

***Arctium lappa* L. (Asteraceae): uma terapêutica promissora contra a Covid-19**

Arctium lappa L. (Asteraceae): a promising therapy against Covid-19

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1242>

Repolês, Lorena Cotta^{1*}; Rodrigues, Bruna Soares de Souza Lima¹.

¹Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Escola de Medicina, Rua G, 205, Paraíso, CEP 35430-324. Ponte Nova, MG, Brasil.

*Correspondência: lorenarepoles@gmail.com.

Resumo

A etiologia da Covid-19 foi identificada pelos cientistas em janeiro de 2020, após ocorrência de casos de pneumonia, na China, em dezembro de 2019. Considerada um enigma para a medicina e um desafio mundial para a saúde pública, a doença apresenta alta velocidade de transmissão. As infecções podem cursar assintomáticas, ou com sintomatologia variável, podendo em casos graves, evoluir para o óbito. Na fase hospitalar, o remdesivir intravenoso e a dexametasona oral ou intravenosa apresentaram resultados positivos, porém não há evidências científicas acerca de um tratamento específico e validado na fase precoce. A bardana (*Arctium lappa* Linne) apresenta ações relacionadas à inibição da replicação viral, ação antioxidante, modulação de citocinas importantes como o TNF- α , IL-6, IL-1 β , e IL-10 e inibição da ativação da via NF- κ B; que poderiam favorecer uma resposta inflamatória equilibrada. Realizou-se revisão bibliográfica do tipo integrativa no banco de dados da plataforma PubMed[®] (Public/Publisher Medline) utilizando-se o descritor *Arctium lappa*, no período de 2005 a 2021. Resultou-se, em 29 artigos, os efeitos anti-inflamatórios, antivirais, imunomoduladores e/ou antioxidantes da arctigenina e arctina, presentes nessa planta. Esses achados apontam para a possibilidade de utilização terapêutica desses compostos, na fase sintomatológica inicial da Covid-19, considerando a fisiopatologia da doença.

Palavras-chave: *Arctium lappa*. Covid-19. Imunomodulador. Antiviral. Anti-inflamatória. Antioxidante.

Abstract

The Covid-19 etiology was identified by scientists in January 2020 after pneumonia cases occurred in China in December 2019. Considered a puzzle for medicine and a worldwide challenge to public health, the disease presents a high transmission speed. Infections may be asymptomatic, or with variable symptomatology, and may in severe cases progress to death. In the hospital phase, intravenous remdesivir and dexamethasone oral or intravenous showed positive results, but there is no scientific evidence about a specific treatment validated at the early stage. The bardana (*Arctium lappa* Linne) presents actions related to the inhibition of viral replication, antioxidant action, modulation of important cytokines such as TNF- α , IL-6, IL-1 β , and IL-10 and inhibition of NF- κ B pathway activation; which could favor a balanced inflammatory response. An integrative

literature review was carried out in the Database of PubMed® (Public/Publisher Medline) using the descriptor *Arctium lappa*, from 2005 to 2021. It resulted, in 29 articles, the anti-inflammatory, antiviral, immunomodulatory and/or antioxidant effects of arctigenin and arctiin, present in this plant. These findings point to the possibility of therapeutic use of these compounds, in the initial symptomatological phase of Covid-19, considering the pathophysiology of the disease.

Keywords: *Arctium lappa*. Covid-19. Immunomodulator. Antiviral. Anti-inflammatory. Antioxidant.

Introdução

Na China, em dezembro de 2019, foram diagnosticados quadros de pneumonia, cuja etiologia foi identificada apenas em janeiro de 2020; quando as infecções foram associadas ao novo coronavírus, um agente zoonótico. Desde então o mundo tem sido acometido com repercussões de natureza biomédica e epidemiológica, além de impactos significativos nos âmbitos: social, político, econômico e cultural^[1].

Designada pelos cientistas de COVID-19, a doença é causada pelo beta coronavírus SARS-Cov-2, e a transmissão ocorre a partir de hospedeiros infectados para outros seres humanos. Neste, o contágio ocorre a partir de gotículas respiratórias contaminadas com o vírus em contato com a conjuntiva, mucosa nasal, boca ou material fecal^[2].

A doença é caracterizada como um verdadeiro enigma pela medicina e tem sido vista como um desafio mundial para saúde pública. Cabe ressaltar que as complicações clínicas relacionadas à infecção pelo SARS-Cov-2 são diversas e que o coeficiente de mortalidade mundial para a doença é de 324,0 óbitos por um milhão de habitantes. No Brasil, localizado na posição 19ª do ranking mundial, esse índice foi de 1.200,5 óbitos e por milhão de habitantes, em 27 de fevereiro de 2021^[3].

Considerando as propriedades básicas de um vírus e o fato de serem, obrigatoriamente, intracelulares, é sabido sobre o envolvimento de moléculas do patógeno e da célula hospedeira no processo de reconhecimento e internalização. No caso do SARS-Cov-2, um vírus de RNA não segmentado e envelopado pertencente à família Coronaviridae, a proteína Spike, presente na superfície do capsídeo viral, se liga à Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II) nas células alveolares tipo II permitindo a união das membranas celular e viral, de modo que o RNA viral do patógeno é adicionado ao citoplasma da célula hospedeira, iniciando a partir desse momento a replicação do seu material genético, com posterior liberação dos fragmentos virais recém-sintetizados^[4].

As manifestações clínicas são variáveis e os sintomas como febre ($\geq 37,8$ °C), tosse, fadiga, dispneia, mal-estar e mialgia, sintomas respiratórios do trato superior e sintomas gastrointestinais são os mais prevalentes, sendo o diagnóstico inicial caracterizado com uma síndrome gripal. Também são evidenciados infiltrados bilaterais no exame de imagem do tórax e linfopenia no hemograma. Algumas condições como gravidez, adultos com idade acima de 60 anos, crianças inferiores a 5 anos, população indígena aldeada ou com dificuldade de acesso, indivíduos em idade inferior a 19 anos em uso de ácido acetil salicilo, indivíduos com pneumopatias, pacientes com tuberculose de todas as formas e cardiovasculopatias são mais propensos a desenvolverem complicações da síndrome gripal e evoluírem para gravidade. Dentre estas citam-se a saturação de SpO₂ < que 95% (ar ambiente), sinais de desconforto respiratório ou elevação da frequência respiratória (de acordo com a idade), prejuízo das condições clínicas da doença de base,

hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente e indivíduo, em qualquer faixa etária, com quadro de insuficiência respiratória aguda durante o período sazonal^[5]. Estabelecida a infecção, a evolução clínica pode apresentar um espectro bastante variável, com indivíduos assintomáticos, com sintomatologia leve ou grave e até mesmo evolução para o óbito. Considerando os pacientes sintomáticos, estima-se que 10 a 15% evoluam para casos graves, e que, aproximadamente, 15 a 20% progridam para o estado crítico, necessitando de cuidados hospitalares em unidades de terapia intensiva (UTI)^[6]. Nestes quadros evidencia-se um estado hiperinflamatório, denominado “tempestade de citocinas”, no qual é possível observar a presença de níveis elevados de interleucina IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)^[7].

Na fase inflamatória, é sabido que, o sistema complemento é considerado uma defesa essencial contra vírus e diversos outros patógenos, apresentando um papel fundamental inclusive na regulação do processo de coagulação. E a sua disfunção, como ocorre nos quadros de degeneração macular, encontra-se associada, por exemplo, a um pior prognóstico na evolução da infecção pelo coronavírus^[8].

Quanto ao tratamento, várias classes farmacológicas estão sendo testadas e, na fase hospitalar, alguns fármacos como remdesivir intravenoso e a dexametasona oral ou intravenosa apresentaram resultados positivos^[9,10]. O antiviral remdesivir atua na redução da carga viral, impedindo, assim, a progressão para uma doença respiratória mais grave, e, conseqüentemente, a necessidade de oxigênio suplementar; encurtando, dessa maneira, o tempo de internação hospitalar e recuperação^[10].

O uso do glicocorticoide dexametasona demonstrou queda da mortalidade, durante a fase hospitalar, em pacientes com demanda de oxigênio. Acredita-se que a redução desse índice esteja relacionada à ação anti-inflamatória do fármaco, que é capaz de modular as lesões pulmonares, reduzindo, assim, as chances de o paciente evoluir para insuficiência respiratória e posterior óbito. No entanto, o uso do medicamento deve ser devidamente avaliado e prescrito por um médico, considerando a relevância da dose correta, do momento adequado e do caso clínico em questão; pois doses elevadas ou inadequadas podem ser tóxicas. Ademais, a droga somente deve ser administrada quando existe um controle da replicação viral e um processo inflamatório mínimo^[7,10,11].

Porém, até o momento não há evidências científicas acerca de um tratamento específico, validado e que possa ser utilizado na fase sintomatológica inicial, demonstrando, portanto, a necessidade de novos estudos^[4].

Existem indícios que a bardana (*Arctium lappa* Linne), uma planta originária da Europa, conhecida mundialmente e pertencente a família Asteraceae^[12], apresente efeitos anti-inflamatórios e antivirais, sendo inclusive utilizada, popularmente, como erva medicinal e como suplemento de saúde para o combate ao vírus da influenza na Ásia, especialmente na China, Coreia e Japão. Dentre os componentes bioativos da *A. lappa* estão arctigenina, uma lignana, e o seu glicosídeo arctiina, os quais têm mostrado efeitos terapêuticos satisfatórios em processos inflamatórios e infecciosos. Considerando o exposto, a utilização desses componentes poderia ser promissora no tratamento da COVID-19, visto que, nessa patologia são observados níveis aumentados de citocinas e quimiocinas, as quais estão relacionadas a um ambiente pró-inflamatório e, conseqüentemente, danos teciduais graves ao paciente^[13]. Além disso, o extrato das folhas da bardana apresenta efeitos antioxidantes^[12], podendo contribuir para a prevenção ou até mesmo a redução do estresse oxidativo e manifestações clínicas associadas^[14]. E, no caso específico da infecção pelo coronavírus, sabe-se que a progressão da doença se encontra diretamente associada à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) seguidas pelo estresse oxidativo^[15].

Em relação à replicação viral, estudos apontam a atividade antiviral da arctigenina, extraída da espécie *Ipomoea cairica*, contra o HIV-1 (vírus da imunodeficiência tipo-1) tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O efeito é pautado na inibição enzimática da topoisomerase II, com consequente decaimento da produção do maquinário viral^[16]. No estudo realizado por Swarup *et al.*^[17] esse mesmo composto foi relacionado à redução da gravidade da doença infecciosa aguda causada pelo vírus da encefalite japonesa. Esses dados demonstram a possibilidade de uma contribuição semelhante no que tange ao controle da multiplicação do coronavírus ainda na fase inicial da infecção.

Portanto, considerando que o tratamento da COVID-19 ainda é um contrassenso entre os profissionais e organizações de saúde, esse trabalho justifica-se pela importância de promover a discussão a respeito de um possível fármaco fitoterápico proveniente da *Arctium lappa* que poderia ser explorado para a utilização no tratamento primário dessa doença.

Assim, constituem objetivos do presente estudo: elucidar as propriedades imunomoduladoras da *A. lappa*; descrever as particularidades antivirais da planta; caracterizar seu potencial anti-inflamatório e especificar sua atividade antioxidante. Todos os mecanismos supracitados foram associados ao potencial uso terapêutico da *A. lappa* na Covid-19.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa realizada no banco de dados da plataforma PubMed® (*Public/Publisher Medline*), uma ferramenta de recurso gratuito, desenvolvida e mantida pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM®) dos Estados Unidos, que atualmente compreende mais de 32 milhões de citações compiladas na literatura biomédica.

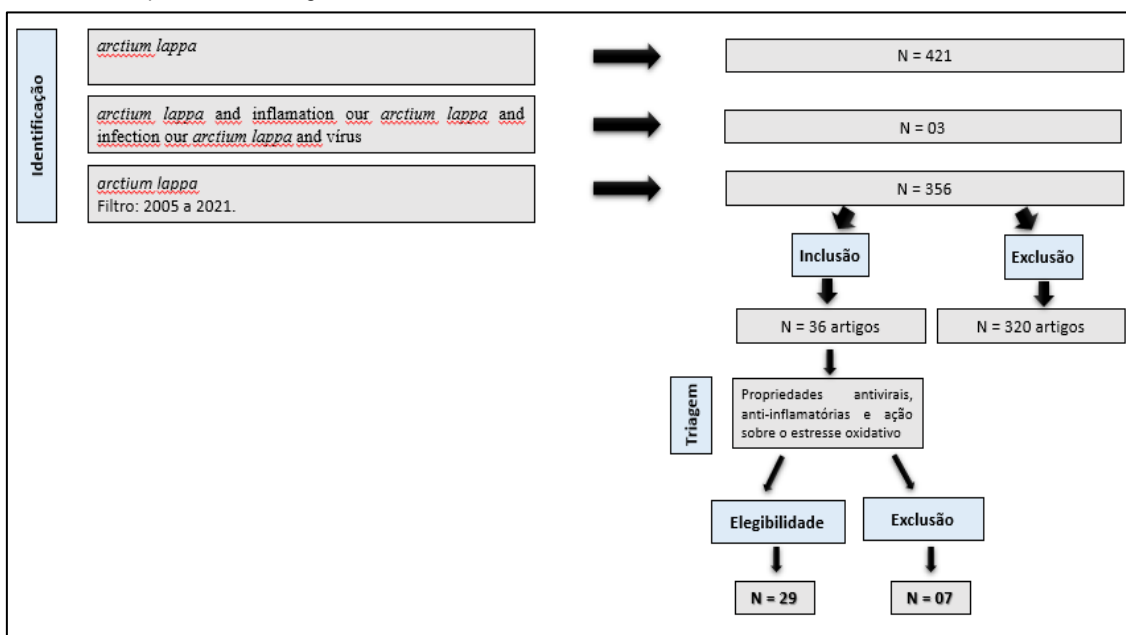
Inicialmente, a busca foi realizada utilizando o descritor *Arctium lappa*. No entanto, vislumbrando uma maior especificidade em relação ao tema da pesquisa empregou-se o descritor e suas combinações: *Arctium lappa* and inflammation our *Arctium lappa* and infection our *Arctium lappa* and vírus, o que resultou em apenas três manuscritos. Sendo assim, optou-se pela utilização do termo *Arctium lappa* isoladamente, e a utilização dos últimos dezesseis anos, compreendendo o período de 2005 a 2021, como filtro.

Os títulos e resumos dos artigos selecionados foram avaliados, e aqueles que não estavam de acordo com o tema foram excluídos do estudo. Na fase seguinte os manuscritos foram lidos na íntegra, e eleitos os que melhor se adequaram ao assunto (propriedades imunomoduladoras, antivirais, anti-inflamatórias e antioxidantes da *A. lappa*).

Resultados e Discussão

A utilização isolada do termo *Arctium lappa*, resultou em 421 artigos, mas a aplicação do filtro, que considerou apenas os manuscritos publicados entre 2005 e 2021, permitiu a seleção de 356 artigos disponíveis (FIGURA 1).

FIGURA 1: Etapas da metodologia utilizada.



Fonte: autor.

Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 320 artigos por incompatibilidade com o tema proposto. Os 36 artigos selecionados foram lidos na íntegra e desses, 29 foram escolhidos para compor essa revisão, uma vez que abordavam, em seu conteúdo, as propriedades imunomoduladoras, antivirais, anti-inflamatórias e sobre o estresse oxidativo da *A. lappa*; de modo que poderiam elucidar possíveis mecanismos do uso terapêutico desta planta na Covid-19. É importante ressaltar que mesmo apresentando essas características, alguns artigos foram excluídos em virtude de o experimento utilizar extratos de outras plantas associados ao de *A. lappa*.

Os dados foram, então, listados em ordem cronológica e encontram-se descritos na TABELA 1, na qual se destacou os pontos principais de cada artigo, como: título, ano em que foi publicado, autor, metodologia e síntese.

TABELA 1: Dados dos pontos principais de cada artigo.

Artigo	Autor	Ativo	Mecanismo de Ação
1-Effect of Arctigenin anti-influenza virus <i>in vivo</i> .	Yang <i>et al.</i> ^[18]	Arctigenina.	Redução significativa da consolidação pulmonar em camundongos, causada pela infecção do vírus da gripe, a partir da utilização da arctigenina intranasal.
2-Arctium lappa lignans and their inhibition of LPS-induced nitric oxide production.	Park <i>et al.</i> ^[19]	Semente da <i>A. lappa</i> (compostos isolados: lappaol, diartigenina).	Inibição na produção de óxido nítrico induzido pelo lipopolissacarídeo em células de macrófagos murina RAW264,7 a partir dos compostos isolados do extrato metanólico das sementes de <i>A. lappa</i> .
3- <i>In vitro</i> anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from <i>Arctium lappa</i> L., through inhibition on iNOS pathway.	Zhao <i>et al.</i> ^[20]	Semente seca da <i>Arctium lappa</i> L (arctigenina).	Redução de óxido nítrico, TNF- α e IL-6 a partir da utilização de arctigenina em células de macrófagos cultivados RAW 264,7 e células THP-1.

4-Therapeutic Effect of Arctiin and Arctigenin in Immunocompetent and Immunocompromised Mice Infected with Influenza A Virus.	Hayashi <i>et al.</i> ^[21] .	Frutos de <i>A. lappa</i> L (arctigenina e arctiina).	Inibição da replicação do vírus influenza e no aumento da resposta imunológica promovendo uma proteção contra essa infecção a partir da utilização da arctiina e da arctigenina de <i>A. lappa</i> . Além disso demonstrou um aumento da eficácia antiviral quando ocorria a associação com o fármaco Oseltamivir.
5-Effect of <i>Arctium lappa</i> L. in the dextran sulfate sodium colitis mouse model.	Huang <i>et al.</i> ^[22] .	<i>A. lappa</i> em pó.	Redução das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α em camundongos a partir da utilização de <i>A. lappa</i> oral.
6-Arctigenin <i>Arctium lappa</i> inhibits interleukin-2 and interferon gene expression in primary human T lymphocytes.	Tsai <i>et al.</i> ^[23] .	<i>A. lappa</i> (arctigenina).	Inibição da proliferação de linfócitos T e redução da expressão gênica de IL-2, IFN- γ e NF-AT apresentando uma resposta imunomoduladora a partir da utilização da arctigenina.
7-Arctigenin protects mice from focal cerebral isperfusion by inhibiting neuroinflammation.	Tao <i>et al.</i> ^[24] .	Semente seca da <i>A. lappa</i> L (arctigenina e arctiina).	Supressão da ativação da microglia e redução da expressão do fator interleucina (IL)-1 β e necrose tumoral (TNF)- α a partir da utilização da arctigenina.
8-Arctigenin ameliorates inflammation <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages.	Hyam <i>et al.</i> ^[25] .	Semente seca da <i>A. lappa</i> L (arctigenina).	Redução dos níveis dos níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , aumento do IL-10 e CD204; inibição da ativação de NF- κ B e translocação nuclear p65; polarização de macrófagos M1 para macrófagos semelhantes a M2, além da supressão de fosforilação PI3K e AKT a partir da utilização da arctigenina e seu glicosídeo arctiina. O estudo ainda reforça a ação imunomoduladora <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> em várias citocinas importantes, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β), e interleucina-10 (IL-10) a partir da utilização da arctigenina.
9-Ethanol extract of <i>Arctium lappa</i> L. roots accelerates acetic acid-induced gastric ulcer healing in rats: Involvement of the antioxidant system.	Silva <i>et al.</i> ^[26] .	Raiz de <i>A. lappa</i> .	Ação antioxidante e antissecretora ocasionando a regeneração da mucosa gástrica danificada em ratos a partir da utilização do extrato etanólico de raízes de <i>Arctium lappa</i> .
10-Intestinal anti-inflammatory activity of <i>Arctium lappa</i> L. (Asteraceae) in the TNBS colitis model.	Almeida <i>et al.</i> ^[27] .	Fração enriquecida de onopordopicrina (ONP) da <i>Arctium lappa</i> .	Redução da inflamação intestinal mediante a limitação da função de neutrófilos, à produção TNF- α e à redução de COX-2. O estudo ainda evidenciou que essa ação é decorrente da utilização da ONP (onopordopicrina) de <i>Arctium lappa</i> .
11- <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> antioxidant activity of a fruit from the roots of <i>Arctium lappa</i> L.	Liu <i>et al.</i> ^[28] .	Raiz da <i>A. lappa</i> .	Ação antioxidante <i>in vivo</i> tanto no soro quanto no fígado de camundongos envelhecidos a partir da utilização de um polissacarídeo solúvel em água extraído e purificado a partir das raízes do <i>Arctium lappa</i> L.

12-Effect of plant extracts on H2O2-induced inflammatory genetic expression in macrophages.	Colitti M <i>et al.</i> ^[29] .	Extrato vegetal da <i>A. lappa</i> .	Redução da expressão de genes pró-inflamatórios em células de murinos (RAW264) estimuladas por peróxido de hidrogênio (H2O2) a partir da utilização do extrato de <i>A. Lappa</i> .
13-Neuroprotective effects of <i>Arctium lappa</i> L. roots against glutamate-induced oxidative stress by inhibiting phosphorylation of p38, JNK and ERK 1/2 MAPKs in PC12 cells.	Tian <i>et al.</i> ^[30] .	Raiz da <i>A. lappa</i> L.	Inibição do estresse oxidativo induzido pelo glutamato nas células PC12, melhorando as atividades das enzimas antioxidantes e redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) a partir da utilização do extrato de acetato etílico das raízes de <i>A. Lappa</i> L.
14-Effects of <i>Arctium lappa</i> L. root tea (Burdock) on inflammatory status and oxidative stress in patients with knee osteoarthritis.	Maghsoumi-Norouzabad et al. ^[31] .	Raiz da <i>A. lappa</i> L.	Redução dos níveis de IL-6 promovendo uma melhoria da inflamação e do estresse oxidativo em pacientes com osteoartrite de joelho a partir da utilização de chá da raiz de <i>A. Lappa</i> L.
15-Arctigenin, but not arctiin acts as the main effective constituent of <i>Arctium lappa</i> L. fruit to attenuate the colony inflammatory response induced by dextran sodium sulfate in mice.	Wu <i>et al.</i> ^[32] .	Pó bruto do fruto da <i>A. lappa</i> L. (arctigenina e arctiina).	Supressão da fosforilação de MAPKs e a ativação de NF-κB atenuando a colite em camundongos a partir da utilização do pó bruto de <i>A. Lappa</i> , evidenciando que a principal responsável por essa ação seria a arctigenina, e não da arctiina.
16-The antiviral activity of arctigenin in traditional Chinese medicine in porcine circovirus type 2.	Chen <i>et al.</i> ^[33] .	<i>A. lappa</i> L (arctigenina).	Redução da replicação do circovírus porcino tipo 2 (PCV2) nos pulmões, baço e nódulos linfáticos inguinais a partir da utilização da arctigenina.
17- <i>In vitro</i> schistosomicidal and antiviral activities of <i>Arctium lappa</i> L. (Asteraceae) against <i>Schistosoma mansoni</i> and Herpes simplex virus-1.	Dias <i>et al.</i> ^[34] .	Fruto da <i>A. lappa</i> L.	Redução significativa da carga viral do vírus herpes simplex tipo-1 (HSV-1) em todas as concentrações testadas no estudo <i>in vitro</i> a partir da utilização do extrato da fruta de <i>A. lappa</i> .
18-Inhibitory effect and mechanism of <i>lappa arctium</i> extract on NLRP3 inflammatory activation.	Kim <i>et al.</i> ^[35] .	Extrato da <i>A. lappa</i> .	Supressão do lipopolissacarídeo (LPS) e atuação em distúrbios inflamatórios associados ao complexo NLRP3 inflamassoma a partir da utilização dos compostos de arctiina e arctigenina.
19-Arctigenin induces an activation response in the porcine alveolar macrophage via the TLR6-NOX2-MAPKS signaling pathway.	Lu <i>et al.</i> ^[36] .	Semente seca da <i>A. lappa</i> L (arctigenina).	Atuação na melhoria da função imune dos macrófagos alveolares suínos através do caminho de sinalização TLR6-NOX2 oxidase-MAPKs a partir da utilização da arctigenina. Ação imuno-estimulante <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> aumentando a atividade de secreção de citocina e fagocitose, tanto na linha celular 3D4/21 quanto no macrófago alveolar suíno primário, sendo a arctigenina proposta como um ativador para potencializar a defesa hospedeira através do receptor TLR6.
20-Arctiin prevents LPS-induced acute lung injury through inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway in mice	Zhou <i>et al.</i> ^[37] .	<i>A. lappa</i> (arctiina).	Redução das citocinas IL-1β, TNF-α e IL-6 em camundongos pré-tratados com arctiina comercial.

21- <i>Arctium lappa</i> L. root extract induces cell death via mitochondrial-mediated caspase-dependent apoptosis in Jurkat human leukemic T cells.	Don Rasg, Yap MKK. [38].	Raiz da <i>A. lappa</i> .	Ação anti-inflamatória em decorrência das propriedades imunomodulatórias (regulação da via de sinalização NF-κB.) a partir da utilização do <i>A. lappa</i> .
22-Structural characterization of <i>Arctium lappa</i> water-soluble polysaccharide and its effects in colitis mice.	Wang <i>et al.</i> [39].	Polissacarídeo solúvel em água da <i>A. lappa</i> .	Ação imunomodulatória das citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNF-α) e citocinas anti-inflamatórias (IL-10) em camundongos com colite a partir da utilização do <i>A. lappa</i> .
23- <i>Arctium lappa</i> Extract Suppresses Inflammation and Inhibits Melanoma Progression.	Nascimento <i>et al.</i> [40].	Extrato da <i>A. lappa</i> .	Supressão na migração de neutrófilos, redução das citocinas IL-6, TNF-α e IL-1β, do edema e de óxido nítrico devido a partir da utilização do extrato hidroalcoólico do <i>A. lappa</i> .
24- <i>In vivo</i> and <i>in vitro</i> anti-inflammatory effects of water-soluble polysaccharide from <i>Arctium lappa</i> .	Zhang <i>et al.</i> [41].	Polissacarídeo solúvel em água da <i>A. lappa</i> .	Ação anti-inflamatória nas células RAW264.7 a partir da utilização do polissacarídeo solúvel em água do <i>A. lappa</i> além da regulação das citocinas inflamatórias em camundongos.
25- <i>Arctium lappa</i> Root Extract Prevents Lead-Induced Liver Injury by Attenuating Oxidative Stress and Inflammation, and Activating Akt/GSK-3β Signaling.	Alhusaini <i>et al.</i> [42].	Raiz da <i>A. lappa</i> .	Atenuação do estresse oxidativo, da inflamação e de danos ao DNA através da ativação da via de sinalização Akt/GSK-3β a partir da utilização do extrato radicular do <i>A. lappa</i> promovendo uma ação protetora na hepatotoxicidade do chumbo.
26-Suppressive effect of <i>Arctium lappa</i> L. Leaves in Retina damage against ARPE-19 cells and mice induced by A2E.	Kim <i>et al.</i> [43].	Folhas da <i>A. lappa</i> .	Ação antioxidante devido à sua grande quantidade de polifenóis, incluindo compostos fenólicos e flavonoides a partir da utilização do extrato das folhas de <i>A. lappa</i> .
27-Arctigenin protects mice from acute thioglycollast-induced peritonitis.	Zhao <i>et al.</i> [44].	Arctigenina.	Redução da infiltração de células inflamatórias teciduais, do acúmulo de neutrófilos e macrófagos a partir da regulação da atividade de adesão das células endoteliais, inibição da secreção de IL-6, TNF-α e quimiocinas e melhoria dos sintomas inflamatórios da peritonite a partir da utilização da arctigenina.
28-Inhibitory Effect of Supercritical Extracts of <i>Arctium lappa</i> L. on the Lectin Pathway of the Complementary System.	Bavia <i>et al.</i> [45].	Extrato da <i>A. lappa</i> .	Ação no tratamento de doenças inflamatórias que estão relacionadas ao sistema complemento a partir da utilização dos extratos de <i>A. lappa</i> .
29-Identification of a Sesquiterpene Lactone from <i>Arctium lappa</i> Leaves with Antioxidant Activity in Primary Human Muscle Cells.	Khatib <i>et al.</i> [46].	Folhas da <i>A. lappa</i> (moléculas onopordopicrina).	Ação antioxidante em células musculares humanas a partir da utilização da onopordopicrina, molécula presente nas folhas da <i>A. lappa</i> . Esse estudo sugere que o teor fenólico e flavonoide presentes nos extratos das folhas não estariam ligados à essa atividade, mas sim à molécula de onopordopicrina.

É interessante ressaltar que existem registros da bardana, no PubMed, desde o ano de 1946, porém, nos últimos quinze anos o número de artigos publicados acerca da *A. lappa* tem aumentado significativamente (**FIGURA 2**).

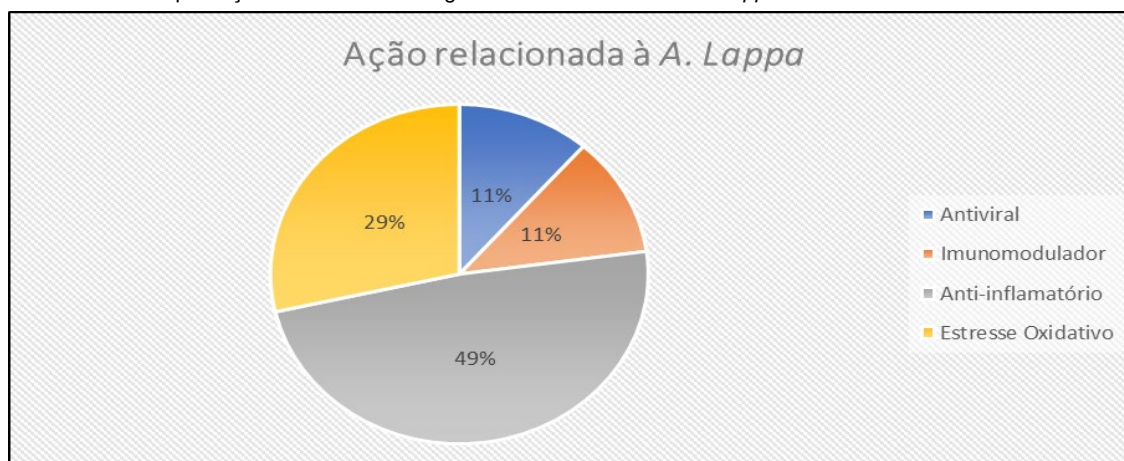
FIGURA 2: Periodicidade de publicações acerca da *A. lappa*.



Fonte: PubMed, 2021.

Na **FIGURA 3** é possível perceber que, dos 29 artigos elegíveis, a ação anti-inflamatória do *A. lappa* foi a mais prevalente, com 49% do total de manuscritos selecionados, seguido dos estudos relativos ao estresse oxidativo, com 29%, da ação imunomoduladora e antiviral, ambos com 11%, corroborando assim como uma possível alternativa terapêutica para a Covid-19.

FIGURA 3: Principais ações descritas nos artigos relativos ao extrato da *A. lappa*.



Fonte: autor.

A infecção pelo SARS-CoV-2 induz, no organismo hospedeiro, uma resposta imunológica, com vistas à eliminação do patógeno. No entanto, quando a resposta imune inata é exacerbada ou quando ocorre um descontrole na resposta adaptativa, há uma grande liberação de citocinas, processo denominado “tempestade de citocinas”; e que pode culminar com um quadro de trombocitose. Esse desequilíbrio promove a hiperinflamação, a ativação de neutrófilos e evolução para as vias NF- κ B, JAK/STAT e a via de ativação do macrófago, ocasionando a liberação das interleucinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α ^[47].

Estudo realizado por Tao *et al.*^[24] apontou para a ação anti-inflamatória da arctigenina pela redução da expressão de interleucina IL-1 β e TNF- α pela micróglia, promovendo, conforme destacado por Hyam *et al.*^[25], um efeito imunomodulador. Alguns artigos também mostraram o favorecimento de uma resposta equilibrada, pela inibição da ativação da via NF- κ B, otimizando a resolução do quadro infeccioso, com menores danos teciduais ao hospedeiro^[47]. Acrescido a isso, Zhao *et al.*^[44] apontaram a ação da arctigenina na supressão de neutrófilos, macrófagos e quimiocinas, em camundongos com peritonite aguda induzida por tioglicolato, com conseqüente regulação da adesão de células endoteliais.

Outros componentes da *A. lappa*, como o polissacarídeo frutano, indicou uma melhoria significativa no que tange à desregulação das citocinas, pró-inflamatórias (IL-6, IL- β e TN- α) e anti-inflamatória (IL-10), observadas na colite^[39]. A fração enriquecida de onopordopicrina (ONP) também mostrou atividade anti-inflamatória pela redução da função dos neutrófilos, da produção de TNF- α e regulação da ciclooxigenase-2 (COX-2), na mucosa intestinal^[27].

No que se refere ao estresse oxidativo, ele é caracterizado por um descompasso entre os compostos oxidantes e o desenvolvimento de mecanismos de defesa antioxidantes, seja devido à maior produção de radicais livres ou pela menor velocidade de remoção destes^[48]. Dados presentes na literatura apontam para uma relação íntima entre a infecção viral e a geração do estresse oxidativo, sendo muito característico, por exemplo, nas infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório humano, rinovírus, entre outros. Na Covid-19 os fatores de risco que se relacionam à uma maior mortalidade e gravidade, como: idade mais avançada, obesidade e hiperglicemia se encontram também interligados ao aumento do estresse oxidativo. Na pneumonia viral, advinda do SARS-CoV-2, há uma superativação da resposta imune nos tecidos pulmonares, e, em sua maioria, está associada a uma elevação do estresse oxidativo^[49].

O estudo desenvolvido por Alhusaini *et al.*^[42] apontou para a ação antioxidante do extrato radicular da *A. lappa*. O trabalho experimental publicado por Khatib *et al.*^[46], por outro lado, apontou a molécula onopordopicrina, da *A. lappa*, como a principal responsável pela ação antioxidante, contrariando aqueles que apontam os flavonoides e polifenóis como responsáveis por tal mecanismo. Dentre as classes de polifenóis, os flavonoides destacam-se por apresentarem inúmeros efeitos, entre os quais: atividade antiviral pautada na inibição do ciclo celular e indução da apoptose; antioxidante, considerando a presença de radicais fenólicos, em sua estrutura, que atuam como doadores de prótons, inibindo, assim, as reações formadoras de radicais livres; inibição enzimática, destruição de membranas celulares e prevenção da entrada e ligação do vírus às células, o que culmina com um processo de auto defesa do hospedeiro^[50,51].

Além disso, em situações nas quais o estresse oxidativo está presente, o óxido nítrico torna-se potencialmente tóxico, ocasionando a formação de intermediários de oxigênio e predispondo a uma deficiência do sistema antioxidante^[52]. Ademais, foi observado por Sautebin *et al.*^[53] que durante o processo de inflamação aguda parece haver o envolvimento do óxido nítrico, visto que a adição de L-arginina aumentou o edema, ao passo que a inibição do óxido nítrico contribuiu para a sua redução. Portanto, na fase inicial da Covid a ação terapêutica dessa planta torna-se relevante, uma vez que, conforme citado anteriormente, a progressão dessa doença está intimamente relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio seguidas pelo estresse oxidativo^[15]. E, conforme demonstrado por Park *et al.*^[19] os compostos isolados do extrato metanólico das sementes do *A. lappa* possuem ação inibitória na produção de óxido nítrico induzido pelo lipopolissacarídeo, o qual também foi evidenciado em um estudo experimental realizado por Nascimento *et al.*^[40].

No que compete à ação antiviral dos compostos arctiina e arctigenina de *A. lappa*, um estudo experimental publicado por Hayashi *et al.*^[21], no ano de 2010, demonstrou uma potente ação contra a o vírus da influenza A, obtendo inclusive um acréscimo deste efeito quando associado ao fármaco Oseltamivir. Além disso, as pesquisas realizadas, com o extrato bruto da *A. lappa*, por Dias *et al.*^[34], e com a arctigenina, isolada por Chen *et al.*^[33], destacaram, respectivamente, a ação inibitória na replicação do vírus *Herpes simplex* tipo-1 (HSV-1) e do circovírus porcine tipo 2. Somado a isso, Yang *et al.*^[18] observaram uma redução da consolidação pulmonar de pneumonias em camundongos infectados pelo vírus da gripe utilizando a arctigenina intranasal.

Por fim, o estudo realizado por Bavia *et al.*^[45] destacou a ação dos extratos dessa planta em doenças inflamatórias relacionadas ao sistema complemento, e o estudo recente, publicado por Risitano *et al.*^[54] apontou que a ativação do sistema complemento, particularmente do componente C3, é responsável pelo agravamento do SARS-CoV-2.

Sendo assim, os mecanismos elucidados apontaram para uma possível terapia no tratamento da Covid-19 a partir da combinação de efeitos anti-inflamatórios, antivirais, imunomoduladores e antioxidantes provenientes da *A. lappa*.

Conclusão

As repercussões de impacto global advindas da Covid-19, têm culminado em uma busca incessante, pelas comunidades científica e médica, por tratamento que seja eficaz e seguro na fase inicial da infecção, ao promover a neutralização do vírus ou impedir a sua evolução para formas graves da doença.

Devido à dificuldade no estabelecimento de uma terapêutica validada e sabendo que a busca, na natureza, por substâncias medicinais para o tratamento de inúmeras doenças tem um histórico milenar, o *A. lappa* apresenta-se como uma alternativa promissora, uma vez que demonstra, a partir das suas propriedades (antiviral, antioxidante, imunomoduladora e anti-inflamatória) em consonância com a fisiopatologia do SARS-CoV-2, mecanismos favoráveis de controle do vírus e atenuação da doença.

Referências

1. Barbosa IR, Galvão MHR, Souza TA, Gomes SM, Medeiros A A, Lima KC. Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. **Rev Bras Geriatr e Gerontol**. 2020; 23(1). ISSN 1981-2256. [\[CrossRef\]](#).
2. Bezerra CB, Saintrain MVL, Braga DRA, Santos FS, Lima AOP, Brito EHS *et al*. Impacto psicossocial do isolamento durante pandemia de covid-19 na população brasileira: análise transversal preliminar. **Saúde Soc**. 2020; 29(4): 1-10. ISSN 1984-0470. [\[CrossRef\]](#).
3. Brasil MS. **Boletim Epidemiológico Especial**. Semana Epidemiológica 8 (21 a 27/2/2021) [Internet]. Brasília - DF: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2021. [\[Link\]](#).
4. De Amorim MB, Araújo DN, Fernandes Bezerra E, Elaine M, Araruna C. Aspectos farmacológicos, terapias propostas e cuidados farmacêuticos no contexto da COVID-19. **J Biol Pharm Agric Manag**. 2021; 17(2). ISSN 1983-4209. [\[Link\]](#).

5. Brasil MS. **Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19 na Atenção Especializada** [Internet]. 1st ed. Brasília - DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. 2020. [[Link](#)].
6. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. **Int J Public Health**. 2020; 65(5): 533-46. ISSN 1661-8556. [[CrossRef](#)].
7. Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV *et al*. COVID-19-associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDEX): study design and rationale for a randomized trial. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2020; 32(3): 354-62. ISSN 0103-507X. [[CrossRef](#)].
8. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, Foox J, Butler D, Kim J *et al*. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. **Nat Med**. 2020; 26(10): 1609-15. ISSN 1078-8956. [[CrossRef](#)].
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC *et al*. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. **N Engl J Med**. 2020; 383(19): 1813–26. ISSN 0028-4793. [[CrossRef](#)].
10. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**. 2021; 384(8): 693-704. ISSN 0028-4793. [[CrossRef](#)].
11. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, Angus DC *et al*. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. **JAMA**. 2020; 324(13): 1330. ISSN 0098-7484. [[CrossRef](#)].
12. Lima AR, Barbosa VC, Santos Filho PR, Gouvêa CMCP. Avaliação *in vitro* da atividade antioxidante do extrato hidroalcoólico de folhas de bardana. **Rev Bras Farmacogn**. 2006; 16(4): 531-6. ISSN 0102-695X. [[CrossRef](#)].
13. Gao Q, Yang M, Zuo Z. Overview of the anti-inflammatory effects, pharmacokinetic properties and clinical efficacies of arctigenin and arctiin from *Arctium lappa* L.. **Acta Pharmacol Sin**. 2018; 39(5): 787-801. ISSN 1671-4083. [[CrossRef](#)].
14. Predes FS, Ruiz ALTG, Carvalho JE, Foglio MA, Dolder H. Antioxidative and *in vitro* antiproliferative activity of *Arctium lappa* root extracts. **BMC Complement Altern Med**. 2011; 11(1): 1–5. ISSN 1472-6882. [[CrossRef](#)].
15. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos FT, Marqueze LF, Cunha EB, Campos AC *et al*. Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. **Free Radic Biol Med**. 2021; 165: 184-90. ISSN 0891-5849. [[CrossRef](#)].
16. Schröder HC, Merz H, Steffen R, Müller WEG, Sarin PS, Trumm S *et al*. Differential *in vitro* Anti-HIV activity of natural lignans. **Zeitschrift für Naturforsch C**. 1990; 45(11–12): 1215-21. ISSN 1865-7125. [[CrossRef](#)].
17. Swarup V, Ghosh J, Mishra MK, Basu A. Novel strategy for treatment of Japanese encephalitis using arctigenin, a plant lignan. **J Antimicrob Chemother**. 2008; 61(3): 679-88. ISSN 0305-7453. [[CrossRef](#)].
18. Yang Z, Liu N, Huang B, Wang Y, Hu Y, Zhu Y. Effect of anti-influenza virus of Arctigenin *in vivo*. **Zhong Yao Cai**. 2005; 28(11): 1012-4. ISSN 1001-4454. [[Link](#)].
19. Park SY, Hong SS, Han XH, Hwang JS, Lee D, Ro JS *et al*. Lignans from *Arctium lappa* and their inhibition of LPS-induced nitric oxide production. **Chem Pharm Bull**. 2007; 55(1): 150–2. ISSN 0009-2363. [[CrossRef](#)].
20. Zhao J, Chen Y, Dong L, Li X, Dong R, Zhou D *et al*. Arctigenin protects mice from thioglycollate-induced acute peritonitis. **Pharmacol Res Perspect**. 2020; 8(5). ISSN 2052-1707. [[CrossRef](#)].

21. Hayashi K, Narutaki K, Nagaoka Y, Hayashi T, Uesato S. Therapeutic Effect of Arctiin and Arctigenin in Immunocompetent and Immunocompromised Mice Infected with Influenza A Virus. **Biol Pharm Bull.** 2010; 33(7): 1199-205. ISSN 0918-6158. [[CrossRef](#)]
22. . Huang T-C. Effect of *Arctium lappa* L. in the dextran sulfate sodium colitis mouse model. **World J Gastroenterol.** 2010; 16(33): 4193. ISSN 1007-9327. [[CrossRef](#)].
23. Tsai W-J, Chang C-T, Wang G-J, Lee T-H, Chang S-F, Lu S-C *et al.* Arctigenin from *Arctium lappa* inhibits interleukin-2 and interferon gene expression in primary human T lymphocytes. **Chin Med.** 2011;6(1): 12. ISSN 1749-8546. [[CrossRef](#)].
24. Fan T, Jiang WL, Zhu J, Feng Zhang Y. Arctigenin protects focal cerebral ischemia-reperfusion rats through inhibiting neuroinflammation. **Biol Pharm Bull.** 2012; 35(11): 2004-9. ISSN 0918-6158. [[CrossRef](#)].
25. Hyam SR, Lee I-A, Gu W, Kim K-A, Jeong J-J, Jang S-E *et al.* Arctigenin ameliorates inflammation *in vitro* and *in vivo* by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages. **Eur J Pharmacol.** 2013; 708(1-3): 21-9. ISSN 0014-2999. [[CrossRef](#)].
26. da Silva LM, Allemand A, Mendes DAGB, dos Santos AC, André E, de Souza LM *et al.* Ethanol extract of roots from *Arctium lappa* L. accelerates the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the antioxidant system. **Food Chem Toxicol.** 2013; 51(1): 179-87. ISSN 02786915. [[CrossRef](#)].
27. de Almeida ABA, Sánchez-Hidalgo M, Martín AR, Luiz-Ferreira A, Trigo JR, Vilegas W *et al.* Anti-inflammatory intestinal activity of *Arctium lappa* L. (Asteraceae) in TNBS colitis model. **J Ethnopharmacol.** 2013; 146(1): 300-10. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)].
28. Liu W, Wang J, Zhang Z, Xu J, Xie Z, Slavin M *et al.* *In vitro* and *in vivo* antioxidant activity of a fructan from the roots of *Arctium lappa* L. **Int J Biol Macromol.** 2014; 65: 446-53. ISSN 01418130. [[CrossRef](#)].
29. Colitti M, Pomari E, Stefanon B. Effect of plant extracts on H₂O₂-induced inflammatory gene expression in macrophages. **J Inflamm Res.** 2014; 7(1): 103. ISSN 1178-7031. [[CrossRef](#)].
30. Tian X, Sui S, Huang J, Bai J-P, Ren T-S, Zhao Q-C. Neuroprotective effects of *Arctium lappa* L. roots against glutamate-induced oxidative stress by inhibiting phosphorylation of p38, JNK and ERK 1/2 MAPKs in PC12 cells. **Environ Toxicol Pharmacol.** 2014; 38(1): 189-98. ISSN 13826689. [[CrossRef](#)].
31. Maghsoumi-Norouzabad L, Alipoor B, Abed R, Eftekhari Sadat B, Mesgari-Abbasi M, Asghari Jafarabadi M. Effects of *Arctium lappa* L. (Burdock) root tea on inflammatory status and oxidative stress in patients with knee osteoarthritis. **Int J Rheum Dis.** 2016; 19(3): 255–61. ISSN 17561841. [[CrossRef](#)].
32. Wu X, Yang Y, Dou Y, Ye J, Bian D, Wei Z *et al.* Arctigenin but not arctiin acts as the major effective constituent of *Arctium lappa* L. fruit for attenuating colonic inflammatory response induced by dextran sulfate sodium in mice. **Int Immunopharmacol.** 2014; 23(2): 505-15. ISSN 15675769. [[CrossRef](#)].
33. Chen J, Li W, Jin E, He Q, Yan W, Yang H *et al.* The antiviral activity of arctigenin in traditional Chinese medicine on porcine circovirus type 2. **Res Vet Sci.** 2016; 106: 159-64. ISSN 0034-5288. [[CrossRef](#)].
34. Dias MM, Zuzá O, Riani LR, de Faria Pinto P, Pinto PLS, Silva MP *et al.* *In vitro* schistosomicidal and antiviral activities of *Arctium lappa* L. (Asteraceae) against *Schistosoma mansoni* and Herpes simplex virus-1. **Biomed Pharmacother.** 2017; 94: 489–98. ISSN 0753-3322. [[CrossRef](#)].
35. Kim Y-K, Koppula S, Shim D-W, In E-J, Kwak S-B, Kim M-K *et al.* Inhibitory Effect and Mechanism of *Arctium lappa* Extract on NLRP3 Inflammasome Activation. **Evidence-Based Complement Altern Med.** 2018 Jan 18; 2018: 1-10. ISSN 1741-427X. [[CrossRef](#)].

36. Lu Z, Chang L, Du Q, Huang Y, Zhang X, Wu X *et al.* Arctigenin Induces an Activation Response in Porcine Alveolar Macrophage Through TLR6-NOX2-MAPKs Signaling Pathway. **Front Pharmacol.** 2018; 9(MAY). ISSN 1663-9812. [[CrossRef](#)].
37. Zhou B, Weng G, Huang Z, Liu T, Dai F. Arctiin Prevents LPS-Induced Acute Lung Injury via Inhibition of PI3K/AKT Signaling Pathway in Mice. **Inflammation.** 2018; 41(6): 2129–35. ISSN 0360-3997. [[CrossRef](#)].
38. Gurunanselage Don RAS, Yap MKK. *Arctium lappa* L. root extract induces cell death via mitochondrial-mediated caspase-dependent apoptosis in Jurkat human leukemic T cells. **Biomed Pharmacother.** 2019; 110: 918-29. ISSN 07533322. [[CrossRef](#)].
39. Wang Y, Zhang N, Kan J, Zhang X, Wu X, Sun R *et al.* Structural characterization of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa* and its effects on colitis mice. **Carbohydr Polym.** 2019; 213: 89-99. ISSN 0144-8617. [[CrossRef](#)].
40. Nascimento BAC, Gardinassi LG, Silveira IMG, Gallucci MG, Tomé MA, Oliveira JFD *et al.* *Arctium lappa* extract suppresses inflammation and inhibits melanoma progression. **Medicines.** 2019; 6(3): 81. ISSN 2305-6320. [[CrossRef](#)].
41. Zhang N, Wang Y, Kan J, Wu X, Zhang X, Tang S *et al.* *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory effects of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa*. **Int J Biol Macromol.** 2019; 135: 717-24. ISSN 01418130. [[CrossRef](#)].
42. Alhusaini A, Fadda L, Hasan IH, Ali HM, El Orabi NF, Badr AM *et al.* *Arctium lappa* root extract prevents lead-induced liver injury by attenuating oxidative stress and inflammation, and activating Akt/GSK-3 β signaling. **Antioxidants.** 2019; 8(12). ISSN 2076-3921. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)].
43. Kim D, Choi Y, Shim J, Choi Y-S, Kim Y, Kim M *et al.* Suppressive Effect of *Arctium Lappa* L. Leaves on Retinal Damage Against A2E-Induced ARPE-19 Cells and Mice. **Molecules.** 2020; 25(7): 1737. ISSN 1420-3049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
44. Zhao F, Wang L, Liu K. *In vitro* anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway. **J Ethnopharmacol.** 2009; 122(3): 457-62. ISSN 03788741. [[CrossRef](#)].
45. Bavia L, Dias Fontana P, Bovo F, Souza ARC, Corazza ML, Messias-Reason IJ. Inhibitory Effect of Supercritical Extracts from *Arctium lappa* L. on the Lectin Pathway of the Complement System. **Chem Biodivers.** 2019; 16(12): e1900401. ISSN 1612-1872. [[CrossRef](#)].
46. El Khatib N, Morel S, Hugon G, Rapior S, Carnac G, Saint N. Identification of a Sesquiterpene Lactone from *Arctium lappa* Leaves with Antioxidant Activity in Primary Human Muscle Cells. **Molecules.** 2021; 26(5): 1328. ISSN 1420-3049. [[CrossRef](#)].
47. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. **Front Pediatr.** 2021; 8: 607-647. ISSN 2296-2360. [[CrossRef](#)].
48. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas R de CG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev Nutr.** 2010; 23(4): 629-43. ISSN 1415-5273. [[CrossRef](#)].
49. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. **Biochem.** 2020; 85(12-13): 1543-53. ISSN 0006-2979. [[CrossRef](#)].
50. Flambó DFALP. **Atividades biológicas dos flavonoides: atividade antimicrobiana.** 43f. Porto. 2013. Dissertação de Mestrado [em Ciências Farmacêuticas] - Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, UFP, Porto, Portugal. 2013. [[CrossRef](#)].
51. Oliveira VP de, Espescht ACR, Peluzio M do CG. Flavonoides e doenças cardiovasculares: ação antioxidante. **RMMG - Rev Méd MG.** Out/Dez 2006; 16(4): 234-8. ISSN 2238-3182. [[CrossRef](#)].

52. Sant'Ana Dusse LM, Vieira LM, Carvalho M das G. Revisão sobre óxido nítrico Nitric oxide revision. **J Bras Patol e Med Lab.** 2003; 39(4): 3430-50. ISSN 0102-8650. [[CrossRef](#)].
53. Sautebin L, Ialenti A, Ianaro A, Di Rosa M. Endogenous nitric oxide increases prostaglandin biosynthesis in carrageenin rat paw oedema. **Eur J Pharmacol.** 1995; 286(2): 219-22. ISSN 0014-2999. [[CrossRef](#)].
54. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Cicceri F *et al.* Complement as a target in COVID-19? **Nat Rev Immunol.** 2020; 20(6): 343-4. ISSN 1474-1733. [[CrossRef](#)].

Histórico do artigo | Submissão: 21/05/2021 | **Aceite:** 19/10/2021 | **Publicação:** 17/12/2021

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Repolês LC, Rodrigues BSSL. *Arctium lappa* L. (Asteraceae): uma terapêutica promissora contra a Covid-19. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 508-522. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revistafitos/article/view/1242>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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

