil o uso de tratamentos que tem sua origem na fitoterapia é intrínseco, fazendo parte da medicina popular, faz parte da cultura e história do povo, e representam uma alternativa para a população que não possui recursos para buscar os tratamentos convencionais (BRUNING; MOSEGUI; VIANA, 2012). No entanto, deve haver cuidado com seu uso, visto que muitas dessas plantas não possuem confirmação científica de seu uso que deve ser comprovado e validado, através de estudos *in vivo* e *in vitro* pois muitas dessas plantas podem se mostrar tóxicas a depender, da parte utilizada, da forma como são preparadas, bem como das quantidades utilizadas, mesmo que sejam empregadas de forma ampla pela população, principalmente no caso das plantas nativas (RICARDO *et al.*, 2015; VEIGA JUNIOR *et al.*, 2005).

Com isso tem sido feitos esforços para validar essa herança popular, esse saber, para que assim o uso de plantas medicinais também seja feito a partir de um ponto de vista racional, para evitar danos à saúde da população.

O incentivo para o uso na atenção básica e a garantia de que a fitoterapia é um caminho que pode ser ofertado aos paciente para o tratamento, ajudam a valorizar esse saber e

manter novas possibilidades de tratamento, com a utilização de plantas medicinais tratamentos alopáticos, sempre sendo preconizado o acompanhamento de um profissional de saúde para garantir a eficácia dessa junção (ARNOUS; SANTOS; BEINNER, 2005).

Ações como a regulamentação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, voltadas para a atenção primária, auxiliam no processo de manter a fitoterapia e o uso de plantas medicinais como formas de tratamento da população (PATRICIO *et al.*, 2022).

4 METODOLOGIA

4.1 - Tipo de estudo escolhido

Foi escolhido como tipo de estudo a realização de uma pesquisa bibliográfica do tipo integrativa, um método que se utiliza dos resultados de estudos anteriores publicados para a elucidação de um fenômeno de forma abrangente, ocorrendo a coleta de informações de diferentes publicações para formar o banco de dados para a resposta de uma situação problema, ou da pergunta norteadora que forma o estudo (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010; ROTHER, 2017; CERVO, 2007).

4.2 - Etapas da pesquisa

O estudo seguiu da seguinte forma: Definição do tema de estudo, formulação da pergunta norteadora, pesquisa nas bases de dados, análise dos artigos encontrados e apresentação dos resultados encontrados. Com isso, o tema geral do presente trabalho é o uso de plantas medicinais na Febre Chikungunya. A pergunta norteadora para este estudo, ou seja, o ponto de partida para a formulação da pesquisa, foi definida como: “Quais plantas medicinais podem ser utilizadas para o controle da Febre Chikungunya?”.

A escolha dos descritores que seriam empregados se deu através da ferramenta, “Descritores em Ciências da Saúde”, onde foram escolhidas as palavras-chaves a serem utilizadas para reunir os artigos que comporiam o estudo, sendo usados: “Plants”, “Medicinal Plants”, “Chikungunya Fever” e “Chikungunya”. A aplicação dos mesmos se deu em dois idiomas, sendo eles o Inglês (Quadro 2) e o Português (Quadro 3), sendo combinados pelo conectivo “AND”. A estratégia de busca utilizada pode ser vista nos quadros 2 e 3.

Foram escolhidos três bancos de dados diferentes para a reunião dos estudos que formariam parte desta pesquisa, sendo eles, EMBASE, Biblioteca Virtual em Saúde e Pubmed. A fim de se obter maior acesso a maior quantidade de artigos foi utilizado o Portal da Coordenadoria de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Quadro 1 - Bases de dados escolhidas.

Bases de dados
EMBASE
Biblioteca Virtual em Saúde
Pubmed

Fonte: Elaborado pelo Autor, 2022.

Quadro 2 - Descritores em Inglês usados como estratégia de pesquisa.

Descritores
"Plants" AND "Chikungunya"
"Plantas medicinais" AND "Febre chikungunya"
"Plantas" AND "Febre Chikungunya"
"Plantas medicinais" AND "Chikungunya"

Fonte: Elaborado pelo Autor, 2022.

Quadro 3 - Descritores em Português usados como estratégias de pesquisa.

Descritores
"Plants" AND "Chikungunya"
"Medicinal Plants" AND "Chikungunya Fever"
"Plants" AND "Chikungunya Fever"
"Medicinal Fever" AND "Chikungunya"

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Os artigos encontrados foram analisados de forma minuciosa através da leitura de seus títulos e resumos, para a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

Foram mantidos os artigos publicados entre os anos de 2015 e 2022, escritos em português ou inglês, que abordaram o uso dos extratos vegetais, assim como substâncias isoladas e preparações advindas da medicina tradicional, que possuíam alguma atividade no controle da febre Chikungunya, bem como que evidenciaram efeito anti-viral no controle de sintomas decorrentes da infecção, através de estudos *in vitro* ou *in vivo*, e que tivessem ação tanto no início da infecção quanto no controle da fase crônica.

Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos duplicados (encontrados em mais de um buscador), outros estudos de revisão, aqueles que possuíam foco no controle do vetor (artrópode) e não da doença, e estudos que não estivessem disponíveis de forma íntegra para acesso.

Os resultados foram apresentados de modo descritivo, atentando-se para a espécie de planta medicinal apresentada pelo estudo, assim como as substâncias que foram mostradas como responsáveis pelo efeito antiviral, ou com ação contra os sintomas da CHIKF.

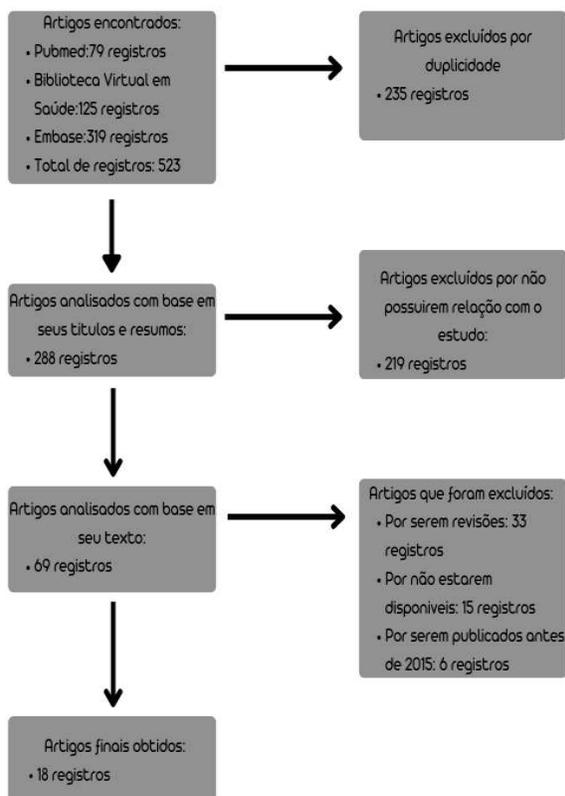
4.3 - Conflitos Éticos

Visto a natureza do estudo apresentado, que se utiliza dos resultados de pesquisas anteriores para a construção de seus resultados e conclusões, não houve questões éticas importantes a serem apresentadas para o seguimento da pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 523 artigos, dos quais restaram 288 estudos únicos, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram obtidos um total de 69 registros para análise detalhada do texto, seguindo as exigências descritas anteriormente, a fim de se chegar ao contingente final de artigos a serem estudados, a figura 3 mostra o fluxograma seguido, para a escolha e exclusão dos artigos encontrados.

Figura 3 - Fluxograma de escolha dos artigos.



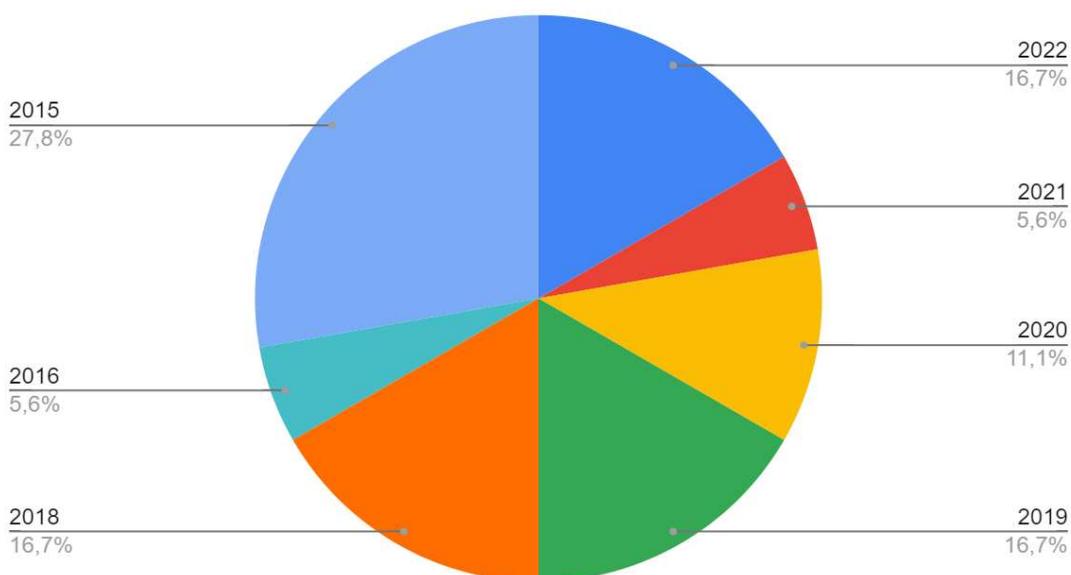
Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Ao final da análise foram selecionados 18 estudos, que relatam a atividade de extratos vegetais contra a infecção pelo CHIKV, sendo que em sua maioria eles foram

provenientes da base de dados EMBASE (16 artigos - 88%), 1 estudo da Biblioteca Virtual em Saúde (6% dos artigos encontrados) e 1 estudo de Pubmed (6% dos artigos encontrados). Quanto ao idioma em que eles estavam escritos, 17 artigos foram encontrados na língua inglesa (95% dos artigos encontrados) e 1 foi encontrado em língua portuguesa (5% dos artigos encontrados). Quanto aos anos de publicação dos estudos, eles são distribuídos nos anos de 2022(17%), 2021(6%), 2020(11%), 2019(17%), 2018(17%), 2016(5%) e 2015(27%). No gráfico 1 pode ser visto a relação entre o ano de publicação e a quantidade de artigos encontrados.

Gráfico 1 - Gráfico relação Número de artigos x ano de publicação.

Número de Artigos x Ano de publicação



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

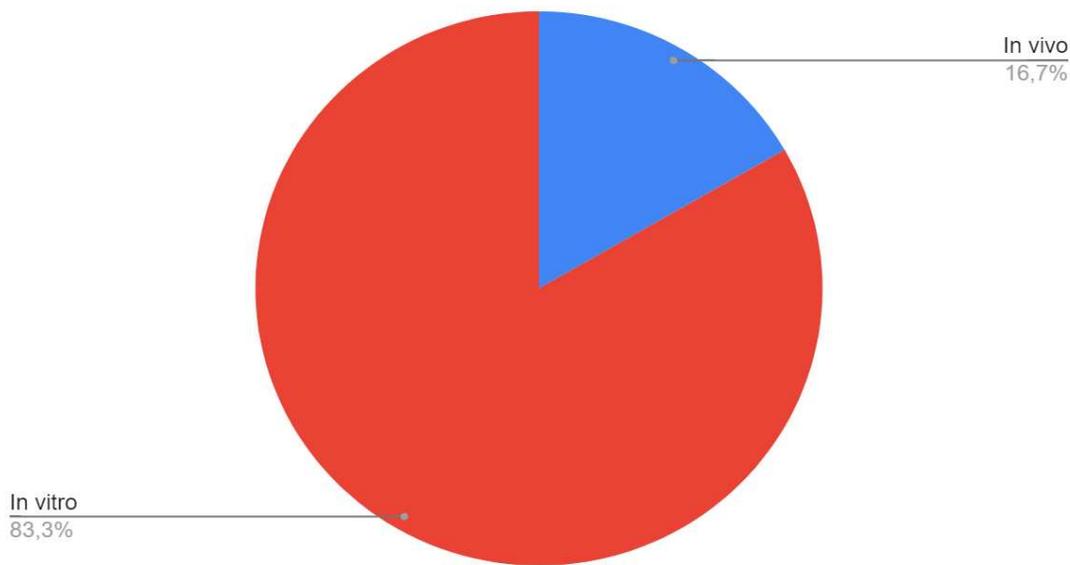
5.1 - Modelos dos estudos

Quanto aos modelos de estudo que foram empregados, os estudos em sua maioria foram realizados *in vitro* (15 estudos - 84%), tendo como principal objetivo avaliar o potencial antiviral dos extratos vegetais escolhidos, frente a células infectadas pelo CHIKV. Outros três artigos tratavam de estudos *in vivo* (3 estudos - 16%), mostrando a

ação dos extratos escolhidos em organismos submetidos à infecção, como pode ser visto de forma mais detalhada no gráfico 2 e no quadro 4 a seguir.

Gráfico 2 - Gráfico relação Número de artigos x Modelo de estudo.

Quantidade de artigos x Modelo de estudo



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Quadro 4- Artigos selecionados para o estudo.

Nº	Título do artigo	Idioma do artigo	Autores e ano de publicação	Base de dados	Principais descobertas do estudo
1	In Vitro Antiviral Activity of Potential Medicinal Plant Extracts Against Dengue and Chikungunya Viruses	Inglês	ALAGARASU et al., 2022	Biblioteca Virtual em Saúde	O estudo mostrou que as espécies analisadas demonstraram atividade antiviral para as arboviroses escolhidas, através de estudos <i>in vitro</i> .

Continua.

Nº	Título do artigo	Idioma do artigo	Autores e ano de publicação	Base de dados	Principais descobertas do estudo
2	Intracellular ROS generated in chikungunya patients with persisting polyarthralgia can be reduced by <i>Tinospora cordifolia</i> leaf extract	Inglês	BARNEJEE; SAHAR; MUKHOPHAD HYAY, 2018	EMBASE	Foi avaliado a influência do extrato de <i>Tinospora cordiflora</i> na artralgia gerada pela febre Chikungunya, mostrando que o extrato é capaz de reduzir o sintoma citado.
3	Isovaleric acid and avicequinone-C are Chikungunya virus resistance principles in <i>Glycosmis pentaphylla</i> (Retz.) Correa	Inglês	BRINDA et al., 2019	EMBASE	Avaliação de substâncias isoladas do extrato de <i>Glycosmis pentaphylla</i> , mostrando que o ácido isovalérico e a avicequinona C são substâncias que possuem atividade antiviral contra o CHIKV.
4	<i>Euphorbia dendroides</i> Latex as a Source of Jatrophone Esters: Isolation, Structural Analysis, Conformational Study, and Anti-CHIKV Activity	Inglês	ESPOSITO et al., 2016	EMBASE	O estudo avaliou a atividade antiviral de substâncias isoladas a partir do látex <i>Euphorbia dendroides</i> , mostrando que as substâncias isoladas possuem atividade antiviral contra o CHIKV.
5	In vitro antiviral activity of piperidine alkaloids from <i>Senna spectabilis</i> flowers on Chikungunya virus infection	Inglês	FREITAS et al., 2022	EMBASE	Avaliação da atividade dos alcalóides isolados do extrato de <i>Senna spectabilis</i> , mostrando que os alcalóides cassina e spectralina, possuem atividade antiviral satisfatória contra o CHIKV.

Continua.

Nº	Título do artigo	Idioma do artigo	Autores e ano de publicação	Base de dados	Principais descobertas do estudo
6	In Vivo Evaluation of <i>Withania somnifera</i> -Based Indian Traditional Formulation (<i>Amukkara Choornam</i>), Against Chikungunya Virus-Induced Morbidity and Arthralgia	Inglês	JAIN et al., 2018	EMBASE	Estudo <i>in vivo</i> que avaliou a ação da formulação <i>Amukkara Choornam</i> , com relação a atividade antiviral e contra os sintomas da febre Chikungunya, mostrando que essa formulação possui atividade favorável contra a febre Chikungunya.
7	Antiviral activity of ethanolic extract of <i>Nilavembu Kudineer</i> against dengue and chikungunya virus through in vitro evaluation	Inglês	JAIN et al., 2020	EMBASE	Avaliação da atividade antiviral da formulação <i>Nilavembu Kudineer</i> , contra o CHIKV, mostrando como essa formulação possui atividade favorável para seu uso contra a febre Chikungunya.
8	Glycan-dependent chikungunya viral infection divulged by antiviral activity of NAG specific chi-like lectin	Inglês	KAUR et al., 2019	EMBASE	Foi estudado a atividade antiviral da lectina semelhante a quitinase extraída da planta <i>Tamarindus indica</i> , mostra que essa substância possui atividade satisfatória contra o CHIKV.

Continua.

Nº	Título do artigo	Idioma do artigo	Autores e ano de publicação	Base de dados	Principais descobertas do estudo
9	Atividade antiviral do extrato hidroalcoólico de <i>Uncaria tomentosa</i> em modelos de infecção in vitro pelo vírus chikungunya	Português	LIMA et al., 2022	EMBASE	Avaliação da atividade do extrato de <i>Uncaria tomentosa</i> , em estudos <i>in vitro</i> para a infecção por CHIKV, mostrando que este extrato pode ser utilizado como alternativa para o tratamento da febre Chikungunya.
10	Anti-viral Activities of <i>Oroxylum indicum</i> Extracts on Chikungunya Virus Infection	Inglês	MOHAMAT; SHUEB; CHE MAT, 2018	EMBASE	Foi realizada a avaliação da atividade antiviral do extrato de <i>Oroxylum indicum</i> , em um modelo de infecção <i>in vitro</i> para o vírus da CHIKV.
11	Anti-chikungunya activity of luteolin and apigenin rich fraction from <i>Cynodon dactylon</i>	Inglês	MURALI et al., 2015	EMBASE	Foi avaliado a atividade antiviral das substâncias luteolina e apigenina extraídas da espécie <i>Cynodon dactylon</i> , mostrando que as substâncias estudadas possuem boa atividade contra a CHIKV.

Continua.

Nº	Título do artigo	Idioma do artigo	Autores e ano de publicação	Base de dados	Principais descobertas do estudo
12	Antiviral Activity of Flexibilane and Tigliane Diterpenoids from <i>Stillingia lineata</i>	Inglês	OLIVON et al., 2015	EMBASE	Foi mostrado a atividade antiviral do do diterpenos isolados a partir do extrato de <i>Stillingia lineata</i> , em um modelo de estudo <i>in vitro</i> para sua atividade antiviral para o CHIKV, mostrando que as substâncias isoladas possuem atividade satisfatória para a febre Chikungunya.
13	Antiviral and cytotoxic activity of different parts of banana plants (<i>Musa spp.</i>)	Inglês	PANDA et al., 2020	PUBMED	Estudo <i>in vitro</i> , que avalia a atividade antiviral de diferentes partes da banana (<i>Musa spp.</i>), para diferentes vírus, mostrando que os extratos possuem atividade antiviral satisfatória para os vírus testados.
14	In vitro and in vivo studies reveal α -Mangostin, a xanthonoid from <i>Garcinia mangostana</i> , as a promising natural antiviral compound against chikungunya virus	Inglês	PATIL et al., 2021	EMBASE	Estudo <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> da substância -Mangostin, isolada do extrato de <i>Garcinia mangostana</i> , mostrando que o mesmo possui atividade satisfatória contra o CHIKV.

Continua.

Nº	Título do artigo	Idioma do artigo	Autores e ano de publicação	Base de dados	Principais descobertas do estudo
15	Isolation of phenanthrenes and identification of phorbol ester derivatives as potential anti-CHIKV agents using FBMN and NAP from <i>Sagotia racemosa</i>	Inglês	Remy et al., 2019	EMBASE	Foi realizado o isolamento de substâncias a partir do extrato de <i>Sagotia racemosa</i> , que em estudos anteriores mostraram atividade antiviral para CHIKV.
16	In-Vitro antiviral activity of Indian medicinal plants to asian and East Central South African lineage of Chikungunya virus	Inglês	SANGEETHA; RAJARAJAN, 2015	EMBASE	Avaliação de diversas espécies vegetais oriundas da medicina tradicional indiana para a infecção por CHIKV, mostrando que os extratos dessas plantas possuem atividade para o controle do vírus.
17	Tonantzilolones from <i>Stillingia lineata ssp. lineata</i> as potential inhibitors of chikungunya virus	Inglês	TECHER et al., 2015	EMBASE	No estudo foi realizada a análise de substâncias isoladas a partir do extrato de <i>Stillingia lineata ssp.</i> , mostrando que as substâncias isoladas podem ser utilizadas como inibidores contra a infecção por CHIKV.
18	Activity of andrographolide against chikungunya virus infection	Inglês	WINTAICHAH et al., 2015	EMBASE	Foi realizado o estudo da atividade de substâncias isoladas a partir do extrato de <i>Andrographis paniculata</i> , mostrando que a substância isolada possui atividade satisfatória contra CHIKV.

No estudo de Alagarasu e colaboradores (2022), foram realizados testes *in vitro* em um modelo de células vero, utilizando dois arbovírus diferentes (CHIKV e DENV) para avaliar o potencial antiviral de extratos de diferentes plantas, sendo essas: *Vitex negundo*, *Plumeria alba*, *Ancistrocladus heyneanus*, *Bacopa monnieri*, *Anacardium occidentale*, *Cucurbita maxima*, *Simarouba glauca* e *Embelia ribes*. Onde as plantas citadas mostraram atividade antiviral satisfatória os vírus testados, dos quais podem ser destacados os extratos de *Plumeria alba*, *Ancistrocladus heyneanus*, *Bacopa monnieri* e *Cucurbita maxima*, que tiveram ação para CHIKV (ALAGARASU *et al.*, 2022).

Com o trabalho de Panda e colaboradores (2020), foi estudado o potencial antiviral da espécie Banana (*Musa spp.*), utilizando testes *in vitro* em modelo de células vero, para avaliar a ação antiviral contra CHIKV, EV71 (Enterovirus 71) e YFV (Yellow Fever Virus). Observou-se que o extrato apresentado mostrou atividade antiviral satisfatória para os vírus estudados, em especial para o CHIKV (PANDA *et al.*, 2020).

No trabalho de Freitas e colaboradores (2022), o foco foi na ação antiviral ligada a substâncias presentes no extrato de *Senna spectabilis*, sendo esses os alcalóides cassina e spectralina testados em estudos *in vitro* em células BHK-21, para a infecção por CHIKV, onde essas substâncias específicas se mostraram atividade para o alfavírus escolhido (FREITAS *et al.*, 2022).

No estudo realizado por Lima e colaboradores (2022), foi utilizado o extrato da planta *Uncaria tomentosa*, para avaliar sua ação como antiviral *in vitro* em modelo de células vero, contra o CHIKV, onde foi mostrada ação antiviral positiva, contra o vírus selecionado (LIMA *et al.*, 2022).

No trabalho proposto por Patil e colaboradores (2021), foi avaliado o potencial antiviral e seu impacto frente aos sintomas da infecção por CHIKV por uma substância presente no extrato de *Garcinia mangostana* (α -Mangostin). Foi observado por meio de estudos *in vitro*, em um modelo de células vero, e *in vivo*, em fêmeas C57BL de camundongos, onde a substância estudada mostrou resultados positivos para ação contra CHIKV (PATIL *et al.*, 2021).

No estudo de Jain e colaboradores (2020), o objetivo foi avaliar o potencial antiviral da preparação *Nilavembu Kudineer*, pertencente a medicina popular indiana, e que é formada pelas seguintes plantas: *Andrographis paniculata*, *Vetiveria zizanioides*, *Santalum album*, *Trichosanthes cucumerina*, *Cyperus rotundus*, *Zingiber officinale*, *Piper nigrum* e *Mollugo cerviana*. Em seguida, a preparação foi utilizada em um estudo *in vitro* usando modelo de células vero, mostrando que a preparação possui capacidades antivirais positivas, justificando seu uso (JAIN *et al.*, 2020).

Com relação ao artigo de Remy e colaboradores (2019), o estudo se centrou no isolamento de substâncias ativas presentes no extrato de *Sagotia racemosa*, que já havia sido estudado com relação a sua atividade antiviral. A presença de análogos de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato foi encontrada, que é reconhecido como possuindo atividade antiviral, e que possivelmente esse seria o responsável pela ação demonstrada pelo extrato (REMY *et al.*, 2019).

Da mesma forma o trabalho de Brinda e colaboradores (2018), teve como finalidade o isolamento de substâncias presentes no extrato da espécie, *Glycosmis pentaphylla*, onde foram isolados os seguintes compostos: Ácido isovalérico e Avicequinona-c. Por meio de docking molecular estes compostos foram descritos como sendo os responsáveis pela ação antiviral (BRINDA *et al.*, 2018).

De forma semelhante o estudo de Kaur e colaboradores (2019), buscou avaliar a ação antiviral da substância lectina semelhante a quitinase, isolada do extrato de *Tamarindus indica*, através de ensaios *in vitro* em modelos de células BHK-21, para infecção por CHIKV e SINV (*Sindbis virus*), onde o mesmo demonstrou atividade antiviral satisfatória para os dois vírus testados (KAUR *et al.*, 2019).

No estudo de Barnejee, Sahar e Mukhophadhyay (2018), que avaliou a ação do extrato de *Tinospora cordifolia*, frente a infecção por CHIKV, teve como principal alvo a ação por parte do extrato na artralgia apresentada pela infecção, através de estudos em células mononucleares de sangue periférico (PBMC) de pacientes que foram infectados em um período de três meses e que possuíam poliartralgia, onde o mesmo demonstrou intenso potencial para atuação no controle de sintomas na infecção (BARNEJEE; SAHAR; MUKHOPHADHYA, 2018).

Já no estudo de Mohamad, Shueb e Che Mat (2018), que avaliou por meio de estudos *in vitro* em modelo de células vero, o potencial antiviral do extrato de *Oroxylum indicum*, frente a infecção por CHIKV, onde foi mostrado a possibilidade do uso deste extrato para controle da infecção viral (MOHAMAD; SHUEB; CHE MAT, 2018).

O estudo de Jain e colaboradores (2018), avaliou o uso de uma preparação de uso comum na cultura indiana, a preparação é formada pelas plantas: *Withania somnifera*, *Zingiber officinale*, *Piper nigrum*, *Piper longum*, *Elettaria cardamomum* *Cinnamomum verum* e *Syzygium aromaticum*. A preparação foi estudada por testes *in vivo* usando camundongos C57BL/6, para avaliar a ação antiviral dessa preparação contra o CHIKV, onde a preparação se mostrou eficiente no controle da infecção (JAIN *et al.*, 2018).

O Trabalho de Esposito e colaboradores (2016), buscou o isolar e identificar os compostos presentes no látex da planta *Euphorbia dendroides*, além de avaliar sua ação antiviral frente ao CHIKV, através de testes *in vitro* usando modelo de células vero, mostrando que as substâncias encontradas possuem ação contra o vírus (ESPOSITO *et al.*, 2016).

No estudo realizado por Wintaichai e colaboradores (2015), buscou avaliar a ação da substância andrographolide, isolada a partir da espécie *Andrographis paniculata*, buscando apontar sua ação antiviral frente a infecção por CHIKV, mostrando que essa substância possui boa atividade antiviral usando um modelo *in vitro* com células de hepatocarcinoma humano (WINTAICHA I *et al.*, 2015).

No trabalho publicado por Techer e colaboradores (2015), foi realizado o isolamento de substâncias presentes no extrato de *Stillingia lineata ssp.*, e sua avaliação quanto a atividade antiviral das substâncias encontradas frente a infecção por CHIKV, onde os compostos isolados mostraram ação antiviral satisfatória em modelo de infecção em células vero *in vitro* (TECHER *et al.*, 2015).

Da mesma forma o trabalho de Olivon e colaboradores (2015), também utilizou extrato de *Stillingia lineata ssp.*, para avaliar a ação das substâncias encontradas no extrato frente a infecção de diferentes sendo elas, CHIKV, SFV (Semliki Florest Virus), SINV (Sindbis Virus), HIV-I e HIV-II (Vírus da imunodeficiência humana),

por meio de estudos *in vitro* usando modelo de células vero, mostrando a viabilidade do uso desses compostos no tratamento para as infecções pesquisadas (OLIVON *et al.*, 2015).

No estudo feito por Sangeetha e Rajarajan (2015), avaliou-se o potencial de ação antiviral de um conjunto de espécies vegetais, utilizadas na medicina tradicional indiana, as plantas utilizadas neste estudo foram: *Alpinia Galanga (L) Willd.*, *Alpinia Officinarum Hance.*, *Andrographis paniculata Wall. ex. Nees*, *Melia azedarach L.*, e *Azadirachta indica*. O seu potencial antiviral foi avaliado através de testes *in vitro* em modelo de células vero, para a infecção por CHIKV, onde os extratos avaliados demonstraram ação contra o vírus (SANGEETHA; RAJARAJAN, 2015).

O estudo produzido por Murali e colaboradores (2015), avaliou a ação de substâncias presentes no extrato de *Cynodon dactylon*, tendo como foco a avaliação do potencial antiviral das substâncias luteolina e apigenina, frente a infecção por CHIKV, através de testes *in vitro* em modelo de células vero (MURALI *et al.*, 2015).

5.2 - Plantas utilizadas

Dois dos estudos encontrados tinham como foco diferentes espécies vegetais utilizadas em práticas alternativas, ou tradicionais de terapia (ALAGARASU *et al.*, 2022; SANGEETHA; RAJARAJAN, 2015). Outros dois estudos utilizaram preparações que possuíam como base diferentes plantas (JAIN *et al.*, 2022 ; JAIN *et al.*, 2018). Contudo a maioria tinha como foco espécies únicas de plantas, sendo que dois estudos tiveram a mesma planta como alvo (TECHER *et al.*, 2015; OLIVON *et al.*, 2015). Assim, os 18 artigos selecionados apresentaram 26 espécies diferentes de plantas, que são apresentadas no quadro 5.

Quadro 5- Plantas com potencial terapêutico estudadas.

Título do artigo	Plantas citadas	País de publicação	Autores e ano de publicação
In Vitro Antiviral Activity of Potential Medicinal Plant Extracts Against Dengue and Chikungunya Viruses	<i>Vitex negundo</i> , <i>Plumeria alba</i> , <i>Ancistrocladus heyneanus</i> , <i>Bacopa monnieri</i> , <i>Anacardium occidentale</i> , <i>Cucurbita maxima</i> , <i>Simarouba glauca</i> e <i>Embelia ribes</i> .	Índia	ALAGARASU et al., 2022
Intracellular ROS generated in chikungunya patients with persisting polyarthralgia can be reduced by <i>Tinospora cordifolia</i> leaf extract	<i>Tinospora cordifolia</i>	Índia	BARNEJEE; SAHAR; MUKHOPHADHYAY, 2018
Isovaleric acid and avicequinone-C are Chikungunya virus resistance principles in <i>Glycosmis pentaphylla</i> (Retz.) Correa	<i>Glycosmis pentaphylla</i>	Índia	BRINDA et al., 2019
<i>Euphorbia dendroides</i> Latex as a Source of Jatrophone Esters: Isolation, Structural Analysis, Conformational Study, and Anti-CHIKV Activity	<i>Euphorbia dendroides</i>	França	ESPOSITO et al., 2016
In vitro antiviral activity of piperidine alkaloids from <i>Senna spectabilis</i> flowers on Chikungunya virus infection	<i>Senna spectabilis</i>	Brasil	FREITAS et al., 2022

Continua.

Título do artigo	Plantas citadas	País de publicação	Autores e ano de publicação
Glycan-dependent chikungunya viral infection divulged by antiviral activity of NAG specific chi-like lectin	<i>Tamarindus indica</i>	Índia	KAUR et al., 2019
Atividade antiviral do extrato hidroalcoólico de <i>Uncaria tomentosa</i> em modelos de infecção in vitro pelo vírus chikungunya	<i>Uncaria tomentosa</i>	Brasil	LIMA et al., 2022
Anti-viral Activities of <i>Oroxylum indicum</i> Extracts on Chikungunya Virus Infection	<i>Oroxylum indicum</i>	Índia	MOHAMAT; SHUEB; CHEMAT, 2018
Anti-chikungunya activity of luteolin and apigenin rich fraction from <i>Cynodon dactylon</i>	<i>Cynodon dactylon</i>	Índia	MURALI et al., 2015
Antiviral and cytotoxic activity of different parts of banana plants (<i>Musa spp.</i>)	Banana (<i>Musa spp.</i>)	Bélgica	PANDA et al., 2020
In vitro and in vivo studies reveal α -Mangostin, a xanthonoid from <i>Garcinia mangostana</i> , as a promising natural antiviral compound against chikungunya virus	<i>Garcinia mangostana</i>	Índia	PATIL et al., 2021
Antiviral Activity of Flexibilane and Tigliane Diterpenoids from <i>Stillingia lineata</i>	<i>Stillingia lineata ssp.</i>	França	OLIVON et al., 2015

Continua.

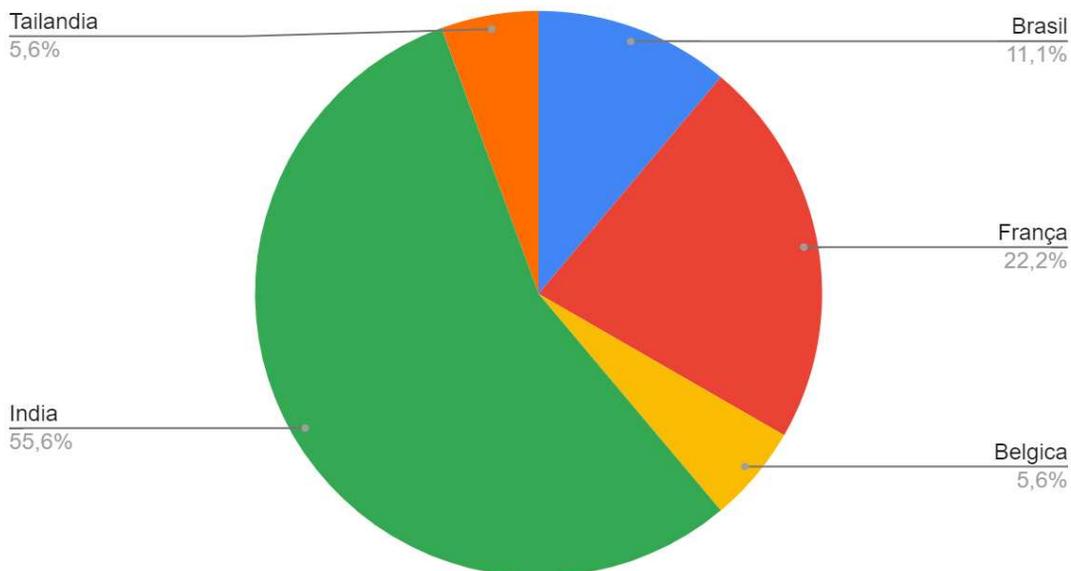
Título do artigo	Plantas citadas	País de publicação	Autores e ano de publicação
Isolation of phenanthrenes and identification of phorbol ester derivatives as potential anti-CHIKV agents using FBMN and NAP from <i>Sagotia racemosa</i>	<i>Sagotia racemosa</i>	França	Remy et al., 2019
In-Vitro antiviral activity of Indian medicinal plants to asian and East Central South African lineage of Chikungunya virus	<i>Alpinia Galanga (L) Willd.</i> , <i>Alpinia Officinarum Hance.</i> , <i>Andrographis paniculata Wall. ex. Nees</i> , <i>Melia azedarach L.</i> , e <i>Azadirachta indica</i> .	Índia	SANGEETHA; RAJARAJAN, 2015
Tonantzitlolones from <i>Stillingia lineata ssp. lineata</i> as potential inhibitors of chikungunya vírus	<i>Stillingia lineata ssp.</i>	França	TECHER et al., 2015
Activity of andrographolide against chikungunya virus infection	<i>Andrographis paniculata</i>	Tailândia	WINTAICHAI et al., 2015

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

No gráfico 3 pode ser visto melhor a distribuição dos estudos por país, onde se destaca o fato de que o Brasil, país reconhecido por sua diversidade vegetal, assim como líder dentre os países sul americanos no número de casos de CHIKF, se apresenta com uma quantidade reduzida de artigos selecionados para este estudo.

Gráfico 3 - Gráfico relação Número de artigos x País de publicação.

Quantidade de artigos encontrados x País de origem



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Dois dos estudos foram focados no uso de preparações formadas por misturas de várias plantas que são relatadas como usadas na medicina tradicional, sendo apresentadas como as formulações tradicionais chamadas de: *Amukkara Choornam* (JAIN et al, 2018) e *Nilavembu Kudineer* (JAIN et al., 2020). As composições dessas preparações podem ser vistas de forma mais detalhada no quadro 6.

Quadro 6 - Composição das preparações *amukkara choornam* e *nilavembu kudineer*.

Preparação tradicional	Plantas constituintes	Referências
<i>Amukkara choornam</i>	<i>Withania somnifera</i> , <i>Zingiber officinale</i> , <i>Piper nigrum</i> , <i>Piper longum</i> , <i>Elettaria cardamomum</i> , <i>Cinnamomum verum</i> e <i>Syzygium aromaticum</i> .	JAIN et al., 2018
<i>Nilavembu kudineer</i>	<i>Andrographis paniculata</i> , <i>Vetiveria zizanioides</i> , <i>Vetiveria zizanioides</i> ,	JAIN et al., 2020

	<i>Santalum album, Trichosanthes cucumerina, Cyperus rotandus, Zingiber officinale, Piper nigrum e Mollugo cerviana.</i>	
--	--	--

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

5.3 - Origem das plantas estudadas

A análise dos artigos encontrados mostrou que a origem das plantas utilizadas nos estudos se deveu em sua maioria ao conhecimento trazido de medicinas tradicionais, o conhecimento popular, como a ayurveda indiana, mostrando como tais conhecimentos podem conter informações e a possibilidade de novas formas de tratamentos para diversas doenças, como a CHIKF.

Nesse sentido Alagarasu e colaboradores (2022), buscaram na medicina tradicional indiana, plantas com ação conhecida, ou seja com ações etnofarmacológicas relacionadas ao tratamento de infecções, mas que não havia testes ou comprovação sobre sua atuação antiviral em arboviroses específicas, como a CHIKV e a DENV, usando diversos extratos obtidos por variados solventes e partes do vegetal, a fim de se avaliar a ação antiviral, e encontrando resultados positivos para sua utilização (ALAGARASU *et al.*, 2022).

Outro estudo que utilizou espécies vegetais variadas pertencentes à medicina tradicional foi o realizado por Sangeetha e Rajarajan (2015), neste estudo também utilizou os tratamentos tradicionais da cultura indiana, que se mostraram eficientes através dos testes *in vitro* realizados para determinar o potencial antiviral (SANGEETHA; RAJARAJAN, 2015).

Da mesma forma, Panda e colaboradores (2020) usaram como espécime de estudo, a banana *Musa spp.*, planta que possui variados relatos de usos na medicina popular, também possuindo estudos que mostram sua ação em certos agravos como, atividade cicatrizante, hipolipidêmico e hipoglicemiante, mas não acerca de suas propriedades antivirais. No estudo em questão mostrou essa atividade contra o CHIKV, mesmo não havendo testes referentes a identificação das substâncias responsáveis (PANDA *et al.*, 2020)

Também foi visto o uso de formulações complexas, que envolvem o uso de mais de uma espécie de planta, costume que é comum em práticas de medicina tradicional. Como é exemplos das preparações usadas no sistema tradicional Siddha, um sistema terapêutico, também de origem indiano que é considerado um dos mais antigos sistemas terapêuticos holísticos, e que possui uma forma de tratamento para as infecções por arboviroses, mais especificamente dengue e febre chikungunya (JAIN *et al.*, 2020).

Outra formulação escolhida para se avaliar sua ação no tratamento da CHIKF foi a formulação chamada de *amukkara choornam*, que é tradicionalmente usada para o tratamento da fase pós febril da doença, sendo empregado um modelo de estudo *in vivo* utilizando camundongos infectados com a doença, e avaliando sua ação para o alívio dos sintomas, mostrando essa ação (JAIN *et al.*, 2018).

Da mesma forma Barnejee, Sahar e Mukhophadhyay (2018), avaliaram *in vivo*, a ação de extratos de *Tinospora cordifolia*, em pacientes que sofriam pela ação dos sintomas apresentados pela infecção, em especial a artralgia característica da doença. Os autores avaliaram a ação desse extrato frente a uma das prováveis fontes desse sintoma característico, a produção de espécies reativas de oxigênio, onde o extrato se mostrou eficiente para o tratamento dos pacientes de estudo (BARNEJEE; SAHAR; MUKHOPHADHYAY, 2018).

O estudo de Mohamad, Shueb e Che Mat (2018), mostro a ação antiviral do extrato de *Oroxylum indicum*, planta também pertencente a medicina tradicional indiana, em um estudo *in vitro* onde a mesma se mostrou eficiente quanto a sua atividade antiviral, sendo testada em diferente solventes (MOHAMAD; SHUEB; CHE MAT, 2018).

A busca de possibilidades terapêuticas na natureza para o tratamento da febre Chikungunya não é uma surpresa, visto a imensa possibilidades de estratégias de pesquisa que esta possui, tanto em relação a extratos vegetais que podem ser utilizados como por substâncias bioativas que podem ser estudadas e definidas como fonte de novos medicamentos (FREITAS *et al.*, 2022).

Como exemplo o uso de *Uncaria tomentosa*, planta utilizada na cultura popular para o tratamento de infecções, assim como de doenças inflamatórias e degenerativas e

que no estudo de Lima e colaboradores (2022) mostrou também ação contra o vírus do CHIKV.

Nesse sentido pode-se citar estudos como o de Remy e colaboradores (2019) que buscou em extratos de *Sagotia racemosa* que demonstrassem uma intensa ação antiviral as substâncias que fossem responsáveis por essa ação, e através do isolamento dos compostos encontrados no extrato foi possível encontrar análogos da molécula 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato. Tais estudos podem mostrar caminhos para novas formas de tratamento, novas moléculas ativas que podem ser utilizadas como antivirais para a febre chikungunya e outras arboviroses (REMY *et al.*, 2019).

Outros estudos que surgiram com esse mesmo tipo, análises de extratos que haviam demonstrado ação antiviral em outros trabalhos anteriores foram o de Wintaichai e colaboradores (2015) e o de Techer e colaboradores (2015), onde respectivamente avaliaram extratos de *Andrographis paniculata* e *Stillingia lineata* ssp., onde ambos estudos focaram no isolamento de substâncias ativas responsáveis pela ação observada.

Os estudos encontrados demonstram que a cultura popular, medicina tradicional e conhecimentos de povos originários são uma fonte importante de dados, para a pesquisa de novas substâncias para o tratamento de doenças, afirmando a importância da busca desses conhecimentos. Assim o uso da etnofarmacologia se torna uma fonte interessante para a pesquisa de novos medicamentos, ou a confirmação da segurança de tratamentos realizados.

5.4 - Substâncias isoladas

Muitos dos estudos encontrados estavam focados na pesquisa por ação antiviral em extratos vegetais. No entanto, também foram encontrados estudos que pesquisaram compostos que estivessem relacionados com essa finalidade, sendo encontradas diferentes substâncias, em diferentes espécies de plantas.

Foram encontradas 9 espécies diferentes definidas, sendo elas: *Senna spectabilis* (FREITAS *et al.*, 2022), *Garcinia mangostana* (PATIL *et al.*, 2021), *Sagotia racemosa* (REMY *et al.*, 2019), *Glycosmis pentaphylla* (BRINDA *et al.*, 2019), *Tamarindus*

indica (KAUR *et al.*, 2019), *Euphorbia dendroides* (ESPOSITO *et al.*, 2016), *Andrographis paniculata* (WINTAICHAI *et al.*, 2015), *Stillingia lineata ssp.* (TECHER *et al.*, 2015; OLIVON *et al.*, 2015) e *Cynodon dactylon* (MURALI *et al.*, 2015). No quadro 7 podem ser vistos de forma mais detalhadas as substâncias relacionadas com as ações das plantas estudadas.

Quadro 7 - Compostos descritos e que possuem atividade antiviral.

Espécie vegetal	Composto identificado	Referências
<i>Glycosmis pentaphylla</i>	Ácido isovalérico e Avicequinona-c	BRINDA <i>et al.</i> , 2019
<i>Euphorbia dendroides</i>	Eufodendroidinas, ester de jarofano, 3 α -hidroxiterracínolídeos, terracínolídeos.	ESPOSITO <i>et al.</i> , 2016
<i>Senna spectabilis</i>	Cassina e Spectalina	FREITAS <i>et al.</i> , 2022
<i>Tamarindus indica</i>	Lectina semelhante a quitinase	KAUR <i>et al.</i> , 2019
<i>Cynodon dactylon</i>	Luteolina e Apigenina	MURALI <i>et al.</i> , 2015
<i>Garcinia mangostana</i>	α -Mangostin	PATIL <i>et al.</i> , 2021
<i>Sagotia racemosa</i>	Análogos de 12- O - tetradecanoilforbol- 13-acetato	Remy <i>et al.</i> , 2019
<i>Stillingia lineata ssp.</i>	Tonantzitlolonas	TECHER <i>et al.</i> , 2015 OLIVON <i>et al.</i> , 2015
<i>Andrographis paniculata</i>	Andrographolide	WINTAICHAI <i>et al.</i> , 2015

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Em sua maioria os estudos realizados para o isolamento de fitocompostos dos extratos escolhidos foram *in vitro*, sendo a exceção o estudo de Patil e colaboradores (2021), que avaliou o potencial antiviral da substância α -mangostin, frente a infecção por CHIKV, onde esta se mostrou como uma boa opção para seguimento de pesquisa, visto que além de demonstrar ação antiviral (através de estudos *in vitro*), mostrou diminuição dos sinais inflamatórios através de estudos *in vivo* em camundongos infectados.

Dentre as substâncias encontradas pode se destacar está a presença de análogos de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato isolados no extrato de *Garcinia mangostana*, planta que demonstrou potente inibição da infecção e que possivelmente

deve essa ação a esta substância, que é reconhecida por possuir alta ação antiviral (PATIL *et al.*, 2019).

Uma classe que pode ser destacada também são os alcalóides, sendo dois deles isolados do extrato de *Senna spectabilis*, sendo esses identificados como spectralina e cassina, que mostraram ação antiviral, com capacidade de interferir com a replicação viral, com ambos se mostrando bons candidatos para o desenvolvimento de fármacos com atividade específica para CHIKV (FREITAS *et al.*, 2022).

Outro composto isolado que pode ser uma fonte para o desenvolvimento de novos medicamentos antivirais é a lectina semelhante a quitina, identificada no estudo de Kaur e colaboradores (2019), que demonstrou a capacidade de se ligar às proteínas superfícies do vírus, sendo essa os N-glicanos, proteína presente em alfavirus.

Além de alcalóides foram encontrados também ésteres dentre os diferentes extratos estudados, pertencente a espécie *Euphorbia dendroides*. Foram isolados compostos de seu látex, onde foram identificados diferentes ésteres do tipo jatrofano, juntamente com 13 α -hidroxiterracínolídeos e terracínolídeos, sua ação antiviral foi mostrada através de estudos *in vitro*, mostrando que todos os compostos encontrados possuem alguma ação contra o CHIKV (ESPOSITO *et al.*, 2016).

Outros compostos importantes encontrados foram o ácido isovalérico e a avicequinona c, isolados do extrato de *Glycosmis pentaphylla*, onde através da técnica de docking molecular, foi identificado uma possível ligação desses compostos com proteínas presentes no vírus (BRINDA *et al.*, 2019).

Também foi visto que os flavonóides são compostos de interesse possuindo ação antiviral importante a serem estudados, tendo sido isolados da *Cynodon dactylon*, e sendo a luteolina e apigenina os compostos estudados e que demonstraram ação seletiva para CHIKV (MURALI *et al.*, 2015). Outro composto isolado de interesse encontrado foi o andrographolide, isolado da *Andrographis paniculata*, que através de estudos *in vitro* mostrou atividade inibidora da replicação viral para CHIKV (WINTAICHAH *et al.*, 2015).

Uma espécie que se mostrou promissora foi a *Stillingia lineata ssp.*, apresentada por dois estudos, onde os compostos isolados mostraram variada ação

antiviral contra o CHIKV, onde em ambos estudos foram avaliados a ação dos compostos tonantzintlolones, encontrados nesse extrato (TECHER *et al.*, 2015; OLIVON *et al.*, 2015).

Os compostos encontrados mostraram ação antiviral satisfatória e se mostraram como tendo seletividade aceitável para futuros estudos, tendo como objetivo a produção de novos fármacos com atividade específica para o CHIKV.

5.5 - Limitações do presente estudo

Dentre as principais limitações encontradas neste estudo, se destacam a falta de artigos que relatassem o uso dos extratos da forma semelhante à empregada na medicina popular, assim como a falta de diferentes modelos de estudo, dentre eles o que avaliassem os efeitos dos extratos em pacientes acometidos com a doença.

6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo teve como objetivo analisar as publicações mais recentes acerca do uso de plantas medicinais para o controle da infecção pelo vírus da chikungunya ou do tratamento dos sintomas relacionados a febre Chikungunya, podendo esta ação ser através de extratos, de substâncias isoladas e de preparações advindas de plantas medicinais que possuem atividade antiviral.

Por meio dos estudos analisados pode ser visto como os conhecimentos tradicionais são fontes para o desenvolvimento de novos tratamentos, principalmente para as doenças consideradas negligenciadas, como a febre Chikungunya.

Dessa forma, é possível observar como o resgate desses conhecimentos e seu estudo podem mostrar um caminho para novos tratamentos a base do uso de extratos vegetais, substâncias isoladas que possuem ação confirmada, assim como, preparações relatadas nas práticas de medicinas alternativas e tradicionais.

Por isso se torna necessário a execução de mais estudos, *in vitro* e *in vivo*, que tenham como base investigar a ação antiviral de plantas e preparações que tenham descrição de usos médicos para o tratamento de doenças virais, como a febre Chikungunya, principalmente no que tange a plantas nativas brasileiras, bem como a valorização de conhecimentos tradicionais ligados a essas plantas.

Além da procura por extratos vegetais que podem ser utilizados como estratégia terapêutica para doenças que não possuem tratamento específico, também é necessário haver estudos para o isolamento e identificação de substâncias que possuam atividade antiviral e que possam ser utilizadas para o desenvolvimento de futuros medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ALAGARASU, Kalichamy *et al.* In Vitro Antiviral Activity of Potential Medicinal Plant Extracts Against Dengue and Chikungunya Viruses. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 12, p. 1-17, 7 abr. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.866452>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9021897/>. Acesso em: 10 jul. 2022.
- ARORA, K. MEDICINAL ALTERNATIVE FOR CHIKUNGUNYA CURE: a herbal approach. **Journal Of Microbiology, Biotechnology And Food Sciences**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 970-978, abr. 2020. Slovak University of Agriculture in Nitra. <http://dx.doi.org/10.15414/jmbfs.2020.9.5.970-978>.
- AZEVEDO, J.; ALVES, P. A. S. ANÁLISE DOS ASPECTOS CLÍNICOS E MANEJO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS CHIKUNGUNYA. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 53-58, 15 dez. 2017. Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos. <http://dx.doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.188.vol.12.n3.2017>. Disponível em: <http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/188/161>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- AZEVEDO, Raimunda do Socorro da Silva *et al.* Chikungunya risk for Brazil. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 49, p. 1-6, 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2015049006219>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/130479/126909>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- BANERJEE, Nilotpal *et al.* Intracellular ROS generated in chikungunya patients with persisting polyarthralgia can be reduced by *Tinospora cordifolia* leaf extract. **Virusdisease**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 375-379, 9 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13337-018-0465-1>. Disponível em: <https://link-springer-com.ez11.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s13337-018-0465-1#citeas>. Acesso em: 12 jul. 2022.
- BELTRÁN-SILVA, S.L.; CHACÓN-HERNÁNDEZ, S.s.; MORENO-PALACIOS, E.; PEREYRA-MOLINA, J.á.. Clinical and differential diagnosis: dengue, chikungunya and zika. **Revista Médica del Hospital General de México**, [S.L.], v. 81, n. 3, p. 146-153, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.011>.
- BOTELHO, Louise Lira Roedel *et al.* O MÉTODO DA REVISÃO INTEGRATIVA NOS ESTUDOS ORGANIZACIONAIS. **Gestão e Sociedade**, [S.L.], v. 5, n. 11, p. 121, 2 dez.2011. Revista Gestao e Sociedade. <http://dx.doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>. Disponível em: <https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>. Acesso em: 30 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Chikungunya: manejo clínico**. Brasília - Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf. Acesso em: 27 maio 2022.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico 13: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 19 de 2022**. Brasil., v. 53, n. 19, p. 1– 14, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no19/view> Acesso em: 02 jun. 2022.

BRITO, Carlos Alexandre Antunes de et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 668-679, dez. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0279-2016>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/YGchR5TMVyD8zncfHGzYCTw/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 28 maio 2022.

BRINDA, O. P. et al. Isovaleric acid and avicequinone-C are Chikungunya virus resistance principles in *Glycosmis pentaphylla* (Retz.) Correa. **Journal of vector borne diseases**, v. 56, n. 2, p. 111–121, 2019. Disponível em: <https://www.jvbd.org/article.asp?issn=0972-9062;year=2019;volume=56;issue=2;spage=111;epage=121;aulast=Brinda>. Acesso em: 10 jul. 2022.

BRUNING, Maria Cecília Ribeiro *et al.* A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 17, n. 10, p. 2675-2685, out. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232012001000017>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/z6RsN7j4bRKfM8Lq8tQNX4N/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 02 jun. 2022.

CAGLIOTI, Claudia *et al.* Chikungunya virus infection: an overview. **New Microbiologica**, [S.I.], v. 36, n. 3, p. 211-227, maio 2013. Disponível em: https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2013/3/211.pdf. Acesso em: 01 jun. 2022.

CERVO, A. L. *et al.* Metodologia Científica, 6 ed. São Paulo, 2007.

CUNHA, Rivaldo V da; TRINTA, Karen s. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S.L.], v. 112, n. 8, p. 523-531, ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760170044>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/mioc/a/JqRqyjsdtdVJrYSPwcrs9Tz/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 29 maio 2022.

ESPOSITO, Mélissa *et al.* Euphorbia dendroides Latex as a Source of Jatrophone Esters: isolation, structural analysis, conformational study, and anti-chikv activity. **Journal Of Natural Products**, [S.L.], v. 79, n. 11, p. 2873-2882, 27 out. 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00644>. Disponível em: <https://pubs-acso-rg.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1021/acs.jnatprod.6b00644>. Acesso em: 09 jul. 2022.

FREITAS, Thamires Rodrigues *et al.* In vitro antiviral activity of piperidine alkaloids from Senna spectabilis flowers on Chikungunya virus infection. **Pharmacological Reports**, [S.L.], v. 74, n. 4, p. 752-758, 27 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s43440-022-00381-0>. Disponível em: <https://link-springer-com.ez11.periodicos.capes.gov.br/content/pdf/10.1007/s43440-022-00381-0.pdf>. Acesso em: 09 jul. 2022.

JAIN, Jaspreet *et al.* Antiviral activity of ethanolic extract of Nilavembu Kudineer against dengue and chikungunya virus through in vitro evaluation. **Journal Of Ayurveda And Integrative Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 329-335, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaim.2018.05.006>. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez11.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0975947618300731?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2022.

JAIN, Jaspreet *et al.* In Vivo Evaluation of Withania somnifera–Based Indian Traditional Formulation (Amukkara Choornam), Against Chikungunya Virus–Induced Morbidity and Arthralgia. **Journal Of Evidence-Based Integrative Medicine**, [S.L.], v. 23, p. 215658721875766, 1 jan. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2156587218757661>. Disponível em: <https://journals-sagepub-com.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/2156587218757661>. Acesso em: 13 jul. 2022.

HONÓRIO, Nildimar Alves *et al.* Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 906-908, maio 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311xpe020515>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/yVbwrgkxmx7sm7Ckj364G8N/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 maio 2022.

KAUR, Ramanjit *et al.* Glycan-dependent chikungunya viral infection divulged by antiviral activity of NAG specific chi-like lectin. **Virology**, S.L., v. 526, p. 91-98, jan. 2019. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez11.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0042682218303155?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2022.

KELVIN, Alyson Ann *et al.* Outbreak of Chikungunya in the Republic of Congo and the global picture. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, [S.L.], v. 5, n. 06, p. 441-444, 2 jul. 2011. Journal of Infection in Developing Countries. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.2171>. Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/21727642/562>. Acesso em: 28 maio 2022.

LIMA, Raquel Curtinhas de *et al.* ATIVIDADE ANTIVIRAL DE EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE UNCARIA TOMENTOSA EM MODELOS DE INFECÇÃO IN VITRO PELO VIRUS CHIKUNGUNYA. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, p. 102266, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102266>. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez11.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1413867021007352?via%3Dihub>. Acesso em: 11 jul. 2022.

MARQUES, Claudia Diniz Lopes *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 – Diagnosis and special situations. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, [S.L.], v. 57, p. 421-437, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.05.006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/8w8g4dCBcTYg5zR4TGvRWhD/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 29 maio 2022.

MARQUES, Claudia Diniz Lopes *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 – Treatment. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, [S.L.], v. 57, p. 438-451, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.06.004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/HXDFz7knsbSW3ZkF5V43XWr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 maio 2022.

MOHAMAT, Syuhadaratul Aini *et al.* Anti-viral Activities of Oroxylum indicum Extracts on Chikungunya Virus Infection. **Indian Journal Of Microbiology**, [S.L.], v. 58, n. 1, p. 68-75, 28 nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12088-017-0695-8>. Disponível em: <https://link-springer-com.ez11.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s12088-017-0695-8#citeas>. Acesso em: 15 jul. 2022.

MURALI, Krishnan Saravana *et al.* Anti—chikungunya activity of luteolin and apigenin rich fraction from Cynodon dactylon. **Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 352-358, maio 2015. Medknow. [http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645\(14\)60343-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645(14)60343-6). Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez11.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1995764514603436?via%3Dihub>. Acesso em: 13 jul. 2022.

OLIVON, Florent *et al.* Antiviral Activity of Flexibilane and Tiglane Diterpenoids from *Stillingia lineata*. **Journal Of Natural Products**, [S.L.], v. 78, n. 5, p. 1119-1128, 6 maio 2015. American Chemical Society (ACS).

<http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00116>. Disponível em:

<https://pubs-acsc.org.ez11.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1021/acs.jnatprod.5b00116>.

Acesso em: 13 jul. 2022.

Organización Panamericana de la Salud (org.). **Boletín Anual Arbovirus 2022**.

Disponível em:

<https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/boletin-anual-arbovirus-2022.html>. Acesso em: 28 maio 2022.

PANDA, Sujogya Kumar *et al.* Antiviral and Cytotoxic Activity of Different Plant Parts of Banana (*Musa spp.*). **Viruses**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 549, 15 maio 2020.

MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v12050549>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291111/>. Acesso em: 10 jul. 2022.

PATIL, Poonam *et al.* In vitro and in vivo studies reveal α -Mangostin, a xanthonoid from *Garcinia mangostana*, as a promising natural antiviral compound against chikungunya virus. **Virology Journal**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-12, 28 fev. 2021.

Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12985-021-01517-z>. Disponível em:

<https://virologyj-biomedcentral-com.ez11.periodicos.capes.gov.br/articles/10.1186/s12985-021-01517-z#Abs1>. Acesso em: 10 jul. 2022.

PATRÍCIO, Karina Pavão *et al.* O uso de plantas medicinais na atenção primária à saúde: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 677-686, fev. 2022. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232022272.46312020>. Disponível em:

<https://www.scielo.org/pdf/csc/2022.v27n2/677-686/pt>. Acesso em: 01 jun. 2022.

REMY, Simon; SOLIS, Deyvis; SILLAND, Pierre; NEYTS, Johan; ROUSSI, Fanny; TOUBOUL, David; LITAUDON, Marc. Isolation of phenanthrenes and identification of phorbol ester derivatives as potential anti-CHIKV agents using FBMN and NAP from *Sagotia racemosa*. **Phytochemistry**, [S.L.], v. 167, p. 112101, nov. 2019.

Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112101>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942219304327?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2022.

RETTA, Daiana *et al.* Marcela, a promising medicinal and aromatic plant from Latin America: a review. **Industrial Crops And Products**, [S.L.], v. 38, p. 27-38, jul. 2012.

Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.01.006>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669012000398>. Acesso em: 02 jun. 2022.

RIBEIRO, D.A *et al.* Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 912-930, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO).

http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/13_059. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbpm/a/k8cDGCLh3WTwtBtYjttCSfs/abstract/?lang=pt>.
Acesso em: 02 jun. 2022.

RICARDO, L.M. *et al.* Plantas medicinais da Bacia do Rio das Velhas: avaliação das condições para produção e uso em saúde pública. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 398-406, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/13_004. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbpm/a/vSKq5kHrp3zBfch6DnzKDBG/?format=pdf&lang=pt>.
Acesso em: 01 jun. 2022.

ROBINSON, Marion C.. AN EPIDEMIC OF VIRUS DISEASE IN SOUTHERN PROVINCE, TANGANYIKA TERRITORY, IN 1952-53. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene.**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 28-32, jan. 1995. Disponível em:

https://zanzare.ipla.org/images/Pdf/2019/article_robinson_1952_chikv_tanzania.pdf
f. Acesso em: 29 maio 2022.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 5-6, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/>. Acesso em: 28 nov. 2022.

SANGEETHA, K. *et al.* S. Rajarajan. **International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 692-697, 1 fev. 2015. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.

[http://dx.doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.6\(2\).692-97](http://dx.doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.6(2).692-97). Disponível em:
<https://ijpsr.com/wp-content/uploads/2015/01/23-Vol.-6-Issue-2-Feb-2015-IJPSR-RA-4470-Paper-23.pdf>. Acesso em: 09 jul. 2022.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S.. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 127, n. 3, p. 737-749, 1 mar. 2017. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci84417>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330729/pdf/jci-127-84417.pdf>.
Acesso em: 01 jun. 2022.

SIMON, F. *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. **Médecine Et Maladies Infectieuses**, [S.L.], v. 45, n. 7, p.243-263, jul. 2015. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.05.007>. Disponível em:
https://www.researchgate.net/profile/Emilie-Javelle/publication/279313162_French_guidelines_for_the_management_of_chikungunya_acute_and_persistent_presentations_November_2014/links/55a3bf9f08aed99da24d0078/French-guidelines-for-the-management-of-chikungunya-acute-and-persistent-presentations-November-2014.pdf. Acesso em: 02 maio 2022.

SOUSA, Francisca C. F. *et al.* Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 642-654, dez. 2008. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2008000400023>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbfar/a/g9BJ47xJRb7S596bKGDkDWK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 30 maio 2022.

SOUZA, Marcela Tavares de *et al.* Integrative review: what is it? how to do it?.

Einstein (São Paulo), [S.L.], v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 01 jun. 2022

TECHER, S. *et al.* Tonantzitlolones from *Stillingia lineata* ssp. *lineata* as potential inhibitors of chikungunya virus. **Phytochemistry Letters**, [S.L.], v. 12, p. 313-319, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytol.2015.04.023>. Disponível em:
<https://www-sciencedirect.ez11.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1874390015000920?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jul. 2022.

THIBERVILLE, Simon-Djamel *et al.* Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Research**, [S.L.], v. 99, n. 3, p. 345-370, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354213001666>. Acesso em: 28 maio 2022.

VEIGA JUNIOR, Valdir F. *et al.* Plantas medicinais: cura segura?. **Química Nova**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 519-528, jun. 2005. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422005000300026>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/CHhqMPvgfDyKcv9XD3HSBsc/?lang=pt>. Acesso em: 27 nov. 2022.

WINTACHAI, Phitchayapak *et al.* Activity of andrographolide against chikungunya virus infection. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 14179, 18 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep14179>. Disponível em:
<https://www-nature.ez11.periodicos.capes.gov.br/articles/srep14179#citeas>. Acesso em: 12 jul. 2022.

Zaid, Ali *et al.* Review: chikungunya arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 484-495, 23 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40403>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40403>. Acesso em: 20 abr. 2022.