

Combatendo a COVID-19 através do fortalecimento do sistema imune com produtos naturais

Combatting COVID-19 by stimulating the immune system with natural products

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1108>

Ghilosso-Bortolini, Roberta¹; Olsen, Priscilla Christina²; Gilbert, Benjamin¹.

¹Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Centro de Inovação da Biodiversidade e Saúde (CIBS), Avenida Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá, CEP 22775-903, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Laboratório de Estudos em Imunologia, Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde - CCS, Bloco A 2, sala 7, Cidade Universitária, CEP 21941-902, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência: priolsen@pharma.ufrj.br.

Resumo

O sistema imune inato reconhece estruturas químicas dos vírus, ativando células capazes de bloquear a infecção viral, e ativa, também, o sistema imune adaptativo a desenvolver anticorpos que destroem ou imobilizam os vírus. De forma análoga, os componentes químicos de produtos naturais derivados de plantas e de leveduras podem agir como ativadores do sistema imune, ativando a defesa contra infecção viral. Neste trabalho, examinou-se diversos produtos naturais de alimentos e plantas medicinais, cujos componentes químicos, possivelmente, poderiam contribuir para a defesa contra SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19.

Palavras-chave: Produto natural. Sistema imune inato e adaptativo. Reconhecimento de vírus. SARS-CoV-2. COVID-19.

Abstract

The innate immune system recognizes chemical structures of the virus and activates cells capable of blocking viral infection, it also activates the adaptive immune system that develops antibodies that can destroy or immobilize viruses. Analogously, chemical components of plants and yeasts in natural products can act as activators of the immune system, which could provide a defence against infection. Herein we examine various natural products from food and medicinal plants whose chemical components can possibly contribute in the defence against SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19.

Keywords: Natural product. Innate and adaptive immune systems. Recognition of virus. SARS-CoV-2. COVID-19.

Introdução

Os produtos naturais são substâncias químicas provenientes da natureza. Eles podem apresentar atividade farmacológica tanto na prevenção como no tratamento de enfermidades. Estudos científicos publicados ao longo dos anos relatam a aplicação terapêutica de produtos derivados de plantas, animais, fungos e bactérias na forma de medicamentos propriamente ditos. Tais pesquisas foram conduzidas em humanos saudáveis ou não, em modelos animais simulando uma doença humana ou pelo efeito direto em células ou órgãos isolados infectados por parasitas, fungos, bactérias, protozoários ou vírus^[1,2]. Os resultados promissores destacam o papel fundamental da biodiversidade como importante fonte de substâncias para o desenvolvimento de medicamentos. Cerca de 33% das drogas mais prescritas e vendidas no mundo foram modeladas a partir de produtos naturais, desde a Aspirina, desenvolvida a partir da salicina da casca do salgueiro (*Salix alba*), ao Captopril, anti-hipertensivo baseado em bradicinina do veneno da serpente (*Bothrops jararaca*)^[3,4]. Os efeitos imunestimulante e anti-inflamatório de produtos naturais poderiam auxiliar na prevenção e/ou controle da COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2.

Esta pesquisa será apresentada nas seguintes seções: ativação do Sistema Imune por vírus ou produtos naturais; potencial uso dos produtos naturais nas distintas fases da COVID-19 e; conclusão.

Materiais e Método

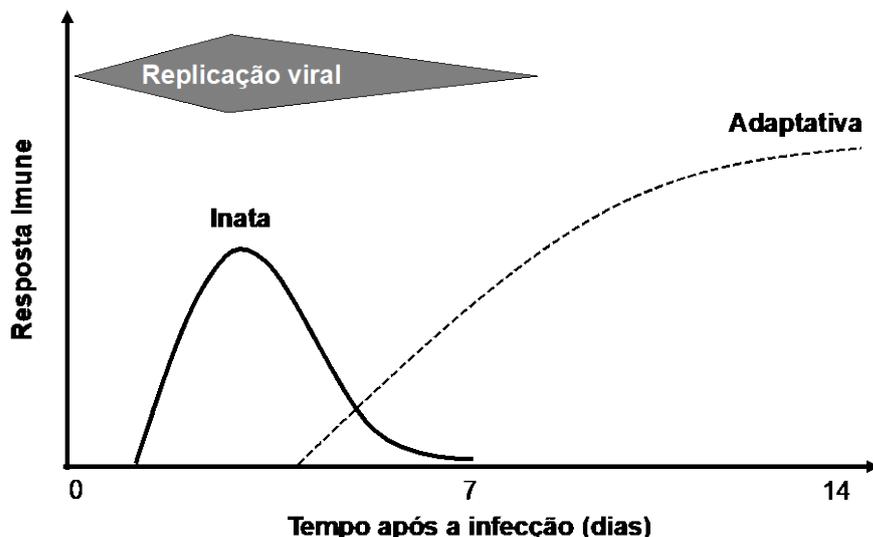
Este estudo se enquadra como uma pesquisa qualitativa, adotando uma revisão não sistemática da literatura científica relativa ao papel de produtos naturais no estímulo da imunidade, particularmente referida aos vírus do grupo Coronaridae.

Resultados e Discussão

Ativação do Sistema Imune por vírus ou produtos naturais

O coronavírus, quando consegue vencer as barreiras físicas, como a mucosa ou o epitélio do sistema respiratório, vai enfrentar o sistema imunológico que protege o corpo humano contra patógenos, sejam estes, vírus, bactérias, fungos ou parasitas. Esta defesa consiste de dois sistemas interativos: o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo^[5,6]. A resposta imunológica inata é rápida, mas não é específica para um microrganismo particular, enquanto o adaptativo responde especificamente para aquele patógeno que invadiu. O sistema imunológico adaptativo leva vários dias para combater o invasor. Neste período, os vírus que conseguirem escapar do sistema imune inato, seja por mecanismos próprios que desativam o sistema imune ou por simples sobrecarga, quando a quantidade de vírus é muito alta, podem ocasionar sérios danos a diversos órgãos e, neste caso, principalmente ao pulmão, levando à COVID-19^[7] (**FIGURA 1**)^[8].

FIGURA 1: Ilustração demonstrando o tempo de ação da resposta imune inata e adaptativa durante uma infecção viral. As curvas representam a atividade da resposta imune inata e da adaptativa de acordo com o tempo, após o contato com o vírus.



A carga viral está representada pela largura e comprimento do losango (adaptado do trabalho de Cao & McCaw^[8]).

As células do sistema imune inato reconhecem estruturas moleculares dos patógenos, conhecidas como PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*). Este reconhecimento ocorre mediante receptores que reconhecem estes padrões moleculares – PRRs (*pattern recognition receptors*) como os receptores do tipo Toll – (*Toll like receptors*, TLRs)^[9-11], RIG-1/Mda5 e dectina^[12-14]. As PAMPs abrangem estruturas químicas diversas e é evidente que os receptores PRR devem ser também variados. Os diversos tipos de receptores PRRs reconhecem diferentes substâncias provenientes de invasores patogênicos (PAMPs) que incluem carboidratos como glucanas, ou biopolímeros contendo manose, lipopolissacarídeos, peptídeos e peptidoglicanos e ainda ácidos nucleicos, como RNA fita simples^[9]. O SARS-CoV-2 tem como genoma RNA fita simples positiva e, após invadir a célula hospedeira, este genoma pode ser reconhecido pelos receptores celulares TLRs 7 e 8^[11]. A ativação dos PRRs por patógenos virais culmina na expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias, incluindo os principais mediadores antivirais, denominados interferons (IFNs). Os IFNs ativam células periféricas infectadas e não infectadas estabelecendo um estado antiviral, que ajuda a limitar a disseminação viral e ativar a resposta imune adaptativa.

Da mesma forma que os vírus, alguns produtos naturais derivados de plantas ou fungos usados pelos seres humanos na dieta ou como suplementos dietéticos são detectadas pelo sistema imune, como PAMPs, através dos PRRs. Como o sistema imune inato está sempre presente para agir contra qualquer invasor, ele entra em ação imediatamente após o reconhecimento de um sinalizador PAMP. É desta forma que substâncias provenientes de plantas ou de fungos podem ativá-lo, mesmo que não sejam associadas a agentes patogênicos. A β -glucana, por exemplo, é um polímero de unidades de glicose com ligações β (1-3) e β (1-6), que existe em cereais como a aveia e também em paredes celulares de muitas bactérias e fungos, alguns deles patogênicos como a *Candida albicans*. Este carboidrato tem atividade imunomoduladora, ativando o sistema imune via dectina-1^[15]. Um polissacarídeo contendo manose e uma manoproteína presentes em outro fungo patogênico, *Cryptococcus neoformans*, são PAMPs que também

alertam o sistema imune inato. A levedura de cerveja, *Saccharomyces cerevisiae*, é um fungo não patogênico que contém como principais componentes da parede celular a β -glucana (48-60%) e manoproteínas (20-23%)^[16-19]. Ao ingerir esta levedura, o sistema imune pode detectar estas estruturas e ser ativado^[20]. A ativação do sistema imune por uma PAMP não relacionada ao vírus pode ativar a resposta antiviral, facilitando a eliminação do vírus ^[21-23].

Assim, é possível que quando o vírus infecta uma pessoa que esteja consumindo lêvedo de cerveja, enfrenta imediatamente um sistema imune mais ativo, o que poderia reduzir a sua capacidade de penetrar nas células superficiais. A levedura de cerveja é um subproduto da indústria de produção de álcool, disponível em grande quantidade e é comercializada em forma de comprimidos de 500 mg, por mais de um fabricante, que normalmente recomendam uma dose de 4,5 g por dia^[17].

A levedura não é o único imunostimulante que pode fazer parte de uma dieta e ajudar na ativação do sistema imune. Pectinas e outros polissacarídeos presentes em alimentos e em plantas medicinais são imunostimulantes^[24]. A maçã, por exemplo, é rica em pectina. Na casca da maçã também há ácidos triterpênicos, como o ácido ursólico, estimuladores da imunidade^[25]. No alcaçuz, *Glycyrrhiza glabra*, se encontra a glicirizina, um glicérideo de ácido gliciretínico, ambos estimuladores do sistema imune^[26,27]. Glicirizina, ainda, exibe atividade antiviral contra uma larga gama de vírus, entre eles o SARS-CoV-1^[28].

Naturalmente, o reconhecimento de moléculas não-próprias pelos TLRs expressos em macrófagos e células dendríticas, é seguido por uma cadeia de sinalização que alerta células do sistema imune adaptativo, tais como os linfócitos T. Estas células participam do combate ao vírus diretamente, eliminando células infectadas ou liberando mediadores inflamatórios que auxiliam no desenvolvimento da imunidade adaptativa^[20,9,29].

Em pacientes com COVID-19 foi observada a diminuição da quantidade de células T e células *natural killer* (NK), estas últimas conhecidas por matar células tumorais ou infectadas por vírus. Nestes pacientes, especialmente nos casos mais graves, também foi observado aumento da quantidade de monócitos/macrófagos e dos níveis de mediadores pró-inflamatórios^[30,31]. Alguns produtos naturais podem contribuir para modular a atividade destas células. No ginseng, *Panax ginseng* Meyer, oligopeptídeos regulam respostas imunes, inata e adaptativa, em camundongos, através do aumento da capacidade de fagocitose por macrófagos, a ativação de células T e de células NK^[32]. Tais efeitos imunomoduladores foram também demonstrados com ginsana, um polissacarídeo isolado de ginseng, em ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado em indivíduos saudáveis. Neste ensaio, foi observado o aumento da atividade de células NK e do nível sérico da citocina TNF- α ^[33]. Já o extrato de espirulina enriquecido com ficocianobilina, um pigmento captador de luz encontrado em cianobactéria e em algumas algas, estimula imunidade inata em humanos, aumentando a produção de IFN- γ e a eliminação do vírus Influenza pelas células NK^[34-36].

Por sua vez, o alho (*Allium sativum* L.) tem sido usado no tratamento de resfriados comuns, influenza e outros tipos de infecções causadas por vírus há centenas de anos^[37-39]. Em uma revisão sistemática sobre o efeito do alho, Reid^[38] concluiu que o consumo de alho pode aumentar a imunidade e prevenir ou controlar as infecções respiratória superiores. Um exemplo foi a avaliação feita por Nantz et al.^[23] através de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, com pessoas saudáveis que receberam suplementação de extrato de alho (cápsulas) ou placebo. Tal avaliação demonstrou que, ao longo de 45 dias, houve um aumento na proliferação de células NK e células T nos indivíduos com a suplementação. Em 90 dias, a incidência de gripes e resfriados não foi estatisticamente diferente, porém, o grupo que consumia o extrato de alho

apresentou uma redução significativa na quantidade de sintomas, na duração e na gravidade destas infecções respiratórias. Os efeitos imunomoduladores dos compostos presentes no alho, principalmente alicina, incluem: aumento na proliferação de células NK e células T, estímulo da fagocitose e ativação de macrófagos, estímulo de células dendríticas e produção de imunoglobulina^[23,38-41]. O consumo do alho pode ser realizado na forma de chá, cápsulas de óleo de alho, através da alimentação, em azeite de oliva ou na preparação da comida^[40].

Quanto ao efeito antiviral específico para SARS-CoV-2, análises laboratoriais dos constituintes no óleo essencial extraído de alho identificaram 17 moléculas bioativas, sendo que o dissulfeto e trissulfeto de alicina juntos correspondem ao maior teor (51,3%). Análises computacionais^[42] verificaram a provável interação entre estas substâncias bioativas com duas proteínas importantes no processo de entrada e replicação do vírus SARS-CoV-2 nas células. Thuy et al.^[42] constataram que esses sulfetos interagem fortemente com as duas proteínas do vírus de tal maneira que podem inibi-las e, provavelmente, prevenir a invasão deste vírus. Estudos complementares em células e em animais serão necessários para comprovar esses efeitos.

O alho tem também efeito prebiótico, pois apresenta fruto-oligossacarídeos, que servem como substratos específicos para o crescimento de microrganismos benéficos (probióticos) como *Lactobacillus acidophilus* no trato digestivo^[43,44]. Há um consenso sobre a influência da microbiota comensal (p. ex. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* spp.) na imunidade do indivíduo, intervindo na capacidade de responder às infecções, inclusive respiratórias virais^[45]. Ainda, certos polifenóis, como flavonoides, podem influenciar na composição da microbiota^[46,47]. Assim, a modulação da composição e capacidade metabólica da microbiota por componentes específicos da dieta pode ser uma estratégia promissora para influenciar as respostas imunes contra infecções virais, inclusive no combate ao coronavírus^[48].

De fato, os polifenóis constituem uma grande família de substâncias (flavonoides, ácidos fenólicos, lignanas) que, pela sua ação antioxidante, oferecem uma defesa contra a radiação ultravioleta e, ao mesmo tempo, apresentam efeitos anti-inflamatórios e antivirais^[46,47]. A presença destes polifenólicos em frutas e vegetais, como, por exemplo, a quercetina em cebolas, torna estes nutrientes ideais para o bom funcionamento do sistema imunológico, protegendo contra infecções virais^[49]. A hesperidina, uma flavanona diglicosídeo, está principalmente presente, junto a pectina, no mesocarpo (parte branca) das frutas cítricas, em especial na laranja doce (*Citrus sinensis* L.) e também apresenta atividade anti-inflamatória^[50,51]. Em análises computacionais, foi identificado que a hesperidina interage com duas proteínas fundamentais para a replicação do SARS-CoV-2, sugerindo que possa vir a impedir a replicação viral^[50].

Outro nutracêutico, a própolis, foi proposto na forma de aerossol para aplicação nas mucosas nasal e oral para reduzir ou prevenir a colonização viral, adesão e redução da carga viral, bem como estimular a resposta imune local em infecções por SARS-CoV-2^[52]. Nesta mistura complexa de numerosas substâncias de diferentes plantas colhidas por abelhas, a quercetina é um dos compostos majoritários e sua aplicação nasal permite uma boa absorção e favorece seu efeito imunomodulador^[53].

Uma das características notáveis do sistema imune adaptativo é sua capacidade de gerar memória específica ao patógeno, permanecendo nas pessoas que se recuperam da infecção, ou que foram vacinadas, por um tempo que varia de acordo com o tipo de vírus^[6]. No caso do SARS-CoV-2, este tempo ainda não é bem definido. Experiências com outras doenças virais mostraram que no primeiro contato com o vírus o sistema imune adaptativo é ativado, levando à produção de anticorpos. No segundo contato com

o mesmo vírus, a resposta imune é mais rápida, específica e robusta, e o vírus pode ser neutralizado totalmente ou parcialmente pelos anticorpos específicos, reduzindo a gravidade que a doença teve na primeira vez^[7]. Ainda não está claro na COVID-19 se a gravidade da doença é reduzida numa reinfecção.

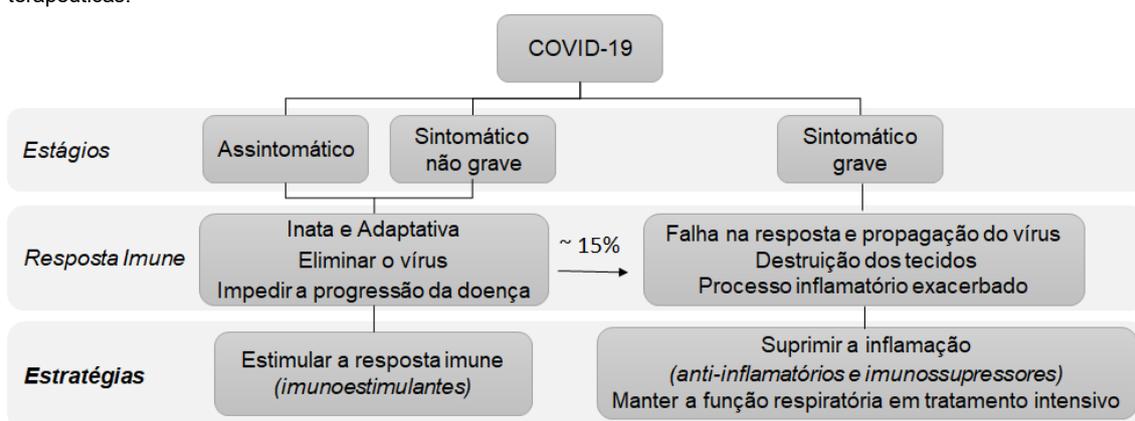
Outra questão ainda desconhecida em relação ao SARS-CoV-2 é a possibilidade de o vírus usar os anticorpos para infectar a célula através de um fenômeno denominado ADE (*antibody-dependent enhancement*). Este fenômeno se baseia na teoria de que anticorpos podem se ligar aos vírus sem os neutralizar, acarretando na potencialização da infecção viral. Os principais fatores que determinam se um anticorpo neutraliza um vírus ou causa ADE são a concentração, a afinidade ao antígeno e o isotipo do anticorpo. No fenômeno ADE, a partícula viral ligada ao anticorpo (IgG) usa o receptor celular que liga anticorpos, FcγR, para invadir e replicar na célula hospedeira. A associação de ADE com agravamento de doenças tem sido muito discutida, sobretudo no contexto das infecções pelos vírus da dengue e Zika, com recentes comprovações científicas que dificultam o desenvolvimento de vacinas^[54]. Estudos envolvendo vacinas candidatas ao SARS-CoV-1 demonstraram que os anticorpos induzidos pela vacinação podem levar ao aumento da gravidade da doença pulmonar^[55-57]. Recentemente, Wan et al.^[58] desvendaram o mecanismo molecular pelo qual MERS, um outro coronavírus, induz ADE *in vitro*. O fenômeno reforça a importância de se estudar como estimular o sistema imune, favorecendo a produção de altas concentrações de anticorpos neutralizantes, evitando ADE. Neste contexto, produtos naturais derivados de plantas ou fungos com atividade imunomoduladora podem ter grande potencial.

Potencial uso dos produtos naturais nas distintas fases da COVID-19

A resposta imune induzida pela infecção por SARS-CoV-2 pode apresentar duas fases principais. A fase inicial, na qual ocorre a incubação do vírus, e os pacientes ou são assintomáticos ou manifestam alterações brandas da doença. Neste momento, é essencial a ativação da resposta imune inata, que pode eliminar o vírus de vez, e, ao mesmo tempo, desencadeia a resposta imune adaptativa específica. Se o vírus conseguir ultrapassar a resposta imune inata e se multiplicar, pode causar a destruição de vários tecidos-alvo, ocasionando a segunda etapa da doença, a fase grave. No pulmão, principal órgão afetado da fase grave, as células danificadas pelos vírus induzem uma resposta inflamatória mediada primordialmente por células da imunidade inata como macrófagos e neutrófilos. A inflamação pulmonar é a principal causa das desordens respiratórias que ocorrem nessa fase grave da doença e podem ocasionar a morte do paciente^[59-61].

Desta forma, estratégias terapêuticas diferentes devem ser aplicadas nestas duas fases distintas (**FIGURA 2**). Primeiramente, poder-se-ia intervir com imunoestimulantes para promover uma resposta imune inata antiviral mais forte, antes ou logo após a infecção, para interromper a disseminação viral. E, caso ocorra a progressão para a fase grave da doença, intervir com anti-inflamatórios e imunossupressores^[30]. A aplicação de plantas medicinais anti-inflamatórias nesta segunda fase ainda é um assunto de investigação.

FIGURA 2: Envolvimento do sistema imune nos dois principais estágios da COVID-19 e potenciais estratégias terapêuticas.



A Universidade de Oxford divulgou recentemente resultados preliminares de um estudo clínico controlado e randomizado incluindo mais de 6000 pacientes, no qual foi demonstrado que a administração de dexametasona, um anti-inflamatório esteroidal, reduziu a mortalidade em um terço dos pacientes que se encontravam na fase grave de COVID-19^[62]. Um estudo clínico semelhante foi conduzido na Espanha^[63] com resultados comparáveis. Dexametasona é um medicamento barato e de fácil acesso, mas seu uso pode acarretar diversos efeitos colaterais já bem descritos na literatura^[64-66].

Sendo assim, é de suma importância o estudo do efeito dos produtos naturais com atividade anti-inflamatória já comprovada em outras doenças para tratamento da COVID-19, como a flavona quercetina^[67], moléculas contendo o grupo 3-metoxi-4-hidroxifenilacetilcarbonil, como a curcumina^[68], gingerol e análogos presentes no gengibre^[69], derivados de ácido cafeico, como seu éster fenilético em própolis^[70], polifenólicos como galato de epigallocatequina em chá verde^[71] e resveratrol na uva preta, suco de uva preta e vinho tinto^[72] (TABELA 1).

TABELA 1: Produtos naturais que poderiam contribuir para a prevenção e/ou controle da infecção por Coronavírus.

Alimento ou suplemento nutricional	Principal componente ativo	Prevenção infecção viral	Imuno-estimulante	Anti-inflamatório
Alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Fabaceae)) raiz	Glicirizina Ácido glicirético	[28]	[26,27,73]	[73,74]
Alho (<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidaceae)) bulbo	Alicina e di-e trissulfetos de alila	[23,42]	[37-41]	[40,75]
Cebola (<i>Allium cepa</i>) bulbo	Quercetina	[49,67]	[49,67]	[76,77]
Cereais (aveia)	<u>β-glucana</u> <u>manoproteínas</u>	[78,79]	[79,80]	[79,80,81]
Chá Verde (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Theaceae)) folhas	Galato de epigallocatequina	[82]	[83]	[71,84,85]
Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>) rizoma	Curcuminoides	[86]	[68]	[87]
Espirulina (<i>Spirulina máxima</i>) microalga inteira	Ficocianobilina	[88]	[89]	[90]
Frutas cítricas (laranja doce)	Hesperidina Pectina	[50]	[50, 91,92]	[51,93,94]
Gengibre	Gingeróis	[95]	[96]	[69]
Ginseng	Oligopeptídeos Ginsasa (polisacarídeo)	[97]	[98]	[99]
Lêvedo de cerveja	β-glucana	[100,101]	[102]	[103]

	Manoproteínas			
Maçã	Pectina Ácido ursólico	[104,105]	[24,106]	[107,108]
Prebióticos (vegetais e frutas)	Polifenólicos esp.. flavonoides	[43-45,53, 109,110,111, 112]	[43-45,48,49,67,113]	[46,53,67,94,114]
Própolis (spray nasal ou oral)	Polifenólicos etc.	[52,115]	[53,70,115,116]	[70]
Uva, suco de uva ou vinho tinto	Resveratrol Flavonoides	[117]	[118]	[118,72,119]

Importante: alguns produtos podem causar efeito adverso. Procure orientação de profissionais qualificados.

Outro fator importante na busca por um sistema imune saudável é compreender que este também sofre alteração ao longo do processo de envelhecimento. A imunossenescência é um estado de deterioração gradual do sistema imunológico inato ou adaptativo, resultando em aumento da vulnerabilidade às doenças infecciosas, diminuição de resposta à vacinação, suscetibilidade às doenças inflamatórias relacionadas à idade e alterações na composição da microbiota^[119,120]. A Organização Mundial da Saúde declarou que todas as pessoas, independentemente da faixa etária, estão em risco de contrair o vírus SARS-CoV-2 e desenvolver a COVID-19^[121]. Porém, as pessoas que possuem alterações fisiológicas, especialmente no sistema imunológico, associado ao envelhecimento e presença de doenças crônicas apresentam maior risco em desenvolver a fase grave^[120]. Algumas alterações imunológicas podem ser influenciadas por intervenções farmacológicas e nutricionais, pela ingestão de nutrientes bioativos e suplementos^[119].

Conclusão

Conclui-se que, além da prevenção da COVID-19 através dos protocolos relativos à correta utilização de máscara, isolamento social e higienização das mãos; há evidências que sugerem que o consumo diário de alimentos, tais como: lêvedo de cerveja, frutas ricas em pectina, alcaçuz, chá verde, cúrcuma, alho e cebola podem contribuir para ativação do sistema imune de forma a torná-lo mais alerta para esta possível infecção. Ao mesmo tempo, o consumo de alimentos ou aditivos nutricionais contendo atividade anti-inflamatória pode reduzir o risco da fase mais grave da doença.

Agradecimentos

À pesquisadora Rita de Fátima Favoreto pela pesquisa de literatura científica e ao Grupo de Pesquisa COVID-19/ CIBS/Farmanguinhos pela colaboração e sugestões.

Referências

1. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. **Molecules**. 2016; 21(5): 559. ISSN 1420-3049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
2. Rates SM. Plants as source of drugs. **Toxicon**. 2001; 39(5): 603-13. ISSN 0041-0101. [[CrossRef](#)].
3. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Braz J Med Biol Res**. 2000; 33(2): 179-89. [[CrossRef](#)].
4. Cragg GM, Newman DJ, Snader KM. Natural products in drug discovery and development. **J Nat Prod**. 1997; 60(1): 52-60. [[CrossRef](#)].

5. Medzhitov R, Janeway CJr. Innate immunity. **N Engl J Med**. 2000; 343(5): 338-44. ISSN 1533-4406. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)].
6. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. **Allergy Asthma Clin Immunol**. 2018; 14(Suppl 2): 49. [[CrossRef](#)].
7. Martinez RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. **Emerg Infect Dis**. 2020; 26(9): 2005-2015. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
8. Cao P, McCaw JM. The mechanisms for within-host influenza virus control affect model-based assessment and prediction of antiviral treatment. **Viruses**. 2017; 9(8):197. [[CrossRef](#)].
9. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like Receptor Signaling Pathways. **Front Immunol**. 2014; 5: 461. [[CrossRef](#)].
10. Belvin MP, Anderson KV. A Conserved Signaling Pathway: The Drosophila Toll-Dorsal Pathway. **Annu Rev Cell Dev Biol**. 1996; 12: 393-416. [[CrossRef](#)].
11. Hajishengallis G, Lambris JD. More than complementing Tolls: complement-Toll-like receptor synergy and crosstalk in innate immunity and inflammation. **Immunol Rev**. 2016; 274(1): 233-244. [[CrossRef](#)].
12. Loo YM, Gale JrM. Immune signaling by RIG-I-like receptors. **Immunity**. 2011; 34(5): 680-692. [[CrossRef](#)].
13. Saijo S, Iwakura Y. Dectin-1 and dectin-2 in innate immunity against fungi. **Int Immunol**. 2011; 23(8): 467-72. [[CrossRef](#)].
14. Reid DM, Gow NAR, Brown GD. Pattern recognition: Recent insights from dectin-1. **Curr Opin Immunol**. 2009; 21(1): 30-7. [[CrossRef](#)].
15. Gow NAR, Netea MG, Munro CA, Ferwerda G, Bates S, Mora-Montes HM et al. Immune recognition of *Candida albicans* beta-glucan by dectin-1. **J Infect Dis**. 2007; 196(10): 1565-71. [[CrossRef](#)].
16. Derengowski LS. **Caracterização da resposta de fungos patogênicos a diferentes condições de interação intra e inter-reinos**. 2011. 177 f., il. Tese de Doutorado [Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular] - Universidade de Brasília, Brasília, 2011. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 8 jun. 2020.
17. Araújo VBS. **Obtenção de manoproteína e β -glucana de levedura descartada em cervejaria com potencial para aplicação em alimentos**. Tese de mestrado [Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos] - Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, 2014. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 8 jun. 2020.
18. Magnani M, Castro-Gómez RJH. β -glucana from *Saccharomyces cerevisiae*: constitution, bioactivity and obtaining. **Semina: Ciên Agr**. 2008; 29(3): 631-650.
19. Klis FM. Review: Cell Wall Assembly in Yeast. **Yeast**. 1994; 10(7): 851-69. [[CrossRef](#)].
20. Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by beta-glucans. **Physiol Behav**. 2008; 94(2): 276-84. PMID: 18222501. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
21. Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, Chattopadhyay S, Gewirtz AT, Joe B et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. **Physiol Genomics**. 2020; 52(5): 217-221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
22. Zhang B, Chassaing B, Shi Z, Uchiyama R, Zhang Z, Denning TL et al. Viral infection. Prevention and cure of rotavirus infection via TLR5/NLRC4-mediated production of IL-22 and IL-18. **Sci**. 2014; 346(6211): 861-5. [[CrossRef](#)].

23. Nantz MP, Rowe CA, Muller CE, Creasy RA, Stanilka JM, Percival SS. Supplementation with aged garlic extract improves both NK and $\gamma\delta$ -T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. **Clin Nutr**. 2012; 31(3): 337-44. [[CrossRef](#)].
24. Seyfried M, Soldera-Silva A, Bovo F, Stevan-Hancke FR, Maurer JBB, Zawadzkiabaggio SF. Pectinas de plantas medicinais: características estruturais e atividades imunomoduladoras. **Rev Bras PI Med**. 2016; 18(1): 201-214. [[Link](#)].
25. Tostes JBF, Nakamura MJ, de Saboya CGF, Mazzei JL, Siani AC. Efficient and selective method to separate triterpene acids by direct treatment of apple peels with alkaline ethanol. **Separ Sci Technol**. 2016; 51(12): 1986-1993. [[CrossRef](#)].
26. Abe N, Ebina T, Ishida N. Interferon induction by glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in mice. **Microbiol Immunol**. 1982; 26(6): 535-9. [[CrossRef](#)].
27. Graebin CS. The pharmacological activities of glycyrrhizinic acid ("glycyrrhizin") and glycyrrhetic acid. **Sweeteners**. 2018; 245-261. [[CrossRef](#)].
28. Hoever G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Baltina L, Tolstikov GA et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus. **J Med Chem**. 2005; 48(4): 1256-9. [[CrossRef](#)].
29. Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. **Arthritis Res**. 2002; 4(Suppl 3): S127-32. [[CrossRef](#)].
30. Schijns V, Lavelle EC. Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity. **Eur J Immunol**. 2020; 50(7): 932-938. [[CrossRef](#)].
31. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. **Nature**. 2020. [[CrossRef](#)].
32. He LX, Ren JW, Liu R, Chen QH, Zhao J, Wu X et al. Ginseng (*Panax ginseng* Meyer) oligopeptides regulate innate and adaptive immune responses in mice via increased macrophage phagocytosis capacity, NK cell activity and Th cells secretion. **Food Funct**. 2017; 8(10): 3523-3532. [[CrossRef](#)].
33. Cho YJ, Son HJ, Kim KS. A 14-week randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ginseng polysaccharide (Y-75). **J Transl Med**. 2014; 12: 283. [[CrossRef](#)].
34. Hirahashi T, Misako MM, Kaoru K, Yoshiko Y, Michio UM, Tsukasa ST. Activation of the human innate immune system by *Spirulina*: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of *Spirulina platensis*. **Int Immunopharmacol**. 2002; 2(4): 423-34. [[CrossRef](#)].
35. Chen Y, Chang G, Kuo S, Huang S, Hu I, Lo Y et al. Well-tolerated *Spirulina* extract inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced mortality. **Sci Rep**. 2016; 6: 24253. [[CrossRef](#)].
36. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. **Prog Cardiovasc Dis**. 2020. [[CrossRef](#)].
37. Alam K, Hoq O, Uddin S. Medicinal plant *Allium sativum* - A review. **J Med PI Studies**. 2016; 4(6): 72-79. ISSN 2320-3862. [[Link](#)].
38. Reid K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive individuals, regulates serum cholesterol, and stimulates immunity: An updated meta-analysis and review. **J Nutr**. 2016; 146(2): 389S-396S. [[CrossRef](#)].
39. Donma MM, Donma O. The effects of *allium sativum* on immunity within the scope of COVID-19 infection. **Med Hypotheses**. 2020; 144: 109934. [[CrossRef](#)].

40. Arreola R, Quintero-Fabián S, López-Roa RI, Flores-Gutiérrez EQ, Reyes-Grajeda JP, Carrera-Quintanar L et al. Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. **J Immunol Res**. 2015; 2015: 401630. [[CrossRef](#)].
41. Kyo E, Uda N, Kasuga S, Itakura Y. Immunomodulatory effects of aged garlic extract. **The J Nutr**. 2001; 131(3): 1075S–1079S. [[CrossRef](#)].
42. Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Loan HTP et al. Investigation into SARS-CoV-2 resistance of compounds in garlic essential oil. **ACS Omega**. 2020; 5(14): 8312-8320. [[CrossRef](#)].
43. Chen K, Xie K, Liu Z, Nakasone Y, Sakao K, Hossain A, Hou DX. Preventive effects and mechanisms of garlic on dyslipidemia and gut microbiome dysbiosis. **Nutrients**. 2019; 11(6): 1225. [[CrossRef](#)].
44. Sunu P, Sunarti D, Mahfudz LD, Yunianto VD. Prebiotic activity of garlic (*Allium sativum*) extract on *Lactobacillus acidophilus*. **Vet World**. 2019; 12(12): 2046-2051. [[CrossRef](#)].
45. Shinde T, Hansbro PM, Sohal SS, Dingle P, Eri R, Stanley R. Microbiota modulating nutritional approaches to countering the effects of viral respiratory infections Including SARS-CoV-2 through promoting metabolic and immune fitness with probiotics and plant bioactives. **Microorganisms**. 2020; 8(6): E921. [[CrossRef](#)].
46. Ozdal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. **Nutrients**. 2016; 8(2): 78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
47. Williamson G, Kay CD, Crozier A. The bioavailability, transport, and bioactivity of dietary flavonoids: A review from a historical perspective. **Comp Rev Food Sci Food Safety**. 2018; 17: 1054-1112. [[CrossRef](#)].
48. Baud D, Agri VD, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. **Front Public Health**. 2020; 8: 186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
49. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. **Nutrients**. 2020; 12: 1181.
50. Bellavite P, Donzelli A. Hesperidin and SARS-CoV-2: New light on the healthy functions of citrus fruit. **Preprints 2020**; 2020060321. [[CrossRef](#)].
51. Barreca D, Mandalari G, Calderaro A, Smeriglio A, Trombetta D, Felice MR et al. *Citrus flavones*: an update on sources, biological functions, and health promoting properties. **Plants (Basel)**. 2020 Feb. 26; 9(3): 288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
52. Bachevski D, Damevska K, Simeonovski V, Dimova M. Back to the basics: Propolis and COVID-19. **Dermatol Ther**. 2020: e13780. [[CrossRef](#)].
53. Williamson G, Kerimi A. Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. **Bioch Pharmacol**. 2020; 178: 114123. [[CrossRef](#)].
54. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran E, Mercado JC, Kuan G, Gordon A et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. **Sci**. 2017; 358: 929-932. [[CrossRef](#)].
55. Ricke DO, Malone RW. Medical Countermeasures Analysis of 2019-nCoV and Vaccine Risks for Antibody-Dependent Enhancement (ADE). **Preprints 2020**. [[CrossRef](#)]. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 1 jun. 2020.
56. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL et al. Immunization With SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge With the SARS Virus. **PLoS One**. 2012; 7(4): e35421. [[CrossRef](#)].

57. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. **JCI Insight**. 2019; 4(4): e123158. [[CrossRef](#)].
58. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. **J Virol**. 2020; 94(5): e02015-19. [[CrossRef](#)].
59. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. **Cell Res**. 2020; 30: 367-369. [[CrossRef](#)].
60. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir Med**. 2020; 8(4): 420-422. [[CrossRef](#)].
61. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Version 2. **Cell Death Differ**. 2020; 27(5): 1451-1454. [[CrossRef](#)].
62. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. **N Engl J Med**. 2020. [[CrossRef](#)].
63. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. **Lancet Respir Med**. 2020; 8(3): 267-276. [[CrossRef](#)].
64. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. **Respir Med**. 2006; 100(8): 1307-17. [[CrossRef](#)].
65. Olsen PC, Kitoko JZ, Ferreira TP, de-Azevedo CT, Arantes AC, Martins MA. Glucocorticoids decrease Treg cell numbers in lungs of allergic mice. **Eur J Pharmacol**. 2015; 747: 52-8. [[CrossRef](#)].
66. Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, De Vries JH, Hollmann MW et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. **Cochrane Database Syst Rev**. 2018; 8(8): CD011940. [[CrossRef](#)].
67. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S et al. Quercetin, inflammation and immunity. **Nutrients**. 2016; 8(3): 167. [[CrossRef](#)].
68. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. **Foods**. 2017; 6(10): 92. [[CrossRef](#)].
69. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. **Int J Prev Med**. 2013; 4(Suppl 1): S36-42. [[PubMed](#)].
70. Murtaza G, Sajjad A, Mehmood Z, Shah SH, Siddiqi AR. Possible molecular targets for therapeutic applications of caffeic acid phenethyl ester in inflammation and cancer. **J Food Drug Anal**. 2015; 23(1): 11-18. [[CrossRef](#)].
71. Ohishi T, Goto S, Monira P, Isemura M, Nakamura Y. Anti-inflammatory action of green tea. **Anti-inflamm Antiallergy Agents Med Chem**. 2016; 15(2): 74. [[CrossRef](#)].
72. Coutinho DS, Pacheco MT, Frozza RL, Bernardi A. Anti-Inflammatory effects of resveratrol: mechanistic insights. **Int J Mol Sci**. 2018; 19(6): 1812. [[CrossRef](#)].
73. Akamatsu H, Komura J, Asada Y, Niwa, Y. Mechanism of Anti-Inflammatory Action of Glycyrrhizin: Effect on Neutrophil Functions Including Reactive Oxygen Species Generation. **PI Med**. 1991; 57(2): 119-12. [[CrossRef](#)].
74. Račková L, Jančinová V, Petříková M, Drábíková, K, Nosál R, Štefek M et al. Mechanism of anti-inflammatory action of liquorice extract and glycyrrhizin. **Nat Prod Res**. 2007; 21 (14): 1234-1241. [[CrossRef](#)].

75. Hussein HJ, Hadi HI, Yahya HM. A Review: Anti-microbial, Anti-inflammatory effect and Cardiovascular effects of Garlic: *Allium sativum*. **Res J Pharm Tech**. 2017; 10(11): 4069-4078. [[CrossRef](#)].
76. Dorsch W, Schneider E, Bayer T, Breu W, Wagner H. Anti-Inflammatory Effects of Onions: Inhibition of Chemotaxis of Human Polymorphonuclear Leukocytes by Thiosulfinates and Cepaenes. **Int Arch Allergy Immunol**. 1990; 92: 39-42. [[CrossRef](#)].
77. Amin M, Putra KS, Amin IF, Earlia N, Maulina D, Lukiati B et al. Quercetin: the bioactive compound from *Allium cepa* L. as anti-inflammation based on in silico screening. **Biol Med Nat Prod Chem**. 2018; 7(1): 27-31. [[CrossRef](#)].
78. Murphy EA, Davids JM, Brown AS, Carmichael MD, Carson JA, van Rooijen N et al. Benefits of oat β -glucan on respiratory infection following exercise stress: role of lung macrophages. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2008; 294(5): R1593-9. [[CrossRef](#)].
79. Davis JM, Murphy EA, Brown AS, Carmichael MD, Ghaffar A, Mayer EP. Effects of oat beta-glucan on innate immunity and infection after exercise stress. **Med Sci Sports Exerc**. 2004; 36(8): 1321-7. [[CrossRef](#)].
80. Volman JJ, Mensink RP, Ramakers JD, de Winther MP, Carlsen H, Blomhoff R et al. Dietary (1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 4)-beta-D-glucans from oat activate nuclear factor-kappaB in intestinal leukocytes and enterocytes from mice. **Nutr Res**. 2010 Jan; 30(1): 40-8. [[CrossRef](#)].
81. Engstad CS, Engstad RE, Olsen J-O, Osterud B. The effect of soluble beta-1,3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. **Int Immunopharmacol**. 2002; 2(11): 1585-97. [[CrossRef](#)].
82. Song J-M, Lee K-H, Seong B-L. Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. **Antiviral Res**. 2005; 68(2): 66-74. [[CrossRef](#)].
83. Pae M, Wu D. Immunomodulating effects of epigallocatechin-3-gallate from green tea: mechanisms and applications. **Food Funct**. 2013; 4(9): 1287-303. [[CrossRef](#)].
84. Lambert JD, Sang S, Hong J, Yang CS. Anticancer and Anti-inflammatory Effects of Cysteine metabolites of the Green Tea Polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate. **J Agric Food Chem**. 2010; 58(18): 10016-10019. [[CrossRef](#)].
85. Cavet ME, Harrington KL, Vollmer TR, Ward KW, Zhang JZ. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate in human corneal epithelial cells. **Mol Vision**. 2011; 17: 533-542.
86. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. **Biomed Res Int**. 2014; 186864. [[CrossRef](#)].
87. Ramsewak RS, DeWitt DL, Nair MG. Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I-III from *Curcuma longa*. **Phytomedicine**. 2000; 7(4): 303-8. [[CrossRef](#)].
88. Chen Y-H, Chang G-K, Kuo S-M, Huang S-Y, Hu I-C, Lo Y-L et al. Well-tolerated Spirulina extract inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced mortality. **Sci Rep**. 2016; 6: 24253. [[CrossRef](#)].
89. Ravi M, De SL, Azharuddin, S, Paul SFD. The beneficial effects of spirulina focusing on its immunomodulatory and antioxidant properties. **Nutr Diet Suppl**. 2010; 2: 73-83. [[CrossRef](#)].
90. Rasool M, Sabina EP, Lavanya B. Anti-inflammatory Effect of *Spirulina fusiformis* on Adjuvant-Induced Arthritis in Mice. **Biol Pharm Bull**. 2006; 29(12): 2483-2487. [[CrossRef](#)].

91. Perche O, Vergnaud-Gauduchon J, Morand C, Dubray C, Mazur A, Vasson MP. Orange juice and its major polyphenol hesperidin consumption do not induce immunomodulation in healthy well-nourished humans. **Clin Nutr.** 2014; 33(1): 130-135. [[CrossRef](#)].
92. Popov SV, Ovodov YS. Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins. **Biochem (Mosc).** 2013; 78(7): 823-35. [[CrossRef](#)].
93. Crespo ME, Gálvez J, Cruz T, Ocete MA, Zarzuelo A. Anti-Inflammatory Activity of Diosmin and Hesperidin in Rat Colitis Induced by TNBS. **PI Med.** 1999; 65(7): 651-653. [[CrossRef](#)].
94. Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. **Farmaco.** 2001; 56(9): 683-687. [[CrossRef](#)].
95. Chang JS, Wang KC, Yeh CF, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. **J Ethnopharmacol.** 2012; 145(1): 146-151. [[CrossRef](#)].
96. Carrasco FR, Schmidt G, Romero AL, Sartoretto JL, Caparroz-Assef SM, Bersani-Amado CA, et al. Immunomodulatory activity of *Zingiber officinale* Roscoe, *Salvia officinalis* L. and *Syzygium aromaticum* L. essential oils: evidence for humor- and cell-mediated responses. **J Pharm Pharmacol.** 2009; 61(7): 961-7. [[CrossRef](#)].
97. Im K, Kim J, Min H. Ginseng, the natural effectual antiviral: Protective effects of Korean Red Ginseng against viral infection. **J Ginseng Res.** 2016; 40(4): 309-314. [[CrossRef](#)].
98. Lee JS, Hwang HS, Ko EJ, Lee YN, Kwon YM, Kim MC et al. Immunomodulatory activity of red ginseng against influenza A virus infection. **Nutrients.** 2014; 6 (2): 517-29. [[CrossRef](#)].
99. Park J, Cho J. Anti-inflammatory effects of ginsenosides from *Panax ginseng* and their structural analogs. **Afr J Biotechnol.** 2009; 8(16): 3682-3690. eISSN 1684-5315. [[Link](#)].
100. Jung K, Ha Y, Ha S-K, Han DU, Kim D-W, Moon WK et al. Antiviral effect of *Saccharomyces cerevisiae* beta-glucan to swine influenza virus by increased production of interferon-gamma and nitric oxide. **J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.** 2004; 51(2): 72-6. [[CrossRef](#)].
101. Rhee S-K, Icho T, Wickner RB. Structure and nuclear localization signal of the SK13 antiviral protein of *Saccharomyces cerevisiae*. **Yeast.** 1989; 5(3). [[CrossRef](#)].
102. Pelizon AC, Kaneno R, Soares AMVC, Meira DA, Sartori A. Immunomodulatory Activities Associated with beta-glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae*. **Physiol Res.** 2005; 54(5): 557-564. [[PubMed](#)].
103. Du B, Lin C, Bian Z, Xu B. An insight into anti-inflammatory effects of fungal beta-glucans. **Tren Food Sci Technol.** 2015; 41(1): 49-59. [[CrossRef](#)].
104. Konowalchuk J, Speirs JI. Antiviral effect of apple beverages. **Appl Environ Microbiol.** 1978; 36(6): 798-801. [[CrossRef](#)].
105. Suárez B, Álvarez AL, García YD, del Barrio G, Lobo AP, Parra F. Phenolic profiles, antioxidant activity and *in vitro* antiviral properties of apple pomace. **Food Chem.** 2010; 120(1): 339–342. [[CrossRef](#)].
106. El-Gamal YM, Elmasry OA, El-Ghoneimy DH, Soliman MI. Immunomodulatory effects of food. **Egypt J Pediatr Allergy Immunol.** 2011; 9(1): 3-13. [[Link](#)].
107. Lee EH, Park HJ, Kim BO, Choi HW, Park KI, Kang IK, et al. Anti-inflammatory effect of *Malus domestica* cv. Green ball apple peel extract on Raw 264.7 macrophages. **J Applied Biol Chem.** 2020; 63(2): 117-123. [[CrossRef](#)].

108. Checker R, Sandur SK, Sharma D, Patwardhan RS, S. Jayakumar S, Kohli V et al. Potent Anti-Inflammatory Activity of Ursolic Acid, a Triterpenoid Antioxidant, Is Mediated through Suppression of NF- κ B, AP-1 and NF-AT. **PLoS One**. 2012; 7(2): e31318. [[CrossRef](#)].
109. Yang F, Zhang Y, Tariq A, Jiang X, Ahmed Z, Zhihao Z et al. Food as medicine: A possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). **Phytother Res**. 2020: [[CrossRef](#)].
110. Annunziata G, Zamparelli MS, Santoro C, Ciampaglia R, Stornaiuolo M, Tenore GC et al. May Polyphenols Have a Role Against Coronavirus Infection? An Overview of *in vitro* Evidence. **Front Med (Lausanne)**. 2020; 7: 240. [[CrossRef](#)].
111. Paraiso IL, Revel JS, Stevens JF. Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. **Curr Opin Food Sci**. 2020; 32: 149-155. [[CrossRef](#)].
112. Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL. Roles of flavonoids against coronavirus infection. **Chem Biol Interact**. 2020; 328: 109211. [[CrossRef](#)].
113. Chirumbolo S, Marzotto M, Conforti A, Vella A, Ortolani R, Bellavite P. Bimodal action of the flavonoid quercetin on basophil function: An investigation of the putative biochemical targets. **Clin Molec Allergy**. 2010; 8: 13. [[CrossRef](#)].
114. González-Gallego J, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. **Nutr Hosp**. 2007; 22(3): 287-93.
115. Rodríguez LCM, Villalba SCL, Solarte WN. Propiedades del propóleo como aditivo natural funcional en la nutrición animal. **Biosalud**. 2011; 10(2): 101-111.
116. Fischer G, Hübner SO, Vargas GD, Vidor T. Imunomodulação pela própolis. **Arq. Inst Biol**. 2008; 75(2): 247-253.
117. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. **Biomedicines**. 2018; 6(3):91. [[CrossRef](#)].
118. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, Fenwick PS, Leung RHF, Ito K et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**. 2004; 287(4): L774-L783. [[CrossRef](#)].
119. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. **Front Immunol**. 2019; 10: 2247. [[CrossRef](#)].
120. Salimi S, Hamlyn JM. COVID-19 and crosstalk with the hallmarks of aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 2020 Sep 16; 75(9): e34-e41. glaa149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
121. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 29 jul. 2020.

Histórico do artigo | Submissão: 21/10/2020 | Aceite: 14/07/2021 | Publicação: 17/12/2021

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

Como citar este artigo: Ghilosso-Bortolini R, Olsen PC, Gilbert B. Combatendo a COVID-19 através do fortalecimento do sistema imune com produtos naturais. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2021; 15(4): 523-537. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1108>>. 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.

