



## **UMA REVISÃO DA ATIVIDADE ANTIVIRAL DO NIM INDIANO E SEU POTENCIAL FRENTE AO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2)**

*A review of the antiviral activity of the Indian Nim and its  
potential in front of the new coronavirus (Sars-CoV-2)*

*Irineu Ferreira da Silva Neto\*, Isadora Ellen Feitoza Ricardino, Ítalo Taveira dos Santos,  
Eduardo Vidal Medeiros de Lima, Maria Nathalya Costa Souza,  
Ana Emília Formiga Marques, Monalisa Ribeiro Silva*

*Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – CE, Brasil*

*\*Corresponding author. E-mail address: yrineuferreira@gmail.com*

### **RESUMO**

Ainda não existem fármacos que sejam totalmente seguros e comprovadamente tenham atividade frente ao novo coronavírus (SARS-CoV-2), e esse fato fez com que terapias alternativas ou complementares fossem estudadas com a finalidade de se encontrar um agente antiviral eficaz. Dessa forma, objetivou-se fazer um levantamento na literatura da atividade antiviral do Nim Indiano (*Azadirachta indica* A. Juss.) e expor seu possível potencial frente ao SARS-CoV-2. Trata-se de uma revisão de literatura, utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e BVS, por meio dos descritores: COVID-19, Antivirais “*Antiviral agents*”, Plantas medicinais “*Medicinal plants*” e *Azadirachta indica*. Utilizaram-se estudos no idioma inglês ou português que apresentavam pelo menos um dos descritores, sendo publicados entre janeiro de 2010 e julho de 2020. O Nim Indiano consegue exercer sua ação antiviral por meio da inibição da replicação viral, protease, entrada do vírus nas células alvo e fusão viral. Estudos *in silico* demonstraram que compostos derivados de Nim Indiano apresentaram ligação e interações estáveis com regiões cruciais para a montagem do SARS-CoV-2. Os compostos naturais podem agregar valor ao desenvolvimento de terapêuticas específicas contra o SARS-CoV-2, uma vez que mostraram resultados superiores ao padrão dos medicamentos Lopinavir/Ritonavir e



Remdesivir. Assim, surge a necessidade de avaliar seu potencial *in vitro* e, posteriormente, *in vivo*, a fim de utilizar esse recurso natural de maneira segura e eficaz.

**Palavras-chave:** *Azadirachta indica*. COVID-19. Plantas medicinais.

## ABSTRACT

There are still no drugs that are completely safe and activity has been shown to occur against the new coronavirus (SARS-CoV-2), and this fact has led to alternative or complementary therapies studied with a qualified to find an effective antiviral agent. Thus, the objective was to make a survey in the literature of the antiviral activity of Indian Neem (*Azadirachta indica* A. Juss.) And expose its possible potential against SARS-CoV-2. This is a literature review, using the databases PubMed, SciELO and BVS, through the descriptors: COVID-19, Antiviral "Antiviral agents", Medicinal plants "Medicinal plants" and *Azadirachta indica*. Studies in English or Portuguese that used at least one of the descriptors were used, being published between 2010 and July 2020. Indian Neem is able to exert its antiviral action by inhibiting viral replication, protease, virus entry into cells target and viral fusion. Studies *in silico* have shown that compounds derived from Indian Neem, binding and stable interactions with regions crucial for the assembly of SARS-CoV-2. The natural compounds can add value to the development of specific therapies against SARS-CoV-2, since they determine results superior to the drug standard Lopinavir / Ritonavir and Remdesivir. Thus, there is a need to evaluate its potential *in vitro* and, later, *in vivo* in order to use this natural resource in a safe and effective way.

**Keywords:** *Azadirachta indica*. COVID-19. Medicinal plants.

## INTRODUÇÃO

Ao final de 2019, vários casos de pneumonia de origem desconhecida surgiram em Wuhan, China, o que rapidamente gerou preocupação tanto da população, quanto da comunidade científica, devido à sua rápida transmissão e alto grau de mortalidade nos grupos de risco. Mas, foi apenas em janeiro de 2020 que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto como uma emergência de saúde pública de interesse internacional, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), o qual desencadeia uma patologia conhecida como COVID-19 (GE *et al.*, 2020).



A transmissão da COVID-19 ocorre através de gotículas, mãos ou superfícies contaminadas, com tempos de incubação do vírus entre 2-14 dias. É possível evidenciar que dentre as principais medidas para o controle da propagação da infecção, destacam-se o diagnóstico precoce, isolamento social rígido e os tratamentos de suporte que são essenciais para curar os pacientes (ZHAI *et al.*, 2020). O isolamento social de pacientes levou a administração de uma variedade de tratamentos em busca daquele que se apresentasse mais eficiente e eficaz contra o SARS-CoV-2. Atualmente, não existem fármacos antivirais ou vacinas que sejam específicos para o novo coronavírus para utilização como terapia potencial em seres humanos (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Diante disso, muitos estudos clínicos estão utilizando o mecanismo do reaproveitamento de fármacos já existentes, visto a rápida necessidade de se encontrar um modelo terapêutico eficiente (JEAN; LEE; HSUEH, 2020). Esse fato abre portas para a utilização de terapias alternativas e/ou complementares que incluem alimentos, nutracêuticos e, em destaque, plantas medicinais, pois a partir da fitoterapia podem-se desenvolver formas de tratamento menos agressivas e que se encontra em grande escala no nosso meio, além de ser uma prática utilizada desde os primórdios da humanidade (SILVA *et al.*, 2020).

O Nim Indiano (*Azadirachta indica* A. Juss.) é uma planta medicinal conhecida por suas propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas, antitumorais, entre outras. Segundo Sarkar *et al.*, (2020), nota-se também a potente atividade antiviral que o Nim Indiano possui por diversos mecanismos, seja desregulando a expressão de proteínas virais *in vitro*, inibindo a ligação entre o vírus e o hospedeiro, fusão célula-célula, a disseminação viral, replicação viral ou regulando negativamente os transcritos dos genes N e S virais, assim como a síntese viral da proteína N.

Dessa forma, tendo em vista a problemática acerca da pandemia da COVID-19, e a busca incessante por agentes antivirais eficientes, esse estudo tem como objetivo fazer um levantamento na literatura da atividade antiviral do Nim Indiano e expor seu possível potencial frente ao SARS-CoV-2.



## METODOLOGIA

Na presente revisão de literatura integrativa foi utilizada de uma busca por pesquisas científicas nas seguintes bases de dados: PubMed (*National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde). Foram utilizados os seguintes descritores: COVID-19, Antivirais "*Antiviral agents*", Plantas medicinais "*Medicinal plants*", combinados pelo operador booleano "AND".

Dentre os critérios de inclusão foram utilizados estudos disponíveis na íntegra, nos idiomas selecionados Inglês e Português, que apresentavam pelo menos um dos descritores citados anteriormente. A fim de consolidar os dados, houve a necessidade de limitar o período de publicações acerca do assunto, que ficou entre janeiro de 2010 e julho de 2020. Foram utilizados dados encontrados na literatura mundial, observando que a literatura brasileira se manteve limitada sobre a temática em questão; assim, as produções científicas do idioma Inglês mostraram-se de grande importância para a produção dessa pesquisa. Estudos que não estavam dentro do período delimitado ou das linguagens selecionadas, estavam incompletos ou não eram publicações que tinham relevância para esse estudo, foram excluídos.

No processo de seleção, identificaram-se 3.373 estudos nas bases de dados eletrônicas, para isso, foram utilizadas a combinação de alguns dos descritores, como pode ser visualizado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Estudos encontrados nas bases de dados.

Base de dados	COVID-19 "AND" Plantas medicinais	COVID-19 "AND" <i>Medicinal plants</i>	COVID-19 "AND" <i>Azadirachta indica</i>	Antiviral "AND" <i>Azadirachta indica</i>	<i>Azadirachta indica</i>
PubMed	0	23	1	18	1413
SciELO	1	1	0	2	262
BVS	50	52	0	33	1517
Total	51	76	1	53	3192

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.



Dois avaliadores independentes aplicaram os critérios de inclusão e exclusão a partir dos títulos e resumos dos estudos. Caso houvesse divergências, um terceiro avaliador daria o consenso final. Foram pré-selecionados 47 estudos para serem lidos na íntegra, o que levou a exclusão de 35 trabalhos e escolha de 12 para a síntese deste estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Nim Indiano (*Azadirachta indica* A. Juss.)

Também conhecida como Margosa, o Nim indiano (*Azadirachta indica* A. Juss.) é uma planta de origem asiática, especificamente nativa da Índia, pertencente à família Meliaceae. No Quadro 1 pode-se visualizar a nomenclatura botânica atribuída ao Nim Indiano. Esta possui um vasto potencial farmacológico e é utilizada em diversas pesquisas mundo afora por apresentar propriedades medicinais e terapêuticas com diversas aplicações na medicina, cosmetologia e veterinária. Seus fitoquímicos são encontrados em vários órgãos da planta, como: sementes, folhas, cascas, flores e raízes. No Brasil, o Nim Indiano foi introduzido em meados de 1984, e se faz presente até os dias atuais nas mais variadas regiões (DA SILVA NETO *et al.*, 2020).

**Quadro 1.** Classificação botânica do Nim Indiano.

Ordem	Subordem	Família	Subfamília	Espécie	Latim
Rutales	Rutinae	Meliaceae	Milioideae	Indica	<i>Azadirachta indica</i>

Fonte: RAHMANI *et al.*, 2018.

A *Azadirachta indica* A. Juss. possui grande adaptação e rapidez de crescimento, além de apresentar boas características de desenvolvimento no meio urbano. Esta espécie é considerada exótica invasora, pois compete com outras plantas através de



substâncias alelopáticas. Além disso, em ambientes abertos, consegue alterar o regime hídrico e também a estrutura da comunidade, desencadeando perda da biodiversidade (EDSON-CHAVES *et al.*, 2019). O Nim indiano, apesar dos riscos de bioinvasão, se tornou extremamente comum na arborização urbana (RUFINO; SILVINO; MORO, 2019).

Mesmo o Nim Indiano sendo considerada uma espécie exótica invasora e ser proibido em algumas cidades, sua composição é rica em substâncias com aplicabilidade terapêutica, como pode ser visto pela presença dos fitoquímicos alcaloides, taninos, flavonoides, cumarinas e outros, sendo que todos estes possuem atividades biológicas (DA SILVA NETO *et al.*, 2020).

### **Metabólitos secundários presentes no Nim Indiano**

Alguns estudos já realizaram a triagem fitoquímica da espécie *Azadirachta indica* A. Juss. (DA SILVA NETO *et al.*, 2020; DASH; DIXIT; SAHOO, 2017; CRISTO *et al.*, 2016) e expõem os diversos constituintes presente nos seus extratos, como pode ser visualizado no Quadro 2. Ainda se relata, através da avaliação bioquímica, teores de clorofila, carboidrato e conteúdo de prolina (DASH; DIXIT; SAHOO, 2017).

#### **Quadro 2.** Metabólitos secundários presentes no extrato do Nim Indiano.

<b>Metabólito secundário</b>	<b>Metodologia utilizada</b>
Alcalóides	Reagente Dragendorff, Mayer e Bertrand
Saponinas	Índice de espuma persistente
Taninos	Reações com gelatina e com sais de ferro
Glicosídeos	Teste de Killer-Killiani
Flavonoides	Reação de Pew, Cianidina e hidróxidos alcalinos
Cumarinas	Hidrólise de cumarinas

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2020.

A popularidade de produtos naturais ou de seus derivados na cura e prevenção de doenças está aumentando em todo o mundo. O Nim e seus metabólitos secundários têm



implicações terapêuticas e têm sido tradicionalmente usados em todo o mundo, especialmente no subcontinente indiano, desde os tempos antigos. Estudos clínicos confirmaram que o Nim desempenha papel fundamental na prevenção de várias doenças (ALZOHAIKY, 2016). Compostos naturais, assim como produtos vegetais, constituem um recurso rico para a descoberta de novos medicamentos e através dos estudos químicos e farmacológicos pode-se usufruir dos benefícios para tratar diversas patologias (FERNANDES *et al.*, 2019).

Existe grande interesse da ciência na descoberta de novos princípios ativos vegetais, a partir de plantas medicinais, uma vez que a utilização da fitoterapia se mostra cada vez mais frequente, devido a sua eficácia e reduzidos efeitos adversos (SOUZA, 2018). A maioria dos fármacos que estão no mercado e em uso clínico são de origem natural, biotecnológica ou foram sintetizados quimicamente tendo como protótipo um produto de origem natural, mostrando a importância do estudo de compostos bioativos oriundos da natureza, os quais podem tanto ser utilizados como protótipos, quanto para a produção de análogos mais promissores para o mercado (MIKOVSKI *et al.*, 2019).

A partir da análise fitoquímica realizada com o Nim Indiano, foi possível isolar alguns constituintes presentes em sua composição (BORKOTOKY; BANERJEE, 2020; ALZOHAIKY, 2016; AHMAD *et al.*, 2016; ASHFAQ; JALIL; UL QAMAR, 2016; DWIVEDI *et al.*, 2020) e os principais compostos já isolados encontrados na literatura podem ser vistos no Quadro 3.

No caso do Nim Indiano, existem vários constituintes já identificados, por exemplo, a Azadiractina é um agente antialimentar, já as Geduninas e outros compostos da sua composição apresenta atividade inseticida. Cada fitoquímico ali presente possui propriedades biológicas variadas, o que expõe a necessidade de se estudar especificamente cada composto, tanto para conhecer suas propriedades medicinais, quanto toxicológicas (BRASIL, 2013). Elucidar novas substâncias é de suma importância para a saúde populacional, uma vez que a diversidade natural é rica, sendo um campo promissor para descoberta de moléculas com atividade biológica, principalmente para utilização no controle de microrganismos (GALEANE, 2015).



**Quadro 3.** Principais fitoquímicos isolados do Nim Indiano.

Azadirachtina
7-desacetil-7-benzoilazadiradiona
17-hidroxi-azadiradiona
7-desacetil-7-benzoilgedunina
Nimbina
Nimbiol
flavonoides polifenólicos
Nimbaneno
6-desacetilnimbineno
Nimbandiol
Nimbolida
Ácido ascórbico
n-hexacosanol e aminoácido
Quercetina e -sitosterol
Gedunina
Hiperósido
3-desacetil-3-cinamoil-azadirachtina
Desacetilnimbina
Desacetilsalanina

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2020.

**Propriedades farmacológicas que podem ser atribuídas ao Nim Indiano**

Por meio dos metabólitos secundários encontrados nos estudos experimentais do Nim Indiano, pode-se implicar algumas ações farmacológicas a essa espécie, como pode ser visto no Quadro 4.

A partir da análise do Quadro 4, pode-se visualizar as variadas propriedades que podem ser atribuídas ao Nim Indiano, sendo as mais frequentes as atividades anti-inflamatórias, antitumorais e antivirais. Diferentes partes do Nim Indiano são usadas para tratar pirexia, dor de cabeça, úlcera, distúrbios respiratórios, alguns tipos de câncer, diabetes, hanseníase, malária, dengue, catapora e complicações dérmicas. A árvore é popular por seus atributos farmacológicos, como propriedades hipolipidêmicas, antifertilidade, microbicida, antidiabética, anti-inflamatória, hepatoprotetora,





antipirética, hipoglicêmica, inseticida, nematicida, antiulcerante, antioxidante, neuroprotetora, cardioprotetora e antileishmaniose, sendo uma espécie rica em vários fitoquímicos para produtos farmacêuticos (SALEEM *et al.*, 2018).

**Quadro 4.** Atividades farmacológicas que podem ser atribuídas ao Nim Indiano.

<b>Metabólito secundário</b>	<b>Atividade biológica</b>	<b>Autor / ano</b>
Flavonoides	Antiviral Antioxidante Anti-inflamatória Antitumoral Ação estrogênica	SIMÕES <i>et al.</i> , 2016
Taninos	Antiviral Bactericida Fungicida Antimutagênica Citotóxica	SIMÕES <i>et al.</i> , 2016
Alcaloides	Citotóxico Antifúngica Antibacteriana Antitumoral Antiparasitário	SIMÕES <i>et al.</i> , 2016
Cumarinas	Antitumoral Anticoagulante Anti-inflamatória Antioxidante Analgésico	URQUHART <i>et al.</i> , 2018
Glicosídeos	Antiviral Anti-inflamatória Antibiótica Imunológica Anticoagulante	CAIANA, 2018
Saponinas	Anti-inflamatória Antimicrobiana Antiviral Antitumoral Hemolítica	FERNANDES <i>et al.</i> , 2019

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2020.



### **Atividade antiviral do Nim Indiano**

Já foi possível relatar que Nim Indiano tem potencial antiviral contra o vírus do herpes bovino tipo 1, poliovírus tipo 1, vírus da peste, vírus da dengue tipo 2, vírus da doença de newcastle, vírus da doença bursal infecciosa, vírus da gripe aviária e vírus da gripe aviária do grupo B. Essa planta medicinal é amplamente utilizada como medicamento ayurvédico no tratamento de febre, tosse, asma e diarreia, que também são relatados como sintomas clínicos comuns da COVID-19. Existem relatos também da sua utilização para melhorar a resposta imune humoral e mediada por células durante a infecção viral. Os potenciais terapêuticos antivirais multidimensionais de Nim reforçam a hipótese de sua provável aplicação no controle do SARS-CoV-2, juntamente com as práticas medicinais modernas. Porém, é necessário uma série de dados experimentais e pesquisas translacionais para estabelecer a comprovação científica (ROY; BHATTACHARYYA, 2020).

Foi feito um levantamento na literatura acerca do potencial antiviral do Nim Indiano e elaborou-se o Quadro 5, onde se encontram os vírus utilizados nos estudos e os resultados encontrados nos experimentos, bem como as referências.

**Quadro 5.** Achados na literatura da atividade antiviral do Nim Indiano.

<b>Autor/ano</b>	<b>Vírus utilizado no estudo</b>	<b>Principais resultados</b>
FACCIN-GALHARDI <i>et al.</i> , 2012	Poliovírus tipo 1 (PV-1)	Os polissacarídeos obtidos de Azadirachta indica atuaram contra o PV-1 inibindo o estágio inicial da replicação viral, exibindo atividade antiviral significativa. É importante ressaltar que os polissacarídeos originais apresentaram melhor efeito virucida do que seus derivados sulfatados em todas as concentrações testadas.
ASHFAQ; JALIL;	Vírus da hepatite C (HCV)	Os resultados mostram que o composto 3-desacetil-3-cinamoil-azadirachtina possui boas propriedades de ligação com a protease NSV/3 <sup>a</sup>



UL QAMAR, 2016		do HCV. Pode-se concluir por meio desse estudo que a desacetil-3-cinamoil-azadirachtina pode servir como um inibidor potencial contra a protease NS3/4 <sup>a</sup> .
FACCIN-GALHARDI <i>et al.</i> , 2019	Vírus da Herpes Simples do tipo 1 (HSV-1)	Os polissacarídeos isolados do Nim exibiram atividade antiviral quando utilizados simultaneamente ao HSV-1, com 50% de índice inibidor de concentração/seletividade. O efeito antiviral é provavelmente devido à interferência dos polissacarídeos nos estágios iniciais da replicação do HSV-1, incluindo a adsorção.
DWIVEDI <i>et al.</i> , 2020	Vírus da dengue	O ensaio antiviral mostrou inibição dependente da dose da infecciosidade do vírus da dengue pelos compostos selecionados, enquanto a inibição viral máxima de 77,7% e 66,2% foi registrada para 100 µM de caempferol 3-O-β-rutinosídeo e epicatequina 1000 µM, respectivamente, sem toxicidade celular significativa. Esses resultados sugeriram o potencial dos bioflavonóides de <i>Azadirachta indica</i> no desenvolvimento de medicamento eficaz contra a infecção por dengue.
AHMAD <i>et al.</i> , 2016	Vírus Influenza	O composto Hiperósido do extrato de folhas de Nim apresentaram melhores interações com resíduos conservados de nucleoproteínas. Portanto, esse composto foi identificado por seu potencial contra cepas de influenza para serem utilizados como um medicamento universal.
TIWARI <i>et al.</i> , 2010	Vírus herpes simplex tipo 1 (HSV - 1)	O extrato da casca de Nim (NBE) bloqueou significativamente a entrada do HSV - 1 nas células em concentrações variando de 50 a 100 µg/mL. A atividade bloqueadora da NBE foi observada quando o extrato foi pré-incubado com o vírus, mas não com as células-alvo, sugerindo uma propriedade direta antiHSV-1 da casca do Nim. Além disso, os viriões tratados com NBE falharam ao ligar as células que implicam um papel de NBE como bloqueador de etapas de ligação. As células tratadas com NBE também inibiram a fusão célula-célula mediada por glicoproteína HSV-1 e a formação de poliquariócitos, sugerindo um papel adicional da NBE na etapa de fusão viral.



YERIMA <i>et al.</i> , 2012	Vírus da Herpes Simples do tipo 1 (HSV-1)	Os resultados mostraram que o extrato da casca de Nim (NBE) bloqueou significativamente a entrada do HSV-1 nas células em concentrações que variam de 50 a 100 µg/mL.
YOUNUS <i>et al.</i> , 2016	Vírus da febre aftosa	As concentrações que resultaram na sobrevivência celular percentagens superiores a 50% são consideradas concentrações antivirais eficazes. <i>Azadirachta indica</i> mostrou atividade antiviral significativa na faixa de 1-50 µg/mL e 12-100 µg/mL, respectivamente.
JADHAV <i>et al.</i> , 2012	Vírus herpes simplex 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2)	A triagem primária de 24 extratos de sete plantas foi realizada pelo ensaio de inibição do efeito citopático (CPE), seguido pelo ensaio de resposta à dose, antiviral e citotoxicidade, realizado em oito concentrações de 3,125 a 400 µg/mL, sendo que o pó de folhas de <i>Azadirachta indica</i> (AZLP) demonstraram atividade favorável na triagem primária.

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2020.

Identifica-se que nos anos de 2010, 2019 e 2020 apenas um estudo avaliou o potencial antiviral do Nim, enquanto nos anos de 2012 e 2016 foram publicados três estudos visando tal avaliação. A maioria dos estudos antivirais realizados com o Nim, encontrados na literatura, testaram sua efetividade frente o Vírus da Herpes Simples do tipo 1 (HSV-1), nos quais tiveram êxito.

Alguns autores mencionados no Quadro 5 realizaram a avaliação da atividade antiviral do Nim através de extratos, como no estudo de Tiwari *et al.*, (2010), Yerima *et al.*, (2012), Younus *et al.*, (2016), Jadhav *et al.*, (2012), os quais tiveram êxito em seus testes. Já Faccin-Galhardi *et al.*, (2012) e Faccin-Galhardi *et al.*, (2019) utilizaram em seus experimentos polissacarídeos isolados do Nim, enquanto outros autores, Dwivedi *et al.*, (2020), Ashfaq, Jalil e Ul Qamar (2016) e Ahmad *et al.*, (2016) puderam isolar os fitoquímicos presentes no extrato e, posteriormente, testar a capacidade antiviral. A maior parte dos fitoquímicos isolados atuam sobre a protease viral, como pode ser



visualizado no Quadro 6, onde identifica-se o alvo molecular, os compostos isolados e suas respectivas referências.

**Quadro 6.** Alvos moleculares dos fitoquímicos isolados do Nim Indiano.

Alvo antiviral	Fitoquímico do Nim Indiano	Autor/ano
Protease viral	Nimbina, Desacetilnimbina Desacetilsalanina	DWIVEDI <i>et al.</i> , 2020
Protease viral	3-desacetil-3-cinamoil- azadirachtina	ASHFAQ; JALIL; UL QAMAR, 2016
Núcleoproteína	Hiperósido	AHMAD <i>et al.</i> , 2016

**Fonte:** Dados da pesquisa, 2020.

As proteases virais são necessárias para o processamento de poliproteínas, que são traduzidas, e observa-se que inibir a atividade da enzima principal protease é uma medida eficaz para impedir a replicação viral. No caso do novo coronavírus, já verificou-se que duas proteases (proteínas não estruturais traduzidas), isto é, uma protease do tipo papaína (Plpro) e as proteases do tipo 3-C (M-pro) são um dos alvos de drogas mais bem caracterizados entre o novo coronavírus (MAURYA *et al.*, 2020).

### **Novo coronavírus (SARS-CoV-2)**

O Coronavírus (CoV) é encontrado globalmente em humanos e em muitas espécies animais diferentes. Eles são classificados na Família: Coronaviridae; subfamília: Orthocoronaviridae; Ordem: Nidovirales, Subordem: Cornidovirineae. CoV pode ser agrupado em 4 gêneros, incluindo  $\alpha$ - /  $\beta$ - /  $\gamma$ - /  $\delta$ -CoV e  $\alpha$  e  $\beta$ -CoV podem infectar mamíferos, enquanto  $\gamma$ - e  $\delta$ -CoV infectam principalmente aves. São vírus envelopados com uma membrana lipídica derivada da célula hospedeira, na qual as proteínas da superfície viral estão incorporadas. As proteínas que se projetam da membrana viral,



especialmente a proteína spike (S), dão a esses patógenos sua aparência semelhante ao halo sob o microscópio eletrônico, o que levou ao nome de corona (latim: guirlanda, coroa) (LUDWING; ZARBOCK, 2020).

As principais proteínas estruturais do SARS-CoV-2 incluem as proteínas spike (S), membrana (M) e envelope (E) e capsídeo nucleico (N). O coronavírus inicia a fusão celular através da ligação da proteína S ao receptor na superfície da célula hospedeira. O nucleocapsídeo viral é entregue dentro para replicação subsequente, e proteína S compreende duas unidades, S1 e S2. O domínio de ligação ao receptor (RBD) dentro de S1 interage diretamente com os receptores do hospedeiro, sendo que a análise estrutural e funcional da SARS-CoV-2 mostra que a proteína S se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nas células epiteliais alveolares humanas, sugerindo que o SARS-CoV-2 usa o mesmo receptor, ACE2, que o SARS-CoV. No entanto, a proteína S se liga à ACE2 com maior afinidade que o SARS-CoV S, o que pode levar à grande transmissão de SARS-CoV-2 de humano para humano (ZHOU; ZHAO, 2020).

### **Potencial antiviral do Nim Indiano frente ao novo coronavírus**

Já foi possível identificar alguns possíveis inibidores das proteínas da membrana (M) e Envelope (E) do SARS-CoV-2 usando *docking* molecular, simulação MD e cálculos de energia livre de ligação. Os compostos, derivados de Nim Indiano, apresentaram ligação e interações estáveis com regiões cruciais de E e M necessárias para a montagem; e foram previstos ter boas propriedades farmacocinéticas. Um dos constituintes, o nimbolin A mostrou a energia livre de ligação mais forte com as proteínas E e M. Outros compostos: Nimocina e Cicloartanóis (24-Metilenocicloartanol e 24-Metilenocicloartan-3-ona) também eram ligantes comuns, ligando-se fortemente a ambas as proteínas. Além disso, já foi demonstrado um efeito melhorador do extrato de Nim na propagação e fisiopatologia de outro membro da família dos coronavírus, reforçando o potencial desses compostos como possíveis opções terapêuticas. A validação e otimização experimentais



desses compostos naturais podem agregar valor ao desenvolvimento de terapêuticas específicas contra o SARS-CoV-2 (BORKOTOKY; BANERJEE, 2020).

Usando ferramentas de acoplamento molecular, a eficácia de ligação de compostos naturais de Tulsi e Nim foram testados contra três alvos principais de SARS-CoV-2, isto é, 1) glicoproteína de superfície (6VSB) responsável pela ligação viral, 2) RNA polimerase dependente de RNA (6M71) responsável por replicação viral e 3) protease principal (6Y84) responsável pela replicação viral. O metil eugenol, o ácido oleanólico e o ácido ursólico tiveram alta eficácia de ligação contra a superfície glicoproteína de pico e RNA polimerase de SARS-CoV-2. Epoxi-azadiradiona, gedunina, metil eugenol, o ácido oleanólico e o ácido ursólico apresentaram alta eficácia de ligação contra a principal protease da SARS-CoV-2. A eficácia de ligação de compostos naturais de Tulsi e Nim foi superior à do padrão medicamentos Lopinavir/Ritonavir e Remdesivir, mostrando que esses compostos naturais têm alta eficácia de ligação contra SARS-CoV-2 alvos envolvidos na ligação e replicação viral, portanto, pode ser útil no gerenciamento de infecção causada por SARS-CoV-2 (KUMAR, 2020).

Identificaram-se lactonas esteróides de *Withaniasomnifera* e triterpenóides de *Azadirachta indica* com índice de encaixe variando de -13 kcal/mol até -6 kcal/mol para ocupar os fitoquímicos virtualmente selecionados com maior pontuação contra os vários alvos de SARS-CoV-2. É importante ressaltar que este trabalho propõe que uma mistura desses fitoquímicos possa atuar como medicamento antiviral profilático para controlar a disseminação do SARS-CoV-2 e também aumentar a imunidade natural como primeira linha de defesa contra um vírus tão mortal (PARIDA; PAUL; CHAKRAVORTY, 2020).

## **CONCLUSÃO**

A partir da análise dos dados, constatou-se que o Nim indiano contém potencial antiviral, evidenciando-se tanto através de seu extrato, quanto dos fitoquímicos isolados, dentre os mecanismos de ação antivirais, destaca-se a atuação sobre a protease viral.



Como alguns dos seus constituintes já foram elucidados, isso favoreceria a utilização destes em novos estudos em outras cepas, de maneira a otimizar os resultados.

Além disso, os estudos realizados *in silico* mostram efetividade contra o SARS-CoV-2, o que surge a necessidade avaliar seu potencial *in vitro* e, posteriormente, *in vivo*, a fim de utilizar esse recurso natural de maneira segura e eficaz, tendo em vista a busca incessante por um agente antiviral específico, o qual consiga reduzir o impacto negativo do novo coronavírus.

## REFERÊNCIAS

- AHMAD, Aftab *et al.* Designing and screening of universal drug from neem (*Azadirachta indica*) and standard drug chemicals against influenza virus nucleoprotein. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2016.
- AHMED, Shakeel *et al.* Green synthesis of silver nanoparticles using *Azadirachta indica* aqueous leaf extract. **Journal of radiation research and applied sciences**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2016.
- ALZOHAIRY, Mohammad A. Therapeutics role of *Azadirachta indica* (Neem) and their active constituents in diseases prevention and treatment. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, 2016. [Doi: 10.1155/2016/7382506](https://doi.org/10.1155/2016/7382506).
- ASHFAQ, Usman Ali; JALIL, Asma; UL QAMAR, Muhammad Tahir. Antiviral phytochemicals identification from *Azadirachta indica* leaves against HCV NS3 protease: an in silico approach. **Natural Product Research**, v. 30, n. 16, p. 1866-1869, 2016.
- BORKOTOKY, Subhomoi; BANERJEE, Manidipa. Uma previsão computacional de inibidores da proteína estrutural SARS-CoV-2 de *Azadirachta indica* (Neem). **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, n. recém aceito, p. 1-17, 2020.
- BRASIL, Roseane Barros. Aspectos botânicos, usos tradicionais e potencialidades de *Azadirachta indica* (NEEM). **Enciclopédia Biosfera**, v. 9, n. 17, p. 3252-3258, 2013.
- CAIANA, Rodrigo Ribeiro Alves. **Glicosídeo 2,3 - insaturado: síntese, caracterização estudo farmacológico e toxicológico *in vitro* e *in silico***. 2018. 51f. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2018.
- CRISTO, Jannyketchuly S. *et al.* HPLC profile and antibiotic-modifying activity of *Azadirachta indica* A. Juss, (Meliaceae). **Industrial crops and products**, v. 94, p. 903-908, 2016.





DASH, Sushree Priyanka; DIXIT, Sangita; SAHOO, Soubhagyalaxmi Phytochemical and biochemical characterizations from leaf extracts from *Azadirachta Indica*: an important medicinal plant. **Biochem Anal Biochem**, v. 6, n. 323, p. 2161-1009.1000323, 2017.

DA SILVA NETO, Irineu Ferreira *et al.* BIOPROSPECÇÃO FARMACOLÓGICA: AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO NIM INDIANO (*Azadirachta indica* A. Juss.). **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 2, 2020.

DWIVEDI, Vivek Dhar *et al.* Anti-dengue infectivity evaluation of bioflavonoid from *Azadirachta indica* by dengue virus serine protease inhibition. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1-14, 2020.

EDSON-CHAVES, B.; DANTAS, A. G. B.; LIMA, N. S.; PANTOJA, L. D. M.; MENDES, R. M. D. S. Avaliação qualiquantitativa da arborização da sede dos municípios de Beberibe e Cascavel, Ceará, Brasil. **Ciência Florestal**, v. 29, n. 1, p. 403-416, 2019.

FACCIN-GALHARDI, Ligia Carla *et al.* The in vitro antiviral property of *Azadirachta indica* polysaccharides for poliovirus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, n. 1, p. 86-90, 2012.

FACCIN-GALHARDI, Ligia Carla *et al.* Assessment of antiherpetic activity of nonsulfated and sulfated polysaccharides from *Azadirachta indica*. **International journal of biological macromolecules**, v. 137, p. 54-61, 2019.

FERNANDES, Barbara Ferreira *et al.* ESTUDO ETNOFARMACOLÓGICO DAS PLANTAS MEDICINAIS COM PRESENÇA DE SAPONINAS E SUA IMPORTÂNCIA MEDICINAL. **Revista da Saúde da AJES**, v. 5, n. 9, 2019.

GALEANE, Mariana Cristina. **Prospecção fitoquímica de ativos em extratos e frações originados de folhas de *Azadirachta indica* A. JUSS. visando atividade antimicrobiana.** 2015. 66 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2015.

GE, H.; WANG, X.; YUAN, X.; XIAO, G.; WANG, C.; DENG, T.; YUAN, Q.; XIAO, X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology**. v, 39, n. 6, p. 1011–1019, 2020. [Doi: 10.1007/s10096-020-03874-z](https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z).

JADHAV, Priyanka *et al.* Antiviral potential of selected Indian medicinal (ayurvedic) plants against herpes simplex virus 1 and 2. **North American journal of medical sciences**, v. 4, n. 12, p. 641, 2012.

JEAN, S. S.; LEE, P. I.; HSUEH, P. R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. **Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi**. v. 53 n. 3, p. 436–443, 2020. [Doi: 10.1016/j.imii.2020.03.034](https://doi.org/10.1016/j.imii.2020.03.034).



KUMAR, Arun. Molecular docking of natural compounds from tulsi (*Ocimum sanctum*) and neem (*Azadirachta indica*) against SARS-CoV-2 protein targets. **Research Square**, 2020. Doi: 10.21203/rs.3.rs-27151/v1. Disponível em: <https://bemsreports.org/article/120>. Acesso em: 27 de julho de 2020.

LUDWIG, S.; ZARBOCK, A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. **Anesthesia and analgesia**, v. 131, n. 1, p. 93–96, 2020.

MAURYA, Santosh K. *et al.* Virtual screening, ADME/T, and binding free energy analysis of anti-viral, anti-protease, and anti-infectious compounds against NSP10/NSP16 methyltransferase and main protease of SARS CoV-2. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, p. 1-8, 2020.

MIKOVSKI, Daniele *et al.* Química Medicinal E A Sua Importância No Desenvolvimento De Novos Fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 13, p. 29-43, 2019.

PARIDA, P.K.; PAUL, D.; CHAKRAVORTY, D. Nature to Nurture- Identifying Phytochemicals from Indian Medicinal Plants as Prophylactic Medicine by Rational Screening to Be Potent Against Multiple Drug Targets of SARS-CoV-2. **ChemRxiv**; 2020. Doi: 10.26434/chemrxiv.12355937.v1. Disponível em: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr166078>. Acesso em: 27 de julho de 2020.

RAHMANI, Arshad *et al.* Pharmacological and therapeutic potential of neem (*Azadirachta indica*). **Pharmacognosy Reviews**, v. 12, n. 24, 2018.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**. v. 109, p. 102433, 2020. Doi: [10.1016/j.jaut.2020.102433](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433).

ROY, Shuvrodeb; BHATTACHARYYA, Pradip. Possible role of traditional medicinal plant Neem (*Azadirachta indica*) for the management of COVID-19 infection. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. SPL1, p. 122-125, 2020.

RUFINO, M. R.; SILVINO, A. S.; MORO, M. F. Exóticas, exóticas, exóticas: reflexões sobre a monótona arborização de uma cidade brasileira. **Rodriguésia**, v. 70, 2019.

SALEEM, Sumaira *et al.* A comprehensive review of phytochemical profile, bioactives for pharmaceuticals, and pharmacological attributes of *Azadirachta indica*. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 7, p. 1241-1272, 2018.

SARKAR, L., PUTCHALA, R.K.; SAFIRIYU, A.A.E.; DAS SARMA, J. *Azadirachta indica* A. Juss ameliorates Mouse Hepatitis virus-induced neuroinflammatory demyelination by modulating cell-to-cell fusion in an experimental animal model of Multiple Sclerosis. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v.14, p.116, 2020. Doi: [10.3389/fncel.2020.00116](https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00116).



SILVA, F.G.C.; BORGES, A.L.T. F.; OLIVEIRA, J. V. L.; PRATA, A.P.N.; PORTO, I.C.C.M; ALMEIDA, C.A.C.; SOUSA, J.S.; FREITAS, J.D.; OLIVERIA-FILHO, A. D.; REIS, F.M.P.; OLIVEIRA, R. A. G.; SILVA, S.A.S.; NASCIMENTO, T.G. **Foods, nutraceuticals and medicinal plants used as complementary practice in facing up the coronavirus (covid-19) symptoms: a review**, 2020. Doi: [10.1590/SciELOPreprints.317](https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.317). Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/317>. Acesso em: 27 de julho de 2020.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora, 2016.

SOUZA, Maraísa Fernanda Bento. **Plantas medicinais com potencial terapêutico ansiolítico no Brasil: uma revisão integrativa**. 2018. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Ciências da Saúde, Sinop, 2018.

TIWARI, Vaibhav *et al.* In vitro antiviral activity of neem (*Azadirachta indica* L.) bark extract against herpes simplex virus type-1 infection. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 8, p. 1132-1140, 2010.

URQUHART, C.; CASAGRANDE, C.; DOS SANTOS FREITAS, L.; ZARZICKI, F.; DOS SANTOS ALVES, C. F.; SANTOS, R. C. V. ATIVIDADE ANTIBIOFILME DA CUMARINA FRENTE À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 10, n. 2, 2018.

YERIMA, M. B. *et al.* Effect of neem extracts (*Azadirachta indica*) on bacteria isolated from adult mouth. **Nigerian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 20, n. 1, p. 64-67, 2012.

YOUNUS, Ishrat *et al.* Evaluation of antiviral activity of plant extracts against foot and mouth disease virus in vitro. **Pak. J. Pharm. Sci**, v. 29, n. 4, p. 1263-1268, 2016.

ZHAI, Pan *et al.* The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. **Int J Antimicrob Agents**. v. 55, n. 5, p. 105-955, 2020. Doi: [10.1016/j.ijantimicag.2020.105955](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955).

ZHOU, Guangyu; ZHAO, Qi. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1718, 2020.

**Received:** 23 August 2020

**Accepted:** 04 September 2020

**Published:** 02 January 2021