

ALIMENTOS, NUTRACÊUTICOS E PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADOS COMO PRÁTICA COMPLEMENTAR NO ENFRENTAMENTO DOS SINTOMAS DO CORONAVÍRUS (COVID-19): UMA REVISÃO

FOODS, NUTRACEUTICALS AND MEDICINAL PLANTS USED AS COMPLEMENTARY PRACTICE IN FACING UP THE CORONAVIRUS (COVID-19) SYMPTOMS: A REVIEW

Preprint submitted on 04.05.2020, 11:54 and posted on 04.05.2020, 18:00 by Preprint Scielo; Section Biological Sciences

DOI: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.317>

URL: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/317>

Cite this manuscript: Silva, F.G.C.; Borges, A.L.T. F.; Oliveira, J. V. L.; Prata, A.P.N.; Porto, I.C.C.M; Almeida, C.A.C.; Sousa, J.S.; Freitas, J.D.; Oliveria-Filho, A. D.; Reis, F.M.P.; Oliveira, R. A. G.; Silva, S.A.S.; Nascimento, T.G. **Foods, nutraceuticals and medicinal plants used as complementary practice in facing up the coronavirus (covid-19) symptoms: a review.** 2020, DOI: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.317>.

ALIMENTOS, NUTRACÊUTICOS E PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADOS COMO PRÁTICA COMPLEMENTAR NO ENFRENTAMENTO DOS SINTOMAS DO CORONAVÍRUS (COVID-19): UMA REVISÃO

FOODS, NUTRACEUTICALS AND MEDICINAL PLANTS USED AS COMPLEMENTARY PRACTICE IN FACING UP THE CORONAVIRUS (COVID-19) SYMPTOMS: A REVIEW

Fernanda Geny Calheiros Silva¹
Arthur Luy Tavares Ferreira Borges²
João Victor Lessa de Oliveira³
Ana Paula do Nascimento Prata⁴
Isabel C. Celerino de Moraes Porto⁵
Carlos Arthur Cardoso de Almeida⁶
Jonas dos Santos Sousa⁷
Johnnatan Duarte Freitas⁸
Alfredo Dias de Oliveira Filho⁹
Fernando Minervo Pimentel Reis¹⁰
Rinalda Araújo Guerra de Oliveira¹¹
Sâmia Andréia Souza da Silva¹²
Ticiano Gomes do Nascimento¹³

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2814251491501678>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7533-9063>. E-mail: nanda_geny2@hotmail.com

² Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1194184115234231>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5934-2652>. E-mail: arthurltfb@gmail.com

³ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6645969528353731>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8233-5722>. E-mail: joaovictorlessadeoliveira@hotmail.com

⁴ Professora do Programa de Pós-Graduação em Proteção de Plantas, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3621697015808240>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7922-8355>. E-mail: ana.prata@ceca.ufal.br

⁵ Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5035414345571049>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0908-7424>. E-mail: isabelcmporto@gmail.com

⁶ Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7010351122476225>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4276-9697>. E-mail: carlosarthur.almeida@gmail.com

⁷ Professor do Mestrado Profissional Tecnologias Ambientais, Instituto Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3193945439772961>, E-mail: jonas@ifal.edu.br

⁸ Professor do Mestrado Profissional Tecnologias Ambientais, Instituto Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4999402869058858>, E-mail: johnnatandf@gmail.com

⁹ Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2692375096980574>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3192-8285>. E-mail: adias1@hotmail.com

¹⁰ Farmacêuticos da Secretaria de Saúde do Município de Arapirapa, Mestrando do PPGCS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9012086841219113>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5935-3853>. E-mail: nando.tnb@hotmail.com

¹¹ Professora Colaboradora do PET Plantas Medicinais e do Departamento Fisiologia e Patologia, Universidade Federal da Paraíba. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4107549436660599>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2607-8514>. E-mail: rinaldaago@gmail.com

¹² Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1813665872419232>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9878-1719>. E-mail: sass@icf.ufal.br

¹³ Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, do PROFNIT/UFAL, Universidade Federal de Alagoas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6296388037177344>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3856-8764>. E-mail: ticianogn@yahoo.com.br; ticiano@icf.ufal.br

Resumo: O presente trabalho prospectou artigos científicos relacionadas à alimentos e produtos naturais com atividade anti-Covid com o intuito de apresentar, à comunidade científica, aos governos e à sociedade, dados sobre as principais estratégias nutracêuticas, biotecnológicas e plantas medicinais utilizadas em alguns países durante o enfrentamento da pandemia COVID-19. A revisão de artigos sobre alimentos, plantas medicinais e produtos biotecnológicos foi realizada nas bases de dados periódicos da CAPES, PubMed, Science Direct, Willey on line library, Springer-Nature, Taylor & Francis, BMC, Hindawi, Scielo, ACS – American Chemical Society, Google acadêmico, “The LENS” e Questel-Orbit. Alimentos de uso frequente como alho, gengibre, cúrcuma, laranja azeda, vegetais e lactobacilos demonstraram ação anti-coronavirus comprovada. Foram descritos usos de plantas medicinais da Medicina tradicional Chinesa (*Glycyrrhizae glabra*, *Armeniaca amarum Semen*, *Ephedrae Herba*, *Gypsum fibrosum*, *Scutellariae*, *Atractylodis macrocephalae*, *Poria Sclerotium*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Pinelliae Rhizoma Praeparatum*), Coreana (*Glycyrrhizae glabra*, *Panax ginseng*), Indiana (*Indigofera tinctoria*, *Vitex trifolia*, *Gymnema sylvestre*, *Abutilon indicum*, *Leucas aspera*, *Cassia alata*, *Sphaeranthus indicus*, *Clitoria ternatea*, *Clerodendrum inerme Gaertn*, *Pergularia daemi* e *Evolvulus alsinoides*, *Hyoscyamus niger* (nome popular meimemdro negro), *Coriandrum sativum* (nome popular coentro), *Cynara scolymus* (Nome popular alcachofra), *Punica granatum* (nome popular romã) e *Sambucus ebulus* (*Sambucus nigra*) de nome popular sabugueiro) e Brasileira (*Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza inflata*, *Glycyrrhiza eurycarpa*, *Mikania glomerata Sprengel*, *Mikania laevigata*, *Uncaria tomentosa*, *Cissampelos sympodialis*) bastante utilizadas durante a pandemia. Algumas plantas medicinais e nutracêuticos como: extrato de própolis verde e extrato de própolis vermelha brasileiras, geleia real, pólen e mel também foram citados como produtos anti-covid, antiinflamatórios naturais e imunomodulatórios.

Palavras-chave: Plantas medicinais; Nutracêuticos; Atividade antiviral; Imunomoduladores; Antiinflamatórios.

Abstract

The present prospective work of scientific articles related to foods and natural products with anti-Covid activity in databases in order to present a scientific community, to governments and society as main foods, nutraceuticals and medicinal plants as strategies used by countries during the COVID-19 pandemic. A review of articles on food, medicinal plants and biotechnology was carried out in databases of scientific articles such as: CAPES journals, PubMed, Elsevier's Science Direct, Willey on library, Taylor & Francis Springer-Nature database, BMC, Hindawi, Scielo, ACS - American Chemical Society, Google Scholar, in addition to the Patent Database “The LENS” and “Questel-Orbit”. Foods used in daily life such as garlic, ginger, turmeric, sour orange, vegetables, lactobacilli demonstrate proven anti-virus action. Medicinal plants used by Traditional Chinese Medicine; *Glycyrrhizae glabra*, *Armeniaca amarum Semen*, *Ephedrae Herba*, *Gypsum fibrosum*, *Scutellariae*, *Atractylodis macrocephalae*, *Poria Sclerotium*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Pinelliae Rhizoma Praeparatum*). Traditional Korean Medicine, *Glycyrrhizae glabra*, *Panax ginseng*. Traditional Indian Medicine, *Indigofera tinctoria*, *Vitex trifolia*, *Gymnema sylvestre*, *Abutilon indicum*, *Leucas aspera*, *Cassia alata*, *Sphaeranthus indicus*, *Clitoria ternatea*, *Clerodendrum inerme Gaertn*, *Pergularia daemi* e *Evolvulus alsinoides*, *Hyoscyamus niger* folk medicine as meimemdro negro, *Coriandrum sativum* folk medicine as coentro, *Cynara scolymus*, folk medicine as alcachofra, *Punica granatum*, folk medicine as romã and *Sambucus ebulus* and *Sambucus nigra*, folk medicine as sabugueiro. Traditional Brazilian Medicine; *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza inflata*, *Glycyrrhiza eurycarpa*, *Mikania glomerata Sprengel*, *Mikania laevigata*, *Uncaria tomentosa*, *Cissampelos sympodialis* also demonstrate anti-Covid activity and used during the coronavirus outbreak. Some medicinal plants, green propolis extract, red propolis extract, royal jelly, pollen, honey have also been cited as anti-covid, natural anti-inflammatory and immunomodulatory products.

Keywords: Medicinal Plants; Nutraceuticals; Antiviral activity; Immunomodulatory; Anti-inflammatory.

Introdução

A pandemia do coronavírus, também chamada de COVID-19, vem se espalhando pelo mundo inteiro desde o primeiro caso que acontece na cidade de WUHAN na China em dezembro de 2019. Após 120 dias do primeiro surto, o coronavírus rapidamente se espalhou por mais de 185 países do mundo, com mais de 2.940.000 pessoas infectadas e mais de 203.822 mortes. Os Estados Unidos da América vêm apresentando como o epicentro da pandemia com 960.896 casos confirmados e 54.265 mortes confirmadas por COVID-19. No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 aconteceu em 23 de janeiro de 2020 e a primeira morte ocorreu em 17 de fevereiro de 2020. Após 69 dias da primeira morte, já são mais de 61.888 pessoas infectadas com mais de 4.205 mortes no Brasil. Segundo o boletim 14 COE-Covid19 do ministério da Saúde de 26 de abril de 2020, o número de óbitos em pacientes acima de 60 anos representa 70% e óbitos em pacientes com ao menos um fator de risco representa 67%. (BRASIL, MS COE -COVID19 nº14, 2020). Os casos de não confirmados ou subnotificados podem mostrar um outro panorama nacional. Segundo o painel COVID-19 do Centro de Engenharia e Sistemas da Universidade John Hopkins, o Brasil já apresenta mais de 91.000 casos confirmados e mais de 6.000 mortes na data de 01 de maio de 2020 (CSSE, John Hopkins University. 01/05/2020; 18:31h).

Os coronavírus (CoVs) da Família: Coronaviridae, são vírus relativamente grandes variando de 80 a 120 nm de diâmetro (NEUMAN et al., 2011). A membrana viral é cravejada com picos de glicoproteínas que dão aos coronavírus aparência de coroa que contém um genoma de RNA de sentido positivo de fita simples encapsulado dentro de um envelope de membrana. A classe de betacoronavírus inclui o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS) (SARS-CoV), o vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (MERS-CoV) e o agente causador do COVID-19 SARS-CoV-2. O betacoronavírus codifica várias proteínas estruturais, incluindo a proteína glicosilada (S) que funciona como um grande indutor de respostas imunes do hospedeiro, além da serina-protease produzida pela célula hospedeira TMPRSS211 (LIU et al., 2020; SU et al. 2016; ZHU et al., 2019). Esta proteína S medeia a invasão de células hospedeiras por SARS-CoV e SARS-CoV-2, via ligação a uma proteína receptora chamada de conversão da angiotensina enzima 2 (ECA2) localizada na membrana superficial do hospedeiro células, além de várias proteínas não estruturais, incluindo Polimerase de RNA dependente de RNA (RdRp), protease principal coronavírus (3CLpro) e protease do tipo papaína (PLpro) (LIU et al., 2020; GORBALENYA et al. 2020; BAEZ-SANTOS et al. 2015)

Estes vírus atacam o sistema respiratório inferior, causando infecção viral pneumonia, mas também pode afetar o sistema gastrointestinal, coração, rim, fígado e sistema nervoso central, levando a múltiplas falência de órgãos (LIU et al., 2020). O COVID-19 mostra sintomas lentamente ao longo de um período de incubação de cerca de 2 semanas. Durante esse período, o vírus se replica no trato respiratório superior e inferior, formando lesões (CHAN et al., 2020b). Os sintomas gerais observados nos indivíduos infectados são febre, tosse, dispneia e lesão nos pulmões (HUANG et al., 2020). No estágio avançado, os sintomas deste vírus mostram pneumonia que evolui para pneumonia grave e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), o que resulta na necessidade de suporte de vida para sustentar a vida do paciente (HEYMANN & SHINDO, 2020).

Suspeita-se da infecção pelo CoViD-19 quando os pacientes desenvolvem febre, tosse, mialgia e fadiga, com pneumonia intersticial bilateral diagnosticada na maioria dos pacientes (até 76% nas séries iniciais) por opacidade em vidro fosco e infiltrados irregulares no peito, podendo ser visualizado por tomografia computadorizada. Cerca de 20% dos casos pioram rapidamente com insuficiência respiratória ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (CERIBELLI et al., 2020). O SARS-CoV-2 é transmitido predominantemente por gotículas respiratórias, contato e potencial nas fezes bucais. Presume-se que a replicação viral primária ocorra no epitélio da mucosa do trato respiratório superior (cavidade nasal e faringe), com maior multiplicação no trato respiratório

inferior e na mucosa gastrointestinal (General Office of National Health Commission, 2020; XIA et al., 2020). Alguns pacientes também apresentaram sintomas não respiratórios, como lesão hepática e cardíaca aguda, insuficiência renal, diarreia, implicando envolvimento de múltiplos órgãos (HUANG et al, 2020; CHENG et al, 2020; GUANG et al, 2020; Wang et al. 2020).

A enzima conversora da angiotensina (ECA2) é amplamente expressa na mucosa nasal, brônquios, pulmão, coração, esôfago, rim, estômago, bexiga e íleo, e esses órgãos humanos são todos vulneráveis à SARS-CoV-2 (ZOU et al. 2020). Recentemente, a potencial patogenicidade da SARS-CoV-2 para os tecidos testiculares também foi proposta pelos médicos, implicando preocupações de fertilidade em pacientes jovens (FAN et al, 2020). A SDRA é uma condição pulmonar com risco de vida que impede que oxigênio suficiente chegue aos pulmões e circule, representando a mortalidade da maioria dos distúrbios respiratórios e lesão pulmonar aguda (Thompson et al, 2017). Em casos fatais de infecções humanas por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, os indivíduos apresentam dificuldade respiratória grave que requer ventilação mecânica, e os resultados histopatológicos também apóiam a SDRA (XU et al, 2020; DING et al. 2003; NG et al. 2003). Estudos anteriores descobriram que a suscetibilidade genética e citocinas inflamatórias estavam intimamente relacionadas à ocorrência de SDRA. Mais de 40 genes candidatos, incluindo ECA2, interleucina 10 (IL-10), fator de necrose tumoral (TNF) e fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), entre outros, foram considerados associados ao desenvolvimento ou resultado da SDRA (MEYER & CHRISTIE, 2013). Níveis elevados de IL-6 e IL-8 no plasma também foram relacionados a resultados adversos da SDRA (THOMPSON et al, 2017). Os biomarcadores acima sugerem uma explicação molecular para a SDRA grave e um possível tratamento para a SDRA após a infecção pelo SARS-CoV-2.

A síndrome de liberação de citocinas (SLC) é uma resposta inflamatória sistêmica que pode ser desencadeada por vários fatores, como infecções; uma resposta imune inata rápida e bem coordenada é a primeira linha de defesa contra infecções virais, mas, respostas desreguladas e excessivas podem causar imunopatologia (CHANNAPPANAVAR E PERLMAN, 2017). A fisiopatologia da (SLC) é apenas parcialmente entendida. A SLC é geralmente consequência de efeitos induzidos pela ligação do anticorpo bioespecífico ou células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) e subsequente ativação de células imunes e células não imunes, como células endoteliais. O resultado dessa ativação resulta na liberação maciça de uma variedade de citocinas. A IL-6, IL-10 e interferon (IFN- γ) estão entre as citocinas principais que se encontram consistentemente elevadas no soro de pacientes com SCL. Quando secretado, o IFN- γ causa febre, calafrios, dor de cabeça, tontura e fadiga e induz a ativação de outras células imunes, principalmente, macrófagos. Os macrófagos ativados produzem quantidades excessivas de citocinas adicionais, como IL-6, TNF- α e IL-10. (SHIMABUKURO-VORNHAGEN et al., 2018).

A IL-6 é um importante membro da rede de citocinas e desempenha um papel central na inflamação aguda. A IL-6 é uma citocina multifuncional, pois atua de forma importante na proliferação, diferenciação de linfócitos B, bem como a produção de anticorpos, induz a atividade de linfócitos T citotóxicos e atua como proteína inflamatória de fase aguda. Por tudo isso, a IL-6 participa na ocorrência de várias anormalidades: hipergamaglobulinemia, câncer de bexiga, artrite reumatóide crônica, isquemia miocárdica, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, dentre outras (ZHANG et al., 2020).

Um estudo para ser publicado (JING LIU et al. 2020), envolvendo 40 pacientes, dos quais 13 eram graves, sugere que os casos graves mostram uma diminuição na proporção de linfócitos quando comparados com casos leves. Além disso, células T CD8 diminuíram e os níveis de citocinas inflamatórias, tais como IL-6, IL-10, IL-2 e IFN- γ aumentaram no sangue periférico de casos mais graves (ZHANG et al., 2020). Resultados clínicos mostraram respostas inflamatórias exuberantes durante a infecção por SARS-CoV-2, resultando ainda mais em inflamação

pulmonar descontrolada, provavelmente uma das principais causas de fatalidade (JIN et al., 2020). O início da replicação viral rápida pode causar morte celular epitelial e endotelial maciça e extravasamento vascular, desencadeando a produção exarcebada de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (YANG, 2020). Foi proposto que a perda da função da ECA2 pulmonar estava relacionada à lesão pulmonar aguda, porque a regulação negativa e a eliminação da ECA2 podem levar à disfunção do sistema renina-angiotensina (SRA) e aumentar ainda mais a inflamação e causar permeabilidade vascular (IMAI et al, 2008). Portanto, neutralizar fatores inflamatórios importantes na SLC, será de grande valor para redução da mortalidade em casos graves (ZHANG et al., 2020).

O tratamento para a doença do COVID-19 ainda não apresenta medicamentos, vacinas, estratégias terapêuticas comprovadamente seguras e eficazes causando graves prejuízos para os Serviços Públicos de Saúde, levando a OMS e governos de todos os países a decretarem o “Estado de Emergência” aconselhando que as pessoas e famílias a realizarem com mais frequências práticas de higienização, além de medidas rígidas de controle sanitário de epidemias, como a proteção pelo isolamento em suas casas e o distanciamento social, gerando problemas econômicos em todos os países com altos índices de desemprego, fome e aumento das desigualdades sociais.

Alguns países da Europa como o Reino Unido e Alemanha já iniciaram testes clínicos com Vacinas anti-covid-19. Apesar do Brasil ter centro de pesquisa em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Rio Grande do Sul que possam desenvolver a tecnologia da vacina contra o COVID-19, seria necessário, ainda mais 12 meses para ser implantada no sistema de saúde brasileiro. O uso de vacina anti-covid em massa de ampla cobertura mundial ainda serão necessários de 12 a 24 meses. No atual estágio da crise da saúde mundial, devido à falta de novas tecnologias terapêuticas em saúde, faz-se necessário a busca por estratégias de tratamentos alternativos medicamentos naturais, vacinas naturais ou outros agentes terapêuticos para a redução da infecção viral e redução dos sintomas clínicos do COVID-19. Investimentos em descobertas de fármacos e vacinas eficazes e seguras ainda são necessidades humanas de extrema urgência no atual cenário mundial.

Os produtos naturais, incluindo alimentos, especiarias, produtos nutracêuticos, plantas medicinais, produtos marinhos e produtos biotecnológicos são utilizados desde a antiguidade pelos povos do mundo inteiro para tratar diversas doenças incluindo doenças virais, além de serem os principais agentes bioativos precursores dos medicamentos e vacinas. Desta forma, o presente trabalho prospectou artigos científicos relacionadas a estes produtos naturais em bases de dados com o intuito de apresentar a comunidade científica, aos governos e a sociedade as principais estratégias de alimentos, nutracêuticos e plantas medicinais baseada em produtos naturais para o enfrentamento do COVID-19.

Metodologia

A pesquisa foi efetuada durante os meses de março e abril de 2020 (período de 29/04/2020 a 30/04/2020). A revisão de artigos sobre alimentos, plantas medicinais e biotecnológicos foi realizada nas bases de dados de artigos científicos: periódicos da CAPES, PubMed, Science Direct da Elsevier, Wiley on line library, Base de dados da Springer-Nature, da Taylor & Francis, da BMC, da Hindawi, Scielo, ACS – American Chemical Society, do Google acadêmico, além da base de artigos científicos e base de patentes “The LENS” e “ORBIT Intelligence”. Foram utilizados os descritores em Inglês e também em português: “Coronavirus” combinado com: “phytochemicals”, “herbals”, “medicinal plants”, “Propolis”, “nutraceuticals” ou “functional foods”. A partir da primeira busca de artigos científicos, foi realizada uma segunda busca de artigos científicos cruzando os termos “coronavirus” com “alkaloids”; “flavonoids”; “terpenes”; “oil”; “essential oil”, iridoids, macrocyclic lactones

associadas entre si pelo descritor booleano “AND”. A busca nas bases de dados de artigos científicos e patentes foi realizada sem recorte de tempo.

Resultados e Discussões

Os artigos científicos foram classificados em 3 principais categorias, sendo elas alimentos com propriedades antivirais ou anti-SARS-coronavirus, produtos biotecnológicos e, por fim, plantas medicinais antivirais e anti-COVID que inibem o coronavirus.

Alimentos com propriedades antivirais e anti-SARS-Covid

Esta pesquisa evidenciou que alguns alimentos estão sendo mais utilizados para combater os sintomas do COVID-19 e são citados por pesquisadores da Alemanha, oriente médio, Índia e China. Outros alimentos funcionais, especiarias, chás, nutracêuticos, lactobacilos, suplementos alimentares como vitaminas, minerais e ômega-3 são apresentados suas propriedades anti-viral ou anti-covid na **tabela 1**.

O alho (*Allium sativum*) apresenta propriedades antivirais, antibacterianas e estimulantes do sistema imunológico, sendo utilizado como recurso terapêutico da medicina tradicional para tratamento de infecções fúngicas, parasitárias e virais, a exemplo do vírus influenza, (HORNUNG et al., 1994). Por meio de 17 substâncias presentes no óleo essencial de alho (dissulfeto de alila, trissulfeto de alila, (E)-1-propenil dissulfeto de alila, metil-trissulfeto de alila, tetrassulfeto de alila, 1,2-ditioil, (Z)-1-propenil dissulfeto de alila, 2-vinil-4H-1,3-ditieno, 3-vinil-1,2-ditiaclohex-4-eno, carvona, 2-propenil propil trissulfeto, metildissulfeto de alila, diacetonaalcol trissulfeto, 1(E)-1-propenil, 2-propenil sulfeto de alila, 1-propenil metil disulfide e trissulfide, promove inibição da ACE2, levando o vírus a se des-associar do receptor no hospedeiro e, ao mesmo tempo, a atacar a proteína PDB6LU7, que é a principal protease da SARS-CoV-2, logo, é evitada a maturação proteica e propagação do processo infeccioso, favorecendo a resistência ao vírus (THUY et al., 2020).

Estudos recentes sugerem que a abordagem terapêutica sobre a infecção por COVID-19 apresenta resultados promissores quando há inibição da ACE2, por meio da inativação da transmembrana protease serina 2 ou inativação do próprio receptor de ACE2. Partindo desse pressuposto, ainda considerando ser um tratamento de baixo custo, as frutas e plantas persas foram abordadas como eficazes em até 100%, para as espécies Cerejeira-brava (*Cerasus avium* (L.)), *Alcea digitata* (Boiss.) e Granza (*Rubia tinctorum* L.); e de até 70% para as espécies Laranja-azedada (*Citrus aurantium* L.), *Berberis integerrima* Bge; Harmal (*Peganum harmala* EU) e alho (*Allium sativum* L), sendo sugerida a utilização de frutas, chás e extratos, excluindo pacientes que fazem uso de medicamentos inibidores de enzima conversora de angiotensina (HEIDARY et al., 2020). É importante salientar que são necessários mais estudos voltados à avaliação do potencial imune e de suas relações com prevenção, tratamento ou progressão das infecções virais (WATKINS, 2020).

As sementes de *Nigella sativa* (Ns), cominho negro, são vastamente utilizadas no Oriente médio, norte da África e Índia como tratamento natural para doenças infecciosas, quadros inflamatórios e antiparasitário, bem como uma especiaria culturalmente importante, sendo acrescida à pães e preparações em geral (BURITS e BUCAR, 2000). Trata-se de um componente alimentar que, segundo estudos, atua reduzindo a replicação viral, aumentando a secreção de IL-8 nas 24 horas seguintes ao uso, além de promover a regulação dos genes TRPC4 (permeabilidade endotelial, vasodilatação, liberação de neurotransmissor e a proliferação celular) e reduzido o gene TRPM7

(homeostase do íon magnésio e na regulação da morte celular neuronal anóxica), que parecem estar intimamente relacionados com a patogênese viral (ULASLI et al., 2014).

Partindo do mesmo pressuposto, a *Anthemis hyalina* (Ah), atua de maneira simular, no entanto promove regulação do gene TRPC4, enquanto reduz o gene TRPV4 (apresenta ativação sensibilizada por inflamação ou lesão). Este processo culmina com uma carga viral indetectável após tratamento. Já a *Citrus sinensis* (Cs), laranja vermelha, culmina com o mesmo desfecho, no entanto regula a expressão do gene TRPM8, sendo um gene responsável por processos de regulação térmica (ANDERSEN et al, 2013; ULASLI et al., 2014).

Bursera simaruba (Gumbo-limbo) é uma árvore típica da América do sul, América central e Caribe, que é tradicionalmente utilizada para tratamento de doenças inflamatórias e infecciosas (WHITLEY e ROIZMAN, 2001).

Em estudo realizado por Álvarez et al. (2015) foram identificados 2 compostos (β -sitosterol e betulina) que apresentaram relação direta com a inibição da replicação viral de herpes simplex dos tipos 1 e 2 (HSV 1 e 2). Os resultados promissores deste estudo podem ser extrapolados para o cenário atual, considerando que o efeito antiviral fora comprovado e, além disso, o β -sitosterol apresenta relação conhecida com a inibição da protease da SARS-CoV-2. A curcumina, encontrada em especiarias tropicais, é um composto de interesse crescente devido sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória (SANIDAD et al., 2019).

Em estudo por simulação, realizado por abordagem de modelagem computacional, foi possível observar que a curcumina poderia atuar inibindo a proteína não estrutural 15 (Nsp15), que é codificada pelo coronavírus (CoV) e essencial para seu ciclo de vida. Portanto, quando há inibição desta proteína, ocorre a interrupção do ciclo de replicação e, conseqüentemente, redução da carga viral (BARQUERO, 2020).

A quercetina, amplamente distribuída em produtos de origem vegetal, e seus derivados atuam reduzindo a infecção pelo vírus da Influenza, restaurando o potencial antioxidante, por meio da inibição da via de sinalização do receptor toll-like (TLR) ou inibindo a atividade da caspase-3. Além disso, regula diferencialmente a expressão de proteínas-chave, incluindo a fibronectina 1 e proibirina, com o objetivo de reduzir a replicação do vírus (VAIDYA et al., 2016).

Já os flavonoides herbacetina, rhoifolina e pectolarina apresentam atividade sobre a protease do tipo 3C, que atua na regulação das funções das células hospedeiras, promovendo a degradação proteolítica, bloqueando os mecanismos antivirais, favorecendo a instalação e replicação do vírus na célula alvo. Se esta protease apresenta sua atividade inibida, conseqüentemente o ciclo viral não poderá ser concluído, sendo sugerido a estes flavonoides uma atividade anti-coronavírus (WANG e CHEN, 2007; JO et al., 2020).

O extrato de espirulina enriquecido com o cromóforo da ficocianobilina, atua ajudando a prevenir e controlar infecções por vírus RNA, amplificando as funções de sinalização de receptor toll-like 7 (TLR7) e proteína de sinal antiviral mitocondrial (MAVS), através da produção de um metabólito de ação similar a NADPH oxidase atividade (MCCARTY e DINICOLANTONIO, 2020). Culminando com a redução da mortalidade por Influenza, segundo estudo realizado, com camundongos, por CHEN et al. (2016).

A capsaicina, componente ativo das pimentas chili e demais pimentas, apresenta propriedades desinfetantes e, devido sua composição rica em fitoquímicos (compostos fenólicos, carotenoides e flavonoides), atua estimulando o sistema imunológico, favorecendo a defesa contra patógenos (SRICHAROEN et al., 2017).

Já o cardamomo (*Elettaria cardamomum*) apresenta atividade antiviral associada aos seus metabólitos secundários, nomeados limonoides (agliconas e glucosídeo-limoneno), que atuam nas plantas como agente protetor contra pragas (VUTAKURI e SOMARA, 2018). Estudos clínicos revelam citotoxicidade alta dos limonoides para células tumorais, ativação da caspase 3 (protease) e regulação de proteínas da família BCL-2, efeito

antiapoptose e pró-apoptose, bem como interação com TNF- α , com os receptores da superfamília dos fatores de necrose tumoral e inibição da sinalização NF- κ B (ALZOHAIRY, 2016; FERNANDES et al., 2019).

O uso de probióticos como intervenção em pacientes portadores de coronavírus apresenta relevância para seus diferentes subtipos, sendo um exemplo promissor os efeitos sobre a gastroenterite transmissível por coronavírus enterepatogênico (TGEV), onde foram identificados efeitos de cepas de *Enterococcus faecium* no pré-tratamento, como medida preventiva, com uma aparente intervenção sobre a ligação e/ou entrada do vírus nas células, provavelmente devido à capacidade dos probióticos em realizar bloqueio da ligação viral por inibição competitiva. E, como tratamento pós-infecção, as cepas atuaram estimulando os fatores pró-inflamatórios (mRNA, IL-6, IL-8) e óxido nítrico, sendo fatores de suma importância na patogênese e na defesa imunológica (CHAI et al., 2013).

Em porcinos, os *Bacillus subtilis* atuam fixando partículas de TGEV (vírus da gastroenterite transmissível) em sua superfície, reduzindo a ligação dos vírus a célula hospedeira. Além disso, *B. subtilis* estava intimamente relacionado à competição com o TGEV pelos receptores de entrada viral, incluindo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a proteína aminopeptidase N (APN), reduzindo a carga viral (WANG et al., 2017).

Estudos sugerem que a relação entre coronavírus e sintomatologias gastrointestinais é associada a IL-17, interleucina pró-inflamatória e procarcinogênica indutora de estresse no retículo endoplasmático e promotora da autofagia pela via IRE 1 (inositol-requiring enzyme 1). Nesse contexto, as bifidobactérias atuam promovendo o bloqueio da IL-17, impedindo, por consequência, a replicação do vírus. No entanto, os mecanismos envolvidos nesse efeito não estão completamente elucidados, mas as evidências experimentais disponíveis na literatura apontam para um papel central da imunidade inata e de células dendríticas no processo (KWON et al., 2010; JUNMARIE e XIAOHONG, 2018; SING e DING, 2019; HUSEYIN e EAMONN, 2019; JINYANG et al., 2020).

Em portadores do vírus Influenza, os camundongos que foram tratados com DK119 (*Lactobacillus plantarum*), encontrado em alimentos fermentados, como repolho (Kimchi), mostraram altos níveis de citocinas IL-12 e IFN- γ em fluidos de lavagem broncoalveolares e um baixo grau de inflamação pulmonar durante e após infecção pelo vírus influenza, com consequente redução da carga viral, sendo o DK119 considerado um microrganismo probiótico antiviral benéfico (PARK et al., 2013).

A vitamina D é reconhecida como um importante modulador da imunidade inata e adaptativa, sendo observada sua redução sérica em presença de doenças e sintomatologias respiratórias. Em modelos animais, a redução dos níveis séricos de vitamina D está associada a instalação e progressão dos coronavírus, sugerindo que a suplementação desta vitamina poderia atuar elevando a resistência ao SARS-CoV-2 (EROGLU et al., 2019; WANG et al., 2019). Por sua atividade antioxidante e antiviral, a vitamina C atua diminuindo a suscetibilidade à infecção no trato respiratório inferior, sendo a suplementação associada a um menor tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (WANG et al., 2019; CHENG, 2020). No entanto, vale salientar que a suplementação de vitamina C reduz significativamente a frequência de infecções virais, a exemplo do resfriado comum, mas não teve efeito aparente na duração ou gravidade do resfriado comum (SASAZUKI et al., 2007).

A vitamina B6 (piridoxina) atua como coenzima no processo de transaminação para a síntese de aminoácidos, interferindo diretamente no metabolismo proteico, sendo essencial para a multiplicação celular, produção das hemácias e das células do sistema imunológico (MENDONÇA, 2010). Quando complexada aos oligo-oxa-adamantanes, promove a formação da classe das bananinas, produzindo um agente antiviral com característica citoprotetora, inibindo a atividade enzimática dos coronavírus (TANNER et al., 2005).

Em modelos animais, a redução dos níveis séricos de vitamina E, vitamina lipossolúvel que inclui tocoferóis e tocotrienóis, está associada a instalação e progressão dos coronavírus, sugerindo que a suplementação desta

vitamina poderia atuar elevando a resistência ao SARS-CoV-2 (WANG et al., 2019). A exemplo do exposto, o estudo promovido por NONNECKE et al (2014), evidenciou que a diminuição dos níveis de vitamina E em bezerros favoreceu a instalação e virulência do coronavírus bovino.

O zinco, especialmente importante em jovens e adultos, atua diretamente na função imunológica, por ser cofator enzimático de várias reações. Além disso, estudos sugerem que a combinação de zinco e piritiona atua inibindo a replicação do coronavírus SARS (TE VELTHUIS et al., 2010; MCCARTY e DINICOLANTONIO, 2020).

O selênio, um oligoelemento essencial para a biologia redox de mamíferos, atua como cofator para importantes peroxidases e sua deficiência está associada a elevação da patogenicidade e da taxa de mutação viral. A suplementação poderia atuar controlando infecção por vírus RNA, elevando a sinalização TLR7 e MAVS (MCCARTY e DINICOLANTONIO, 2020; ZHANG e LIU, 2020). Beck et al. (2001) expuseram que a deficiência de selênio poderia, ainda, promover alterações no genoma do coxsackievirus, fazendo com que uma apresentação avirulenta adquira virulência devido a mutação genética.

No que tange ao estado nutricional de ferro, sua deficiência está associada a depleção do sistema imune e com o desenvolvimento de infecções recorrentes do trato respiratório (JAYAWEERA et al., 2019).

O ômega 3 derivado do PUFA, por meio do seu mediador lipídico, a protectina D1, atua minimizando a replicação do vírus influenza por meio da exportação de RNA. Além disso, atua como eficiente anti-inflamatório, sendo precursor de resolinas e proteínas (ZHANG e LIU, 2020).

Produtos apícola com atividade antiviral, anti-inflamatória e imunomodulatória

Os produtos apícolas vêm demonstrando múltiplas atividade biológicas, dentre elas a capacidade de inibir a replicação viral, atuar como anti-inflamatório, promover ação sobre o sistema imune, atuando como imunomodulador, além de apresentar propriedades antibacteriana, antifúngica e auxiliar na redução da glicemia e colesterol. A **tabela 2** demonstra que não apenas extratos de própolis, o mel, a géléia real e o pólen de abelha apresentam atividade antiviral, anti-inflamatória e imunomoduladora.

Essa capacidade de atuar como agente de múltiplas ações biológicas se deve ao fato destes produtos apresentarem, assim como os vegetais superiores, diferentes classes de metabólitos secundários que foram extraídos do pólen e dos exsudatos vegetais e transportados para a colmeia pelas abelhas que promovem a biotransformação com a suas salivas para elaborarem produtos apícolas como o mel, pólen, própolis e géléia real. Dentre essas classes podemos citar os derivados de ácido cinâmico, ácidos fenólicos, flavonoides, isoflavonoides, terpenos do tipo clerodanos, lupanos e benzofenonas poliisopreniladas (De MENDONÇA et al. 2015, NASCIMENTO et al 2019).

Atividade antiviral de produtos apícola

Alguns terpenos, encontrados em produtos apícolas, apresentam atividade antiviral comprovada, como por exemplo, terpenos do tipo ácido betulínico e análogos, ácido morônico e derivados, melliferona e benzofenonas poliisopreniladas. Quatro triterpenoides, denominados meliferona, ácido morônico, ácido anwuweizônico e ácido betulínico e quatro compostos aromáticos foram isolados da própolis brasileira e testados contra HIV em linfócitos H9 infectados com este vírus. O ácido morônico mostrou atividade anti-HIV significativa ($CE_{50} < 0,1 \mu\text{g/mL}$, $TI > 186$) e foi modificado para desenvolver agentes anti-AIDS mais potentes (ITU et al., 2001). O derivado do ácido

betulínico IC9564 inibiu a entrada do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Entre uma série de derivados de IC9564, 5 e 20 foram os compostos mais promissores contra a infecção pelo HIV com valores de CE_{50} de 0,33 e 0,46 μM , respectivamente. Ambos os compostos inibiram a formação de sincício com valores de CE_{50} de 0,40 e 0,33 μM , respectivamente. Os valores de CE_{50} comparáveis nos dois ensaios sugeriram que esses compostos são inibidores de fusão. Os dados da relação estrutura-atividade também indicaram que uma ligação dupla no IC9564 pode ser eliminada e a porção estatina pode ser substituída por IL-leucina, mantendo a atividade anti-HIV (SUN et al., 2002). Em um estudo contínuo de relação estrutura-atividade de potentes agentes anti-HIV, sete novos derivados de triterpenos foram projetados, sintetizados e avaliados quanto à atividade antiviral in vitro. Entre eles, os derivados do ácido morônico. Os compostos (N-[3 β -O-(3',3'-Dimethylsuccinyl)-olean-18-en-28-oyl]-(1-hydroxymethyl-3-methyl)-butylamida) e (N[3 β -O-(3',3'-Dimethylsuccinyl)-olean-18-en-28-oyl]-L-leucina) também foram avaliados contra HIV-1 NL4-3 e estirpes resistentes a medicamentos na linha celular MT-4. Eles mostraram melhores perfis antivirais do que o análogo do ácido betulínico (PA-457), que concluiu com sucesso um ensaio clínico de Fase II. O composto (N[3 β -O-(3',3'-Dimethylsuccinyl)-olean-18-en-28-oyl]-L-leucina) mostrou potente anti-HIV atividade com valores de EC_{50} de 0,0085 μM contra NL4-3, 0,021 μM contra PI-R (uma cepa resistente a múltiplos inibidores de protease) e 0,13 μM contra FHR-2 (uma cepa de HIV resistente ao composto 3-O-(3',3'-dimethylsuccinyl)-betulinic acid). O promissor composto 3-O-(3',3'-dimethylsuccinyl)-betulinic acid tornou-se uma nova pista para modificação e justifica-se o desenvolvimento de compostos relacionados a 3-O-(3',3'-dimethylsuccinyl)-betulinic acid) como candidatos a ensaios clínicos (YU et al., 2006). Lupeol e seus derivados demonstraram atividade contra câncer de pulmão (Linhagem de células A549), câncer de fígado (Linhagem de células HepG2) e câncer adenocarcinoma de pulmão (Linhagem de células LAC) (LI e XIAO, 2018).

Uma patente de invenção (KR1020110107175A) de OH et al. (2011) demonstrou atividade antiviral incluindo atividade anti-covid de um diterpeno do tipo injenano; o diterpeno tipo injenano aumenta a expressão de INF- γ . Trabalhos anteriores de outros pesquisadores revelaram que quatro saikosaponinas, a saikosaponina A, B2, C e D (5–25 μM), exibem atividade contra o CoV-229E humano, com valores de EC_{50} de 8,6; 1,7; 19,9 e 13,2 μM , respectivamente; a saikosaponina B2 inibiu os estágios de inserção e penetração viral (CHENG, NG, CHIANG e LIN, 2006).

Compostos poliprenilados, como as benzofenonas poliisopreniladas e flavonoides poliisoprenilados, também vem demonstrando atividade antiviral, antibacteriana, anticancer. Estudos de revisão de CUESTA-RUBIO et al (2005) demonstraram atividade anti-viral, anti-HIV, anti-cancer, antibacteriana, antiparasitária e antifúngica mostrando várias aplicabilidades biológicas das benzofenonas poliisopreniladas e derivados. Bakama et al. (1987) demonstrou que o camboginol, demonstrou atividade antibacteriana para coccus, micobacterias e fungos. Trabalho de revisão de SILVA, POSER E BARROS (2010) sobre o gênero Clusia, espécies utilizadas por abelhas para produção de própolis vermelha em países latino-americanos, e suas benzofenonas demonstrou atividade anti-HIV, antiplasmódio, antibacteriana e antitumoral das benzofenonas poliisopreniladas. SAADAT & GUPTA (2012) demonstraram a atividade anti-inflamatória, anticarcinogênica e proapoptótica do garcinol, elucidando alguns mecanismos anticarcinogênicos de benzofenonas poliisopreniladas.

Flavonoides prenilados e flavonoides geranilados, vem demonstrando atividade SARS-COV-2. Estudo de revisão de SCHNEIDEROVA & MEJKAL (2015) demonstrou que flavonoides (quercetina, catequina e naringenina) e flavonoides prenilados (6-geranilnaringenina, diplacona ou propolina C, 3'-O-metildiplacona, 3'-O-metildiplacol, 6-geranil-4',5,7-trihidroxi-3',5'-dimetoxiflavanona, 6-geranil-3',5,7-trihidroxi-4'-metoxiflavanona, verbascosida, tomentin A, tomentin B, tomentin C, tomentin D e tomentin E inibem a síndrome respiratória aguda grave, atuando na enzima PLpro do vírus coronavirus e, portanto, apresentam atividade antiviral para diferentes tipos de vírus

incluindo SARS-COV. Estudo de THABTI et al (2020) demonstrou que o flavonoide prenilado kuwanon G, isolado de diferentes espécies de amoreira (*Morus alba* var. *alba*, *Morus alba* var. *rosa*, and *Morus rubra*), na concentração de 5 µg/mL apresentou atividade contra o HCoV-229E e conseguiu inibir em 80% a infecção viral em ensaio in vitro.

Neste contexto, a literatura relata a presença de substâncias preniladas (flavonoides e benzofenonas) em diversos tipos de própolis, o que pode tornar esse produto um potencial recurso complementar para tratamento da SARS-COV-2. Propolis da região de Okinawa no Japão apresenta flavonoides prenilados e geranilados, chamado de prokinawan. KUMAZAWA et al. (2014) demonstrou que a origem botânica da própolis de Okinawa no japão vem da espécie *Macaranga tanarius*. LI et al (2011) também demonstrou flavonoides prenilados na própolis do México com atividade citotóxica. Yang et al. (2015) revisa as propriedades dos flavonoides prenilados e geranilados como antiinflamatória, imunossupressora, anticarcinogênica, antiparasitária, entre outras. Petrova et al (2010) identificaram na própolis do Kenia compostos do tipo geranil estibenos e geranil flavona como a macarangina com propriedades antibacterianas. Propolis vermelha da Nigéria demonstrou apresentar 8-prenilnaringenina, 6-prenilnaringenina, propolina D e macarangina com atividade antiparasitária contra *Trypanosoma brucei brucei* (OMAR et al., 2015).

SHEN et al. (2005) demonstraram que compostos bioativos (piranoxantonas; blancoxantona, acetil blancoxantona, 3-hidroxiwhitoxantona e piranojacareubina) da *Calophyllum blancoi* (Clusiaceae), espécies utilizadas por abelhas para produção de própolis, especialmente a blancoxantona e piranojacareubina exibiram significativa atividade anti-coronavírus com valores de IC₅₀ de 3 e 15 µg/mL. Experimentos de CHEN et al. (2014) tem padronizado alguns experimentos de inibição viral (vírus da bronquite infecciosa - IBV, um tipo de coronavírus) com extrato de *Sambucus nigra*.

Um estudo de atividade anti-influenza A (H3N2) dos constituintes dos derivados sintéticos de éster de ácido cinâmico da própolis foram investigados e os resultados demonstraram que isopentil ferulato inibiu a replicação viral em estudos in vitro, além da produção de hemaglutininas (SERKEDJIEVA et al., 1992). O ácido tânico, 3-isoteaflavina-3-galato e teaflavina-3,3'-digalato, três compostos fenólicos do chá preto exerceram efeitos inibitórios da protease 3CLpro no SARS-CoV com valores de IC₅₀ de 3, 7 e 9,5 µM, respectivamente (CHEN et al., 2005).

Além disso, o ferruginol, 8β-hidroxiabieta-9, 13-dien-12-ona, 3β, 12-diacetoxiabieta-6,8,11,13-tetraeno, ácido betulônico, ácido betulínico, hinocinina, savinina e curcumina inibiram significativamente Replicação de SARS-CoV de 0 a 80 µM (WEN et al., 2007). Inspirados pela atividade antiviral de vários produtos naturais, 221 fitoquímicos foram testados contra SARS-CoV; dez diterpenos, dois sesquiterpenos, dois triterpenos, cinco lignanas e curcumina apresentaram atividade inibitória na faixa de 3 a 10 µM (WEN et al., 2007). Além disso, verificou-se que o diterpenóide 8b-hidroxiabieta-9, 13-dien-12-ona e uma lignina-savinina inibem a atividade do SARS-CoV 3CLpro com um SI> 667. Por outro lado, o ácido betulínico (SI 180) e savinina foram inibidores competitivos do SARS-CoV 3CLpro com valores de Ki de 8,2 e 9,1 µM, respectivamente. Da mesma forma, o trabalho publicado revelou que flavonas e biflavonas isoladas de *Torreya nucifera* também exibem efeitos inibitórios no SARS-CoV 3CLpro (RYU et al., 2010). Além disso, os valores de IC₅₀ de amentoflavona, apigenina, luteolina e quercetina foram 8,3; 280,8; 20,2 e 23,8 µM, respectivamente. Um artigo publicado por YU et al (2012) mostrou que a miricetina e a escutelina exercem efeito inibitório de SARS-CoV 3CLpro a 0,01–10 µM. Além disso, brousochalcone B, brousochalcone A, 4-hidroxiisolonchocarpin, papyriflavonol A, 3'- (3-metilbut-2-enil) -3', 4,7-trihidroxiflavano, kazinol A, kazinol B, brousoflavan A, kazinol F e O kazinol J isolados de *Broussonetia papyrifera* inibiram as proteases 3CLpro e a PLpro do SARS-CoV. Dentre estes, o papyriflavonol A apresentou a maior inibição contra o PLpro com um valor de IC₅₀ de 3,7 µM (PARK et al., 2017).

Atividade antiinflamatória e imunomodulatória de produtos apícola

Grupo de pesquisa de Silvia Hubner demonstrou que extrato de própolis marrom do Estado de Santa Catarina, Brasil, pode ser utilizada em co-terapia com vacinas para inibir parvovírus canino e coronavirus canino. O extrato de propolis marrom estimula a produção da resposta imune contra os antígenos estudados (FERNANDES e col. (2015).

Estudo semelhante foi realizado com extrato de própolis verde de São Paulo enriquecida com artemilina C. O extrato de própolis verde também foi utilizado em co-terapia com vacinas e demonstrou ter efeito imunomodulatório aumentando os níveis de IgG em plasma canino contra o coronavirus (FERREIRA et al., 2012). Estudos in vivo sobre artemilina C mostraram que esta substância inibe a produção de PGE2 durante a inflamação peritoneal. Esta atividade pode explicar, pelo menos em parte, a ação anti-inflamatória e efeitos antiedematogênicos da artemilina C observados no edema e peritonite de pata induzida por carragenina. A inibição da produção de óxido nítrico e TNF também foi relatada (PAULINO et al., 2008). Verificou-se que a artemilina C adicional tem fortes efeitos antioxidantes, podendo ser explicada por efeitos adicionais do ácido cafeoilquinóico e outros análogos do prenil (NAKAJIMA et al., 2009; MISHIMA et al., 2005).

Estudo de DENG-HAI ZHANG (2020) demonstrou que flavonoides (quercetina, luteolina, kaempferol) presentes em diferentes tipos de própolis, mel e pólen de abelha podem ser utilizados com ação antiviral e anti-inflamatória, outros flavonoides presentes na própolis vermelha (formononetina, naringenina, galangina, vestitol, medicarpina, isodalbergina) podem atuar com ação anti-inflamatória e inibir a febre funcionando como um extrato anti-covid19.

Grupo de pesquisa de José Maurício Sforcin tem demonstrado atividade anti-inflamatória e imunomoduladora de própolis verde, própolis marrom mexicana e própolis vermelha cubana, a qual apresenta a mesma composição da própolis vermelha brasileira. No estudo pode-se observar atividade anti-inflamatória e imunomoduladora para as própolis estudadas (CONTI et al. 2015).

A **tabela 2** demonstra que não apenas extratos de própolis, o mel, a géléia real e o pólen de abelha apresentam atividade antiviral, anti-inflamatória e imunomoduladora.

Pré-ativação in vivo de macrófagos, por extrato de própolis verde administrado a roedores, é sugerida para aumentar a produção de óxido nítrico, após ativação com interferon gama (INF- γ) e, conseqüentemente, reduzir a proliferação de linfócitos (SÁ-NUNES et al., 2003). O efeito inibitório da linfoproliferação por própolis pode estar associado à produção de citocinas reguladoras, como IL-10 e TGF- β (ARAUJO et al., 2012; SFORCIN, 2007), bem como, os anti-inflamatórios / efeitos antiangiogênicos da própolis também podem ser associadas à modulação da citocina TGF- β 1 (MOURA et al., 2011). Trabalhos recentes demonstraram que a administração de própolis em curto prazo, para camundongos, afeta a produção basal e estimulada de IFN- γ , o que pode estar relacionadas às suas propriedades anti-inflamatórias (ARAUJO et al., 2012; PAGLIARONE et al., 2009; ORSATTI et al., 2010; MISSIMA et al., 2010).

A ativação de macrófagos e as taxas de liberação de óxido nítrico foram estudadas usando extrato etanólico de própolis, em camundongos estressados, para avaliar os efeitos da própolis na imunossupressão relacionada ao estresse. Os resultados mostraram que a própolis reduz a produção de óxido nítrico. As características histológicas do timo, medula óssea e glândula adrenal foram alteradas, mas não foram observadas alterações histológicas no baço. Os autores concluíram que produtos à base de própolis podem ser utilizados para o tratamento do estresse (ARAUJO et al., 2012; MISSIMA & SFORCIN, 2008). Assim, demonstrou-se que o extrato etanólico de própolis

inibe a transcrição do gene indutível de óxido nítrico sintase (iNOS) por ação no NF- κ B locais no promotor iNOS de forma dependente da concentração (ARAUJO et al., 2012; SONG et al., 2002).

Diferentes componentes da própolis foram estudados para avaliar sua aplicação terapêutica. Flavonoides, ácidos fenólicos, como o éster fenílico do ácido cafeico (CAPE) e ésteres são os compostos mais biologicamente ativos (Tabela 2) (ARAUJO et al., 2012; BURDOCK, 1998; DAUGSCH et al., 2008; BAUMANN et al., 1980; SILVA et al., 2007). Esses compostos exercem múltiplos efeitos sobre bactérias, fungos e vírus e também apresentam atividades antiinflamatória, antioxidante, imunomodulatória, cicatrizante, antiproliferativa e antitumoral (ARAUJO et al., 2012; MACHADO et al., 2008; PAGLIARONE et al., 2009; BUYUKBERBER et al., 2009; JAGANATHAN & MANDAL, 2009; MEDIC-SARIC et al., 2009; PILLAI et al., 2010; MOREIRA et al., 2011; LOTFY, 2006).

A atividade anti-inflamatória da própolis parece estar associada à presença de flavonoides, principalmente galangina e quercetina. Demonstrou-se que esses flavonoides inibem a atividade da ciclooxigenase e lipoxigenase e reduzem os níveis de PGE2 e a liberação e expressão da isoforma induzida ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (ARAUJO et al., 2012; SHIMOI et al., 2000; RASO et al., 2001). Estudos utilizando modelos animais de inflamação aguda e crônica mostraram que o ácido cafeico é essencial para a atividade anti-inflamatória da própolis, pois inibe a síntese de ácido araquidônico e suprime a atividade enzimática de COX-1 e COX-2 (ARAUJO et al., 2012; BORRELLI, 2002). Além disso, o ácido cafeico inibe a expressão gênica da COX-2 (ARAUJO et al., 2012; MICHALUART et al., 1999) e a atividade enzimática da mieloperoxidase (ARAUJO et al., 2012; FRENKEL et al., 1993), ornitina descarboxilase, lipoxigenase e tirosina quinase (Rao et al., 1993). Ácido cafeico também apresenta atividade imunossupressora, inibindo os eventos precoces e tardios da ativação das células T e a consequente liberação de citocinas como IL-2 (ARAUJO et al., 2012; MARQUEZ et al., 2004) de uma maneira inespecífica de inibição dos canais iônicos (ARAUJO et al., 2012; NAM et al., 2009). Crisina, um flavonoide isolado da própolis, também parece suprimir a expressão de COX-2 por inibindo um fator nuclear para IL-6 (ARAUJO et al., 2012; WOO et al., 2005).

O éster fenil do ácido cafeico (CAPE), o componente ativo mais amplamente estudado e biológico da própolis, inibe a produção de citocinas e quimiocinas, a proliferação de células T e a produção de linfocinas, resultando em uma diminuição do processo inflamatório. O mecanismo deve estar relacionado à via de sinalização de NF- κ B (ARAUJO et al., 2012; NATARAJAN et al., 1996; WANG et al., 2009; 2010). CAPE é um potente inibidor da ativação do fator nuclear - κ B (NF κ B) (ARAUJO et al., 2012; SHVARZBEYN & HULEIHEL, 2011) e a inibição de NF- κ B pode resultar em uma expressão reduzida da COX-2, cujo gene é regulado por NF- κ B (MAFFIA et al., 2002) e em uma potente inibição do NO, bloqueando a ativação de iNOS (ARAUJO et al., 2012; NAGAOKA et al., 2003).

Outros estudos investigaram os efeitos da própolis e de seus componentes polifenólicos (por exemplo, flavonóides) na produção de óxido nítrico induzida por LPS e na expressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) por macrófagos ativados (ARAUJO et al., 2012; SONG et al., 2002; HÄMÄLÄNEIN et al., 2007). As classes mais eficazes de compostos polifenólicos foram flavonóides, especialmente isoflavonas e flavonas. Além disso, oito compostos que foram capazes de inibir a produção de óxido nítrico e a expressão de iNOS foram identificados. Quatro compostos (genisteína, kaempferol, quercetina e daidzeína) inibiram a ativação de dois fatores importantes de transcrição gênica para iNOS, ou seja, transdutor de sinal e ativador da transcrição 1 (STAT-1) e NF- κ B, enquanto outros quatro compostos (flavona, isoramnetina, naringenina e pelargonidina) inibiram apenas o NF- κ B (HÄMÄLÄNEIN et al., 2007). Outro estudo mostrou que os flavonoides selecionados, incluindo fisetina, kaempferol, morina, miricetina e quercetina, exibiram propriedades antioxidantes distintas contra diferentes tipos de radicais livres (WANG et al., 2006). Esses resultados indicam que os flavonoides têm diferentes efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, apesar de seus efeitos estruturais e similaridade (HÄMÄLÄNEIN et al., 2007; WANG et al.,

2006). Alguns flavonoides estimulam os macrófagos para a produção de eicosanoides e destroem o excesso de oxidantes (HAVSTEEN, 2002).

Recentemente, foram publicados estudos sobre as atividades biológicas conhecidas do CAPE, bem como sobre as atividades de outros compostos, bem como a Artepillin C, além da descoberta de novos componentes isolados da própolis de diferentes regiões, mostrando perspectivas sobre própolis e seus componentes individuais para a medicina (AVIELLO et al., 2010; SALATINO et al., 2011).

Plantas Medicinais com propriedades antiviral e anti-SARS-Covid

Medicina Tradicional Chinesa e Coreana

Algumas estratégias usadas milenarmente pela Medicina Tradicional Chinesa e Coreana foram colocadas em prática neste surto do COVID-19 pelos chineses. A **tabela 3** mostra as principais fórmulas utilizadas na China para preparação de chás medicinais e tratamento da população Chinesa.

A **tabela 4** também mostra que a Coreia do Sul está utilizando recursos naturais (combinação de plantas medicinais) para tratar a população seguindo o mesmo modelo da China.

O conhecimento milenar baseado em medicina tradicional chinesa (MTC) e coreana levou a combinação de plantas medicinais para estabelecer fórmulas medicinais a base de plantas para reestabelecer o paciente de enfermidades tratando o paciente de maneira holística (tratar e recuperar o paciente como um todo). Tais fórmulas são documentadas em livros de medicina tradicional chinesa. A combinação de plantas usadas durante a pandemia pelos Chineses tem como alvo vários aspectos do coronavírus, tais como: coronavírus e podemos citar: o vírus, a hiperinflamação aguda (tempestade de citocinas) e a imunidade do paciente para realizar sua auto-cura contra o vírus. A discussão dessa tríade de tratamento (vírus, hiperinflamação e imunomodulação) são discutidas em algumas fórmulas de plantas utilizadas pela medicina tradicional chinesa para tratamento de outras doenças e que estão sendo adaptadas para tratamento da COVID-19 e que citamos nos próximos parágrafos.

O conhecimento e a experiência apresentados nessas formulações também podem fornecer abordagens terapêuticas novas e alternativas em combinação com o tratamento quimioterápico para o tratamento do coronavirus-2.

Um exemplo interessante recente é o desenvolvimento bem-sucedido da fórmula PHY906 para MTC relatada pelo Dr. Y. C. Cheng (YE et al., 2007). PHY906 é uma formulação de medicina chinesa composta por quatro ervas medicinais (Yen et al., 2009; Zhang e Ma, 2010): Huang Qin (raízes secas de *Scutellaria baicalensis* Georgi), Baishao (raízes secas de *Paeonia lactiflora* Pall), Gan Cao (raízes e rizomas secos e fritos como mel de *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, *Glycyrrhiza inflata* Bat ou *Glycyrrhiza glabra* L.) e Da Zao (frutos secos de *Ziziphus jujuba* Mill). Esta formulação mostrou-se eficaz como adjuvante em abordagens de quimioterapia para tratamento de câncer (Ye et al., 2007). Verificou-se que reduz a toxicidade gastrointestinal induzida pela quimioterapia (Lam et al., 2010) e pode ser usado como terapia adjuvante para quimioterapia usando capecitabina (YEN et al., 2009), irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorina (WANG et al., 2011a) em câncer colorretal avançado (KUMMAR et al., 2011) e malignidades pancreáticas e outras neoplasias gastrointestinais (KUMMAR et al., 2011; SAIF et al., 2010; YEN et al., 2009).

Juzen-taiho-to (TJ-48) é um extrato preparado a partir de uma mistura de 10 espécies de plantas medicinais, incluindo *Angelica sinensis*, *Paeonia lactiflora*, *Atractylodes macrocephala*, *Poria cocos*, *Cinnamomum cassia*, *Astragalus membranaceus*, *Liquisticum wallichii*, *Glycyrrhiza inflata* e *Rehmannia glutinosa* (SAIKI, 2000). Essa fórmula medicinal tem sido tradicionalmente usada contra anemia, anorexia, exaustão extrema e fadiga (SAIKI, 2000). Foi demonstrado que o TJ-48 aumenta a produção de anticorpos, a atividade mitogênica nos esplenócitos e células B e a atividade anti-complementar e ativa os macrófagos pela administração oral de TJ-48 (YAMADA, 1989).

O TJ-41 (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang) é outra formulação tradicional de plantas, contendo *Pinellia tuber*, *Scutellaria baicalensis*, ***Zingiberis rhizoma***, *Zizyphi fructus*, *Coptidis rhizoma*, *Glycyrrhiza radix* e *Panax ginseng* (YANG et al., 2010). Foi relatado que o TJ-41 melhora a imunidade concomitante contra o desenvolvimento do tumor e restaura a resposta antitumoral da célula T efetor em camundongos portadores de tumor (LI et al., 1999).

Segundo ANG et al. (2020) as plantas medicinais usadas com maior frequência na China para tratamento do coronavírus em todos os estágios da doença (leve, moderado, sereno e estágio de recuperação) foram *Glycyrrhizae Radix* et Rhizoma (72), *Armeniacae amarum Semen* (70), *Ephedrae Herba* (56), *Gypsum fibrosum* (48), *Scutellariae radix* (37), *Atractylodis macrocephalae Rhizoma* (35), *Poria Sclerotium* (34), *Citri Reticulatae Pericarpium* (34), *Pinelliae Rhizoma Praeparatum* (34). Algumas plantas são também utilizadas na culinária como *Cinnamomi Ramulus* um tipo de canela, gengibre e algumas frutas cítricas como a laranja azeda; a efedra, *Ephedra tweediana Fisch* encontrada na região de Porto Alegre RS.

Plantas Medicinais da Índia

A Índia, o segundo país mais populoso do mundo com uma população de 1,30 bilhões de pessoas, também publicou recentemente um documento oficial do governo com as principais plantas medicinais utilizadas nas formas de chás medicinais, medicamento fitoterápico, na medicina tradicional da Índia, composta por medicinais alternativas como: Ayurveda, Yoga, naturopatia, Unani, Sidhha e tratamento homeopático. Essas práticas são combinadas, também chamada de medicina AYUSH, para tratamento preventivo e profilático. A **tabela 5** mostra as principais plantas medicinais publicadas pelo governo indiano para tratamento da população. Uma parcela destas já apresenta efeito antiviral e anti-covid comprovados.

Na medicina Ayurveda utiliza-se as ervas indianas como tratamento e estratégia preventiva para várias doenças, incluindo infecções virais respiratórias. O propósito do uso dessas ervas, em infecções respiratórias virais, é criar efeitos imunoestimulantes e moduladores da inflamação para gerenciar o sistema imunológico. A abordagem holística dos sistemas de medicina AYUSH concentra-se na prevenção através da modificação do estilo de vida, controle dietético, intervenções profiláticas para melhorar a imunidade e remédios simples com base na apresentação dos sintomas (AYUSH, 2020).

Algumas destas espécies já apresentam estudos que comprovam efeito inibitório de replicação do coronavírus. VIMALANATHAN et al. (2009) demonstraram, em camundongos, a atividade anti-coronavírus (um substituto do SARS-CoV) de plantas utilizadas em Tamil Nadu: *Indigofera tinctoria*, *Vitex trifolia*, *Gymnema sylvestre*, *Abutilon indicum*, *Leucas aspera*, *Cassia alata*, *Sphaeranthus indicus*, *Clitoria ternatea*, *Clerodendrum inerme* Gaertn, *Pergularia daemi* e *Evolvulus alsinoides*.

Vitex trifolia e *Sphaeranthus indicus* reduzem as citocinas inflamatórias usando a via NF-kB, uma via que está implicada no desconforto respiratório na SARS-CoV (ALAM et al., 2002; SRIVASTAVA et al., 2015). *Clitoria*

ternatea foi identificada como um inibidor da metaloproteinase, ADAM17, uma metaloproteinase que está envolvida na fragmentação da ECA pode ser direcionado usando essa planta, pois a fragmentação da ECA-2 tem sido associada a um aumento da formação de vírus (MAITY et al., 2012). *Glycyrrhiza glabra* (NOURAZARIAN, 2015) e *Allium sativum* (Keyaerts et al., 2007) tem como alvo a replicação viral do SARS-CoV, surgindo como candidatos promissores contra o SARS-CoV-2. *Clerodendrum inerme* Gaertn possui potencial para inativar o ribossomo viral, isso pode ser mais investigado por sua utilidade como um medicamento direcionado à tradução da proteína SARS-CoV-2 (OLIVIERI et al., 1996). Da mesma forma, *Strobilanthes Cusia* (TSAI et al., 2020) bloqueou a síntese do genoma do RNA viral e atividade da protease induzida por papaína visando o HCoV.

Na Ásia, as florestas do Himalaia são ricas em plantas medicinais e um estudo documentou a presença de plantas utilizadas tradicionalmente contra bronquite (AMBER et al., 2017). O estudo examinou as propriedades antivirais das plantas contra bronquite, o que mostrou que *Hyoscyamus niger*, *Justicia adhatoda* e *Verbascum thapsus* reduziram infecções causadas por vírus influenza. O mecanismo molecular pelo qual essas plantas atacam o vírus influenza pode ser estudado para entender se eles atacam alguma molécula que se sobreponha entre SARS-CoV-2 e Influenza vírus. O *Hyoscyamus niger* foi considerado broncodilatador e teve efeitos inibitórios no canal Ca^{2+} (GILANI et al., 2008). Isso pode ser usado para direcionar os canais orf3a Ca^{2+} que desencadeiam várias vias após a infecção viral. Mais importante ainda, várias plantas medicinais mostraram efeitos inibitórios contra a ECA, incluindo *Coriandrum sativum* (HUSSAIN et al., 2018), *Boerhaavia diffusa*, *Cynara scolymus*, *Coscinium fenestratum*, ***Punica granatum***, *Cassia occidentalis* e *Embeliaribes*. *Punica granatum* mostrou um modo de ação competitivo, enquanto os demais foram inibidores inespecíficos (KHAN e KUMAR, 2019; PRATHAPAN et al., 2013).

Uma das espécies tropicais da família Acanthaceae, *Andrographis paniculata* (kalmegh), presente no sul da Ásia, tem forte capacidade de tratamento de infecções respiratórias virais em sistemas ayurvédicos e outros sistemas medicinais (YARNELL, 2018; ARORA et al., 2011; COON e ERNST, 2004). Observou-se que *Andrographis paniculata* suprimiu moléculas aumentadas de proteína 3 do receptor semelhante a NOD (NLRP3), caspase-1 e interleucina-1 β , que estão amplamente envolvidas na patogênese da SARS-COV e provável SARS-CoV-2 (Liu et al., 2020). A planta *Salacia oblonga* (HE et al., 2011), outra planta de Tamil Nadu, também exibiu efeitos supressores no sinal AT1 da angiotensina II, que estava relacionado a danos nos pulmões.

Algumas espécies também mostraram ações inibitórias em relação às proteases do HIV; essas plantas podem ser drogas promissoras para o COVID-19. Eles incluem *Acacia nilotica* (SHANTI, 2016), *Eugenia jambolana* (OTAKE et al., 1995), *granulado Euphorbia* (SHANTI, 2016). *Ocimum sanctum* (Rege e Chowdhary, 2014), *Ocimum kilim e scharicum* (THAYIL SEEMA e THYAGARAJAN, 2016), *Solanum nigrum* (YU, 2004), *Vitex negundo* (NAIR, 2012) têm como alvo a atividade da transcriptase reversa de HIV e também pode ser estudado quanto à atividade contra SARS-CoV-2. Além disso, sabe-se que *Sambucus ebulus* (GANJHU et al., 2015) inibe a atividade de vírus envolvidos e pode ser usado para atingir esse vírus. Essas plantas medicinais podem ser usadas para melhorar os sintomas do COVID-19. Embora muitas plantas medicinais tenham sido identificadas, muita pesquisa deve ser realizada para o desenvolvimento de medicamentos específicos para SARS-CoV-2. Portanto, é importante explorar o efeito desses medicamentos tradicionais prescritos na SARS-CoV-2.

Plantas Medicinais utilizadas no Brasil no tratamento de doenças respiratórias

O Brasil possui uma diversidade de plantas medicinais utilizadas pela população. A Anvisa publicou em dezembro de 2017 a lista das plantas medicinais que podem ser utilizadas pela população brasileira. Nesta lista de 72 plantas

medicinais podemos observar que algumas plantas medicinais listadas na tabela 5 podem ser utilizadas para tratar sintomas respiratórios relacionados a asma, bronquites, afecções do trato respiratório, inflamação do trato respiratório que podem estar associados ao COVID-19. Outras plantas que podem ser utilizadas como medicamentos fitoterápicos estão listados na farmacopeia 6ª edição de 2019.

Vale lembrar que o modelo de uso de plantas medicinais brasileiro para tratamento de doenças é bastante diferente do modelo de medicina tradicional chinesa (MTC), modelo de medicina coreano e da medicina Ayuverda. Apenas uma planta medicinal deve ser escolhida para tratamento dos sintomas, evitando assim problemas de intoxicação ou mortes por plantas medicinais. A **tabela 6** também mostra possíveis efeitos adversos e algumas orientações para evitar uso com alguns tipos de medicamentos sintéticos.

Algumas plantas nativas da região da Índia também podem ser encontradas na lista de plantas medicinais brasileira (Brasil, ANVISA, 2017) e na relação de medicamentos fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (Brasil, Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, 2019) como o *Hyoscyamus niger* (nome popular meimemdro negro), *Coriandrum sativum* (nome popular coentro), *Cynara scolymus* (Nome popular alcachofra), *Punica granatum* (nome popular romã) e *Sambucus ebulus* (*Sambucus nigra*) de nome popular sabugueiro.

O gênero *Mikania*, da família Asteraceae, compreende cerca de 450 espécies, muitas das quais são encontradas no Brasil e outros países da América do Sul, além de regiões tropicais da Ásia e África (GRAÇA et al., 2007). As espécies de *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata*, são plantas medicinais amplamente denominadas de guaco, no Brasil. As folhas de ambas as espécies são utilizadas para tratar doenças respiratórias (BERTOLUCCI et al., 2008). Tem sido relatado que os extratos de guaco possuem propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas e broncodilatadoras, e devido a seus efeitos importantes, o xarope de guaco e outras preparações são distribuídos gratuitamente através de vários programas governamentais de fitoterapia. Os efeitos farmacológicos do guaco foram atribuídos a alguns de seus principais metabólitos, como a cumarina, ácido o-cumárico e ácido caurenóico (GASPARETTO et al., 2015). Della Pasqua et al. em 2018, conduziram um estudo experimental em camundongos induzidos à pleurisia e demonstraram que as espécies de *Mikania laevigata* e *Mikania glomerata* Sprengel foram eficazes no controle da inflamação aguda, sendo que a espécie *Mikania laevigata* obteve uma maior eficácia. Um outro estudo utilizando camundongos induzidos à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), um extrato contendo *Mikania glomerata*, *Arctium lappa*, *Plantago major* e *Equisetum arvense*, se mostrou eficaz na redução da infiltração de células inflamatórias e na redução dos níveis de importantes citocinas inflamatórias, tais como IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α e fator de transcrição NF-kB (POSSEBON et al., 2018). *Mikania laevigata* demonstrou atividade anticoagulante in vitro em um estudo envolvendo seres humanos, reduzindo os níveis séricos de fibrinogênio (LEITE et al., 2019).

Uncaria tomentosa, comumente conhecida como Unha de gato, é uma videira comprida da família Rubiaceae que cresce nas terras altas da floresta Amazônica. Desde tempos antigos, povos indígenas do Peru e de outros da América do Sul, utilizavam suas cascas e raízes para preparar uma decocção para tratar muitas doenças incluindo asma, artrite reumatóide e outras doenças inflamatórias (CISNEROS et al., 2005). *Uncaria tomentosa* tem sido previamente descrita para lidar com muitas doenças inflamatórias, modulação do sistema imune e com atividade antitumoral. A Unha de gato contém mais 50 constituintes químicos incluindo, alcaloides, Polifenóis, entre outros, sendo a Mitrafilina seu principal alcaloide (DE LA PAZ et al., 2015). Em um estudo de experimental com o objetivo de determinar a capacidade da Mitrafilina em modular a ativação neutrofílica e regular citocinas inflamatórias em cultura celular, os autores concluíram que a Mitrafilina diminuiu a ativação neutrofílica e reduziu a expressão e secreção das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-8, para níveis basais (DE LA PAZ et al., 2016). Em outro estudo avaliando a hiperresponsividade brônquica em camundongos e citocinas pró-inflamatórias in vitro, ambos

os extratos da casca e das folhas da *Uncaria tomentosa*, foram eficazes na diminuição das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6, bem como o fator de transcrição NF- κ B, por outro lado, o extrato da casca foi mais eficaz no tratamento da inflamação asmática, enquanto que o extrato das folhas foi mais eficaz no controle da mecânica respiratória (AZEVEDO et al., 2018).

A espécie *Cissampelos sympodialis* pertencente à família Menispermaceae é uma trepadeira conhecida popularmente como Milona, utilizada na medicina popular para o tratamento de doenças do aparelho respiratório associado a asma, tosse, bronquite e resfriado comum. Estudos fitoquímicos da *Cissampelos sympodialis* mostram a identificação de 10 substâncias, todos pertencentes a classe dos alcaloides. São eles: um com o núcleo morfinânico (Milonina), três com o núcleo aporfínico (Liriodenina, laurifolina e phanostenina) e seis com o núcleo bisbenziltetrahidroisoquinolínico (warifteina, metilwarifteina, simpodialina- β -N-óxido, roraimina, Des-7'-O-metilroraimina e epi-Des-7'-O-metilroraimina) (CORTES et al. 1995; DEFREITAS et al., 1995; DELIRA et al., 2002). Os principais usos descritos na medicina popular para esta planta são indicações para tosse, bronquite e resfriado comum que foram inicialmente comprovados cientificamente tanto nos extratos aquoso como etanólico bruto que mostraram entre outros, efeito anti-inflamatório associado a asma, como também quanto aos componentes químicos isolados, todos do grupo dos alcalóides com destaque para warifteina e milonina, que também ficou demonstrado em bases científicas que seguiam essa mesma linha de atividade farmacológica, respaldando assim o uso desse vegetal na medicina popular (BEZERRA-SANTOS et al., 2012; VIEIRA et al., 2012; ALVES et al. 2017; LIMA et al. 2014;). Efeito antiviral de *Cissampelos sympodialis* também foi demonstrado cientificamente (LEITE et al. 2016).

O gênero *Glycyrrhiza* consiste em cerca de 30 espécies pertencentes à família Fabaceae, das quais *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza inflata* e *Glycyrrhiza eurycarpa*, são geralmente reconhecidas como alcaçuz por seu sabor doce. Na Índia, é relatado que é cultivado em Jammu e Caxemira, Delhi, Gujarat e Haryana (VIBHA et al., 2009). É também chamada de glycirrhiza, liquiritae radix e licorice. *Glycyrrhiza* é um dos mais velhos e mais populares fitoterápicos do mundo. Muitos dos usos históricos ainda são praticados atualmente, pois vários estudos demonstram ações farmacológicas, tais como atividades antioxidante, anti-inflamatória, expectorante, anti-ulceroso, antibacteriano, antifúngico, antiviral, antimutagênico, hepatoprotetor, neuroprotetor, sedativo, anti-depressivo, ansiolítico. O principal constituinte das raízes é a glycirrhizina, uma saponina triterpenóide, que é quase 50 vezes mais doce do que sacarose, sendo o ingrediente ativo primário (PASTORINO et al., 2018). Em um estudo conduzido por Gao et al., em 2015, com o objetivo de avaliar o potencial terapêutico da *Glycyrrhiza glabra* em ratos induzidos a fibrose pulmonar, os autores encontraram que o ácido glycyrrhizico, além de melhorar notavelmente a fibrose pulmonar, também atenuou a inflamação, estresse oxidativo e ativação da via de sinalização do fator de transformação de crescimento beta (TGF- β) nos pulmões (GAO et al., 2015). Um outro estudo em camundongos, foi demonstrado que a licochalcona A suprimiu significativamente a secreção de muco e a infiltração de eosinófilos, bloqueando a expressão de citocinas Th2 e eotaxina em camundongos asmáticos. A licochalcona A também atenuou as respostas inflamatórias e oxidativas nas células epiteliais da traqueia e melhorou a inflamação das vias aéreas e o estresse oxidativo em camundongos asmáticos (HUANG et al, 2019). Lee et al., em 2019, também demonstraram que a glycyrrhizina inibiu citocinas pró-inflamatórias, desempenhando um papel fundamental na fase inicial da resposta inflamatória. Os resultados deste estudo sugerem que a glycyrrhizina pode ser usada como uma nova estratégia terapêutica para inflamação pulmonar (LEE et al., 2019).

Plantas medicinais com mecanismo de ação comprovados anti-covid ou antiviral

Algumas plantas medicinais chinesas e coreanas são conhecidas por seus efeitos antivirais e, portanto, foram investigadas quanto a um possível papel contra o SARS-CoV (**Tabela 7**). Dos 200 extratos de ervas testados, *Lycoris radiata*, *Artemisia annua*, *Pyrrhosia lingua* e *Lindera agregata* exerceram efeito anti-SARS-CoV com 50% de concentração efetiva (CE₅₀) na faixa de 2,4-88,2 µg/mL (LI et al., 2005).

Uma planta medicinal *Lycoris irradia*, o extrato mais ativo, resultou no isolamento de licorine, que inibiu SARS-CoV com um valor de CE₅₀ de 15,7 nM (LI et al., 2005). Além disso, o alto índice de seletividade (> 900) de licor nas linhagens celulares VeroE6 e HepG2 o torna um bom candidato para o desenvolvimento de novos medicamentos. Pesquisas publicadas por Lau e colaboradores mostraram que o extrato aquoso de *Houttuynia cordata* inibe duas proteínas principais da SARS-CoV, a protease do tipo quimotripsina (3CLpro) e a polimerase de RNA dependente de RNA (RdRp) (LAU et al., 2008). O extrato também aumentou a contagem de células CD4 + e CD8 + em animais de teste, sugerindo seu efeito imunostimulador que pode ser uma vantagem adicional em relação ao seu papel em retardar a replicação viral.

Da mesma forma, o extrato aquoso de folhas de outra erva medicinal tradicional chinesa, *Toona sinensis*, inibiu a replicação de SARS-CoV com valores de CE₅₀ variando de 30 a 40 µg/mL e valores de SI variando de 12 a 17 (CHEN et al., 2008). Além disso, extratos de *Rheum officinale*, *Polygonum multiflorum*, emodin e alguns outros constituintes principais dessas plantas foram testados e foram encontrados para inibir a interação da proteína SARS-CoV (S) e ACE2 com valores de IC₅₀ variando entre 1 e 10 µg/mL para extratos e 200 µM para emodina (HO, WU, CHEN, LI e HSIANG, 2007). Observe aqui que a proteína spike (S) da SARS-CoV usa a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor funcional para infectar células hospedeiras (LI, 2016).

Estudo de SCHWARZ et al (2014) demonstrou que a emodina pode inibir o canal de íons 3a do coronavírus SARS-CoV e HCoV-OC43 responsáveis pela liberação do vírus na célula infectada, bem como a liberação do vírus pelo HCoV-OC43 com um valor K_{1/2} de cerca de 20 µM.

Dos 200 extratos de mais de 50 ervas medicinais chinesas testadas, seis extratos deles (*Gentiana scabra*, *Dioscorea batatas*, *Cassia tora*, *Taxillus chinensis*, *Cibotium barometz*) exibiram atividade inibitória contra SARS-CoV 3CLpro. Nesse sentido, as frações metanólicas de *C. barometz* e *D. batatas* apresentaram inibição significativa da atividade de SARS-CoV 3CLpro com valores de IC₅₀ de 39 e 44 µg/mL, respectivamente (WEN et al., 2011). Da mesma forma, os extratos de *Anthemis hyalina*, *Nigella sativa* e *Citrus sinensis* diminuíram a replicação do vírus quando a célula HeLa-CEACAM1a (molécula de adesão celular 1a relacionada com antígeno carcinoembrionário epitelial HeLa-epitelial 1a) foi infectada com MHV-A59 (vírus da hepatite de camundongo-A59) CoV, sendo *A. hyalina* a mais ativa entre as três plantas testadas (ULASLI et al., 2014). Embora a expressão do gene TRP tenha sido reduzida após o tratamento com esses extratos, um aumento no nível intracelular de cálcio tornou inconclusivo correlacionar esse efeito com a diminuição da replicação viral.

KIM et al (2019) demonstraram que 3 alcaloides tetrândrina, fangchinolina e cefarantina, inibem significativamente no estágio inicial a morte celular induzida por vírus em células pulmonares humanas MRC-5 infectadas por HCoV-OC43 com valores de IC₅₀ de 0,33; 1,01 e 0,83 µM, respectivamente (KIM et al. al., 2019). Inspirados pela atividade antiviral de vários produtos naturais, 221 substâncias foram testadas contra SARS-CoV: dez diterpenos, dois sesquiterpenos, dois triterpenos, cinco lignanas e curcumina apresentaram atividade inibitória na faixa de 3 a 10 µM (WEN et al., 2007). Além disso, verificou-se que o diterpenoide 8β-hidroxiabieta-9,13-dien-12-ona e uma lignina-savinina inibem a atividade do SARS-CoV 3CLpro com um SI > 667. Por outro lado, o ácido betulínico (SI 180) e savinina foram inibidores competitivos do SARS-CoV 3CLpro com valores de Ki de 8,2 e 9,1 µM, respectivamente. Os primeiros trabalhos de Koehn e colegas demonstraram que o halituna, um diterpeno aldeído

isolado de alga marinha *Halimeda*, exibe efeito antiviral contra o coronavírus murino A59 (KOEHN, GUNASEKERA, NEIL & CROSS, 1991).

Pesquisas de PARK et al (2012) demonstraram atividade antiviral das tanshinonas (por exemplo, tanshinona I, rosmariquinona) derivadas da *Salvia miltiorrhiza* que inibiram a infecção e replicação da SARS-CoV 3CLpro e da protease do tipo papaína (PLpro) a 1–1000 μM (PARK et al., 2012). Dos sete compostos testados, os valores mais importantes de IC_{50} observados contra 3CLpro e PLpro foram para tanshinona I (38,7 e 8,8 μM , respectivamente) e diidrotanshinona I (14,4 e 4,9 μM , respectivamente).

O ácido tânico, 3-galato-3-isoteaflavina-3-galato e teaflavina-3,3'-digalato, três compostos fenólicos do chá preto exerceram efeitos inibitórios no SARS-CoV 3CLpro com valores de IC_{50} de 3, 7 e 9,5 μM , respectivamente (CHEN et al., 2005). Por outro lado, os compostos fenólicos de *Isatis indigotica* exibiram um efeito inibitório no SARS - CoV 3CLpro com valores de IC_{50} de 217; 752; 8,3; 365 e 1210 μM para sinigrina, índigo, aloe emodin, hesperetina e β -sitosterol, respectivamente. (LIN et al., 2005). Da mesma forma, o trabalho publicado revelou que flavonas e biflavonas isoladas de *Torreya nucifera* também exibem efeitos inibitórios no SARS-CoV 3CLpro (RYU et al., 2010). Além disso, os valores de IC_{50} de amentoflavona, apigenina, luteolina e quercetina foram 8,3; 280,8; 20,2 e 23,8 μM , respectivamente.

Um artigo publicado por YU e colegas de trabalho mostrou que a miricetina e a escutelina exercem efeito inibitório de SARS-CoV 3CLpro a 0,01–10 μM (YU et al., 2012). Além disso, broussochalcone B, broussochalcone A, 4-hydroxyisolonchocarpin, papyriflavonol A, 3'- (3-metilbut-2-enil) -3', 4,7-trihidroxi-flavano, kazinol A, kazinol B, broussoflavan A, kazinol F e O kazinol J isolado de *Broussonetia papyrifera* inibiram as proteases SARS-CoV 3CLpro e a PLpro, onde o papyriflavonol A apresentou a maior inibição contra o PLpro com um valor de IC_{50} de 3,7 μM (PARK et al., 2017). Trabalhos anteriores de outros pesquisadores revelaram que quatro saikosaponinas, a saikosaponina A, B2, C e D (5–25 μM / L), exibem atividade contra o CoV-229E humano, com valores de CE_{50} de 8,6; 1,7; 19,9 e 13,2 μM , respectivamente; a saikosaponina B2 inibiu os estágios de inserção e penetração viral (CHENG, NG, CHIANG e LIN, 2006).

A higromicina B derivada de *Streptomyces hygroscopicus* reduziu a replicação do vírus da hepatite de camundongo MHV-A59 e focos necróticos do fígado de maneira dependente da dose (MACINTYRE, CURRY, WONG & ANDERSON, 1991). Além disso, a actinomicina D, um antibiótico da bactéria *Streptomyces parvulus*, inibiu os estágios de fixação e penetração de CoV em concentrações entre 5 e 25 μM com um valor de CE_{50} de 0,02 μM (CHENG, NG, CHIANG & LIN, 2006). Da mesma forma, o ginsenosídeo Rb1 (Gynosaponin C), um dos ginsenosídeos bioativos (classe de glicosídeos esteroidais- e saponinas triterpênicas) obtidos a partir do *Panax ginseng* exibiu atividade antiviral a 100 μM (WU et al., 2004).

Entre a coleção clínica do NIH de 727 compostos testados quanto à atividade antiviral contra vírus corona de murinos e humanos, o alcaloide macetaxina (homoharringtonina) foi o mais potente com um IC_{50} de ~ 11 nM (CAO, FORREST & ZHANG, 2015). Por outro lado, a tiloforina e a 7-metoxicriptopleurina, dois alcaloides isolados de *Tylophora indica* inibiram a atividade das proteínas N e S, bem como a replicação viral do vírus da gastroenterite transmissível por coronavírus enteropatogênico (YANG et al., 2010). Esses compostos apresentaram atividade antiviral notável com valores de IC_{50} de 0,018 e <0,005 μM , respectivamente. A cefarantina também inibiu a enzima protease SARS-CoV em concentrações de 0,5 a 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ZHANG et al., 2005). Por outro lado, trabalhos recentes de SHEN et al (2019) indicaram que a berbamina inibe o HCoV-NL63 com um valor de IC_{50} 1,48 μM (SHEN et al., 2019).

Descobertas recentes mostraram que a licorina, a emetina e o micofenolato de mofetil agem contra o HCoV-OC43, o HCoV-NL63, o MERS-CoV e o MHV-A59 a 0-5 μM (SHEN et al., 2019). Além disso, a licorina e a emetina inibiram a divisão celular e inibiram a síntese de RNA, DNA e proteínas, respectivamente, enquanto o micofenolato mofetil exerceu um efeito imunossupressor nas espécies de CoV. Por outro lado, o eckol, 7-phloroeckol, phlorofucofuroeckoln e dieckol isolados de *Ecklonia cava* bloquearam a ligação do vírus a células epidêmicas porcinas em concentrações compreendidas entre 1 e 200 μM com valores de IC_{50} de 22,5, 18,6, 12,2 e 14,6 μM , respectivamente (KWON et al., 2013).

Os compostos naturais procianidina A2, procianidina B1 e cinnamtanina B1, isolados do córtex de Cinnamomi, inibiram a infecção por SARS-CoV a 0-500 μM (ZHUANG et al., 2009). Por outro lado, tetra-O-galoyl-beta-D-glicose, luteolina e tetra-O-galoyl-beta-D-glicose bloquearam a entrada da célula hospedeira do SARS-CoV em $0-10^{-10}$ mol/L (YI et al., 2004). Em outro estudo, bavachinin, neobavaisoflavona, isobavachalcona, 4'-O-methylbavachalcona, psoralidina e corylifol isolados de *Psoralea corylifolia* inibiram a protease semelhante à papaína de SARS-CoV (KIM et al., 2014). Curiosamente, a psoralidina exibiu um forte efeito inibidor da protease no SARS-CoV com um valor de IC_{50} 4,2 μM , enquanto que a emodina, reina e crisina inibiram a interação da proteína SARS-CoV (S) e ACE2 a 0-400 μM (HO, WU, CHEN, LI e HSIANG, 2007).

Pesquisa de SCHWARZ et al (2014) revelaram que o juglanin bloqueia o canal 3a do SARS-CoV com um valor de IC_{50} de 2,3 μM . Além disso, vários compostos, como tomentina A, B, C, D e E, 3'-O-metildiplacol, 4'-O-metildiplacol, 3'-O-metildiplacona, 4'-O-metildiplacona foram ensaiados contra SARS-COV. Verificou-se que mimulona, diplacona e 6-geranil-4', 5,7-tri-hidroxi-3', 5'-dimetoxiflavanona isolados de *Paulownia tomentosa* inibem a PLpro de SARS-CoV a 0-100 μM (CHO et al., 2013). De maneira semelhante, o galato de (-)-catequina e o galato de (-)-galocatequina em concentrações entre 0,001 e 1 $\mu\text{g/mL}$ inibiram o oligonucleotídeo de RNA baseado em nanopartículas de SARS-CoV (ROH, 2012). Por outro lado, verificou-se que quercetina, quercetrina, rutina, cinanserina (1 e 2 dpi) isoladas de *Houttuynia cordata* atuam contra a CoV murina a 15,63-500 $\mu\text{g/mL}$ (CHLOW, PHOON, PUTTI, TAN e CHOW, 2016).

O sivistrol, um composto natural isolado dos frutos e galhos de *Aglaia foveolata*, foi reconhecido por exibir uma atividade citotóxica *in vitro* muito potente contra várias linhas celulares de câncer humano (KIM et al., 2007). Além disso, esse composto a 0,6-2 μM inibiu a tradução do mRNA viral dependente do HCoV-229E com um IC_{50} de 40 nM (MÜLLER et al., 2018). Da mesma forma, o ferruginol, um fenol natural que contém uma subestrutura terpenóide, isolada das agulhas casca vermelha da *Sequoia sempervirens*, exibiu propriedades antitumorais contra câncer de cólon, mama e pulmão humano (SON et al., 2005). Além disso, o ferruginol, 8 β -hidroxiabieta-9,13-dien-12-ona, 3 β ,12-diacetoxiabieta-6,8,11,13-tetraeno, ácido betulônico, ácido betulínico, hinocinina, savinina e curcumina inibiram significativamente replicação de SARS-CoV de 0 a 80 μM (WEN et al., 2007). Por outro lado, a ouabaina diminuiu os títulos e rendimentos virais e reduziu o número de cópias de RNA viral em 0-3000 nM (YANG, CHANG, LEE, HSU e LEE, 2018). De maneira semelhante, os derivados de laboratório, amida do ácido 1-(4,5-dihidroxi-3-hidroximetilciclopenten-2-enil)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxílico, 1-(4,5-amida do ácido di-hidroxi-3-hidroximetilciclopenten-2-enil)-1H-imidazol-4-carboxílico e 1-(4,5-di-hidroxi-3-hidroximetilciclopenten-2-enil)-1H-1,2,3-triazol-4. A amida do ácido carboxílico apresentou atividade antiviral contra SARS-CoV (CHO, BERNARD, SIDWELL, KERN e CHU, 2006).

A tiloforina e a 7-metoxicriptopleurina isoladas de *Tylophora indica* foram eficazes em inibir a replicação viral em células testiculares de suínos infectadas por CoV (YANG et al., 2010). Neste estudo, a 7-metoxicriptopleurina (IC_{50} 20 nM) foi mais eficaz que a tiloforina (IC_{50} 58 nM). Em outro estudo, também foi encontrado que a tiloforina visava

a replicação de RNA viral e a ativação de NF- κ B dominante mediada por JAK2 celular em CoV a 0-1000 nM (YANG et al., 2017).

YEH et al (2013) demonstram a eficácia do extrato aquoso de alcaçuz (*Glycyrrhizae Radix*) e do composto isolado ácido 18 β -glicirretínico (18 β -GA) em inibir a replicação viral, estimular o IFN- β diminuir a formação de placas induzidas nas linhas celulares da mucosa respiratória pelo vírus sincicial respiratório humano (HRSV). Os resultados da pesquisa revelaram também que o alcaçuz (*Glycyrrhizae radix*) inibiu o HRSV, principalmente, pela prevenção de ligação às paredes das células hospedeiras, internalização e estimulação da secreção de IFN- β .

Artigo de revisão produzido por SHANG et al. (2011) demonstrou que a *Lonicera japonica* também tem sido empregada extensivamente para prevenir e tratar algumas doenças virais graves de seres humanos e animais, como o coronavírus SARS, o vírus da gripe H1N1 (suíno) e ser chamado de 'bouvardin'. Também foram encontradas atividade antivírus (H9N2) e anti-AIV (LED = 3,90 mg/ml, in vitro) das flavonas de botões de flores de *Lonicera japonica*. Ao mesmo tempo, como composição principal, o *Lonicera japonica* foi amplamente utilizado nas prescrições de MTC, publicadas pela Administração Estatal do MTC da China, para prevenir e controlar o coronavírus SARS em 2003. E, a partir das estatísticas de uso do hospital de Beijing Youan da universidade de medicina capital, o uso de *Lonicera japonica* para tratar o vírus da influenza A subtipo H1N1 ficou em segundo lugar em 113 espécies de plantas usadas entre maio e novembro de 2009.

LIU et al. (2015) propõe através de estudos computacionais que alcaloides isoquinolínicos de *Macleaya cordata* podem ser utilizados para inibir as proteases principais do SARS-coronavirus. SHEN et al. (2005) demonstraram que compostos bioativos (piranoxantonas; blancoxantona, acetil blancoxantona, 3-hidroxiblancoxantona e piranojacareubina) de *Calophyllum blancoi* (Clusiaceae), especialmente a blancoxantona e piranojacareubina exibiram significativa atividade anti-coronavírus, com valores de IC₅₀ de 3 e 15 μ g/mL. Experimentos de CHEN et al. (2014) tem padronizado alguns experimentos de inibição viral (vírus da bronquite infecciosa - IBV, um tipo de coronavírus) com extrato de *Sambucus nigra*. Os experimentos demonstram que o tratamento prévio do IBV com extrato *Sambucus nigra* antes da infecção da célula hospedeira promoveu redução no doseamento do vírus, demonstrando que compostos bioativos como flavonóis, antocianidinas e até mesmo as lectinas presentes no extrato interagem com proteínas virais impedindo sua penetração. Em outro experimento, o vírus IBV foi inativado pelo extrato de *Sambucus nigra* e em seguida, ocorreu a infecção da célula hospedeira, e observou-se que uma completa inibição da replicação viral e a observação de virions em vesículas danificados.

Estudo de BALKRISHNA et al. (2020) constataram, através de estudo de Docking molecular, que o composto witanona da planta *Withania somnifera* promove a entrada de vírus no interior celular pela formação de complexo entre a Proteína S viral e o receptor ACE2.

Grupo de pesquisadores da Coreia, liderados por LEE et al. (2009), vem desenvolvendo uma série de derivados (4-CIPhCH₂, 3-CIPhCH₂ e 3-CNPhCH₂) em posição 7-OH da quercetina, através de técnicas de síntese, que mostraram valores de IC₅₀ de 4,1; 5,2 e 2,7 μ M para a enzima helicase do coronavirus. Outro estudo do mesmo grupo de pesquisa liderado por PARK et al. (2012) demonstrou que outros derivados (3"-Cl, 3"-CN e 4"-Cl) 7-O-arilmetilquercetinas apresentaram IC₅₀ de 5,2; 2,7 e 4,1 μ M para inibir as helicases e também conseguiram inibir enzima NTPase em concentrações entre 20 e 50 μ M. IM et al (2016) estudaram as propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias, imuno-modulatórias e antivirais do Ginseng vermelho coreano. O Ginseng vermelho coreano apresenta propriedades antivirais contra diversos tipos de vírus: infecções por vírus patogênicos humanos, como vírus sincicial respiratório, rinovírus, vírus da influenza, vírus da imunodeficiência humana, vírus do herpes humano, vírus da hepatite, norovírus, rotavírus, enterovírus e coxsackievirus. Além disso, a raiz do Ginseng é citada na medicina tradicional Coreana e Medicina tradicional chinesa para trata sintomas do coronavirus nas etapas dos

sintomas, leves, moderados, severos, bem como na etapa de recuperação do paciente (ANG et al. 2020). Estudo antiviral *in vitro* realizado por LI-EN HSIEH e col. (2010) demonstrou efeito antiviral sinérgico de *Galanthus nivalis agglutinina* e nelfinavir. Ensaios isolados não apresentaram propriedades antivirais, porém em associação ocorreu bloqueio total da replicação viral.

Pesquisas de QAMAR et al (2020) demonstraram, através de simulações de Docking Molecular, que 9 compostos fitoquímicos: 5,7,3',4'-tetrahidroxi-2'-(3,3-dimetil-ali)isoflavona (*Psoralea arborescens*), myricitrina (*Myrica cerifera*), Metil-rosmarinato (*Hyptis atrorubens Poit*), 3,5,7,3',4',5'-hexahidroxi flavanona-3-O-β-D-glucopiranosideo (*Phaseolus vulgaris*), (2S)-β-D-glucopiranosideo 7-O-(6"-O-galoil)-eriodictiol (*Phyllanthus emblica*), Calceolarioside B (*Fraxinus sieboldiana*), 3-O-β-D-glucopiranosideo-miricetina (*Camellia sinensis*), licoleafol (*Glycyrrhiza uralensis*), amarantina (*Amaranthus tricolor*) apresentam maior interação com a enzima viral cisteína-protease 3-quimotripsina (3CLpro) que controla a replicação do coronavírus que fármacos controle como nelfinavir, pulifoloxacin e colistina.

A atividade inibitória do fruto essencial óleo de *Cupressus sempervirens subsp. pyramidalis* foi examinada usando ensaios de replicação para coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e vírus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), e o óleo exerceu um efeito leve apenas contra o SARS-CoV (700 2,3 mg / mL) (ORHAN & TUMEN, 2015).

A espécie *Tinospora cordifolia*, também chamada Guduchi, é uma videira herbácea da família Menispermaceae, nativa das áreas tropicais da Índia, Mianmar e Sri Lanka. A Medicina Ayurvédica afirmou que Guduchi é capaz de estimular o sistema imunológico do corpo, mantendo níveis de glóbulos brancos, como macrófagos adequados para combater infecções virais. A planta também é usada na dispepsia e em vários tipos de febre. A medicina tradicional sugeria que poderia efetivamente prevenir a infecção da gripe suína (SHAH e KRISHNAMURTHY, 2013). Embora a fórmula não tenha sido cientificamente estabelecida, as análises composta e elementar indicaram que Guduchi contém vários compostos diterpenicos, incluindo tinosporona, ácido tinospórico, berberina, giloína e polissacarídeos, como o polissacarídeo de arabinogalactano (SUBHOSE et al., 2005; SANCHEZ-LAMAR et al., 1999; YASMIN et al. 2020). Estes compostos possuem propriedades adaptogênicas e imunomoduladoras. Estudos mostraram que o extrato de Guduchi pode causar aumento significativo dos anticorpos IgG no soro, juntamente com a ativação de macrófagos (FORTUNATOV, 1952), além de promoções de imunidade humoral e estimulação da imunidade mediada por células (WINSTON e MAIMES, 2007). A planta tem imenso potencial para uso contra a nova gripe H1N1, uma vez que é um potente imunoestimulante.

Zingiber officinalis (Zingiberaceae) é um dos remédios naturais consumidos para a prevenção da gripe suína. Os praticantes de medicina tradicional costumam usar gengibre para aumentar o nível de imunidade do corpo, aliviar doenças gastrointestinais, curar tosse e gripe, auxiliar na digestão, tratamento da náusea e inflamações. O odor e sabor característicos da raiz de gengibre provêm da mistura de zingerona, shogaols e gingerols e óleos voláteis. O gengibre contém gingerol, um ingrediente pungente do óleo volátil de gengibre com compostos contendo enxofre (alicina, alina e ajoeno) e enzimas (alinase, peroxidase e mirosinase), que exibiram propriedades antibióticas (SHAH e KRISHNAMURTHY, 2013; YASMIN et al. 2020). As alicinas têm atividade fibrinolítica que reduz a agregação plaquetária inibindo prostaglandina E2. Os compostos no gengibre também aumentam os níveis de enzimas antioxidantes, incluindo a superóxido dismutase e a glutatona peroxidase, que estimulam reações inflamatórias desencadeadas por infecções virais. Análise de componentes bioativos do gengibre sugere que vários compostos anti-influenza (CHOPRA e NAYAR, 1956; YASMIN et al. 2020). Outros testes em animais

mostraram resultados semelhantes, nos quais os gingeróis do extrato de gengibre são capazes de aumentar a motilidade do trato gastrointestinal e têm fortes propriedades antimicrobianas (SHAH e KRISHNAMURTHY, 2013).

Fürstner (2004) avaliou uma série de lactonas macrocíclicas e glicolipídios macrocíclicos após complexo trabalho de síntese orgânica. Dentre as moléculas candidatas a woodrosina I que considerado um glicosídeo de resina também pode ser encontrada na *Ipomoea tuberosa* L. (*Merremia tuberosa* (L.) Rendle) e a cicloviracina B1 apresentaram atividade antiviral contra diferentes vírus da Herpes (HSV-1, HSV-2) e vaccínia vírus.

Oleo e óleos essenciais da *Angelica archangelica* utilizado como expectorante, febrífugo, bronquite, laringite, demonstrou presença de vários compostos como monoterpenos, cumarinas, β -phellandreno, δ -3-careno e β -pineno. Limonene, p-cymene and α -phellandreno. O óleo e extratos apresentam cumarinas tais como osthol, psoraleno, bergapteno, angelicina e imperatorina, além de dos tridecanolídios (13-tridecanolido, 12-metil-13-tridecanolido, 15-pentadecanolido, 16-hexadecanolido e 17-heptadecanolido) (Nivinskiené et al 2005).

Propriedades biológicas do Neem e seus compostos ativos (Nimbin, Nimbidin, Nimbolide, Azadirachtin, Gedunin) foram revisados por Biswas et al. (2002) dentre eles atividade imunomodulatória, anti-inflamatória e antiviral contra o vírus Coxsackie subtipo B-4.

Artigo de revisão de Maruta & He (2020) demonstra que algumas substâncias naturais e sintéticas podem ser utilizadas para o combate ao coronavírus pela inibição da PAK1 kinase (RAC/CDC42-activated kinase 1), dentre ele produtos naturais como a própolis, ácido caféico e ácido cafeico fenil ester, extratos de plantas chinesas, artemisina, pimenta Sichuan, melatonina, terpenos do tipo triptolide, cloroquina, ivermectina, ketorolac, FK228 (Istodax), viraamina D3 e derivados.

Patentes de invenção da China (CN103120699) usa iridoides em preparações anti-SARS e anti-COV. Application of iridoid in preparation of anti-SARS. Patente de invenção da China (CN108721271) apresenta fármacos como a monensin, rapamycin e neomycin (anti-SARS e anti-COV) com atividade submicromolar in vitro. Patente de invenção (CN1457777) demonstra que derivados de núcleo indólico podem ser utilizados na síndrome respiratória aguda grave SARS e coronavírus. Patente de invenção (EP2043661) demonstra o uso de tylvalosin, tylosin, etilmicosin um antibiótico que pode ser utilizado com agente antiviral. Patente de invenção (CN106265684) aplica o triperpeno lupin acetil ester em afecções respiratórias pelo coronavírus e propriedades antibióticas. Patente de invenção (JP2018024610) demonstra que o galato de proantocianidina tem atividade contra o coronavírus.

Plantas Medicinais com atividade anti-inflamatória e imunomodulatória

A **tabela 8** apresenta plantas medicinais com atividade imunomodulatória. Estudos com plantas do gênero *Artemisia*, em especial, *Artemisia annua* vem demonstrando atividade anti-inflamatória e imunomodulatória. Estudos de YANG et al. (1993) demonstrou que a composição química da *Artemisia annua* contendo os constituintes químicos sesquiterpene trioxane lactone, artemisinina, artesunato e dihidroartemisinina foi capaz de acelerar a reconstituição imunológica aumentando a produção de DNA e interleucina IL-2 em experimentos in vitro em esplenócitos de camundongos. Estudos de XIONG et al. (2010) demonstrou que artemisina reduz a hipertrofia cardíaca induzida por angiotensina II, sendo avaliado pela inibição da atividade de ligação a NF- κ B, mRNA e níveis de expressão de IL-6, TNF- α e MCP-1. Outra planta medicinal com atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, *Dioscorea batatas* e também conhecida como Yam mexicano. A *Dioscorea batatas* e seus constituintes químicos, dioscorina, diosgenina; batatasinas and mucopolissacarídeo Glicoproteínas possuem ação anti-inflamatória e

imunomoduladora na asma, diabetes, diarreia crônica e aumenta o apetite (LIU et al., 2009). Estudos com a discorina, um dos constituintes da *Dioscorea batatas*.

Planta *Tripterygium wilfordii* dos chineses, é outro membro da farmacopeia tradicional chinesa e tetrandrina, demonstrou preservar os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. A tetrandrina, purificada a partir de uma trepadeira *Stephania tetrandra* S Moore, é um alcaloide da bisbenzilisquinolina e tem sido usada como droga na China há décadas (HO e LAI, 2004; LAI, 2002). O efeito imunossupressor da tetrandrina pode ser sinérgico com os DMARDs atuais, destacando que o tetrandrina é um candidato potencial dos DMARDs (several disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs) para o tratamento de doenças autoimunes, especialmente artrite reumatoide com atividade anti-inflamatória e imunomodulatória (LAI, 2002).

Estudos de (WEN et al. 2007) mostrou que 10 diterpenóides, 8 diterpenóides do tipo abietano e 2 diterpenóides do tipo labdano podem suprimir a replicação do SARS-CoV, sugerindo que eles possam ser avaliados posteriormente para uso como agentes antivirais (WEN et al. 2007). Outros dois diterpenóides do tipo abietano, carnosol e ácido carnósico, foram encontrados em alta abundância nos extratos de alecrim (*Rosmarinus officinalis*), um remédio herbal tradicional usado com frequência (SALMINEN et al., 2008). Ambos os compostos possuem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, provavelmente através da indução da expressão de HO-1 ativada por Nrf-2 e inibição de ativação da sinalização de NF-kB (PAN e HO, 2008; SALMINEN et al., 2008). Com base nas diversas bioatividades desses diterpenóides do tipo abietano, esforços adicionais de pesquisa podem precisar se concentrar em classificá-los em subgrupos específicos, pode suprimir ou aprimorar a sinalização de NF-kB direta ou indiretamente, ou servir como um agente modulador da inflamação ou agente imunostimulador, dependendo de sua relação estrutura / atividade. Por exemplo, foi relatado que o taxol ativa a sinalização de NF-kB através do complexo receptor TLR4 (LI et al., 2004; TSUDA et al., 2007).

Conclusão

Alguns alimentos, produtos apícolas e plantas medicinais listados neste trabalho de revisão da literatura científica que demonstraram ação antiviral, anti-SARS, anti-COV-2 baseados na medicina tradicional e em estudos científicos podem ser consumidos e utilizados pela população em terapias profiláticas e paliativas na busca de evitar possíveis sintomas severos ou morte pelo COVID-19. Associado a estas terapias antivirais alternativas faz-se necessário também o consumo de alimentos, produtos apícolas e plantas medicinais com atividade anti-inflamatória e imunomodulatória durante este longo período de surto pelo COVID-19.

A escassez de medicamentos eficazes contra infecções virais, a crescente resistência a medicamentos antivirais aprovados que estão no mercado, juntamente com a falta de vacinas comprovadamente eficazes para o COVID-19, torna altamente desejável a busca e otimização de novos tratamentos alternativos e novos esquemas terapêuticos baseados em alimentos, chás, plantas medicinais e produtos apícolas como a própolis que podem futuramente contribuir com a desenvolvimento de novas tecnologias de tratamento em saúde ou desenvolvimento de novos agentes antivirais eficazes e seguros.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao CNPQ, CAPES, FAPEAL, IFAL e UFAL pelo suporte financeiro para a realização deste trabalho.

Referências

ALAM, G.; et al. Tracheospasmodic activity of vitetrifolin-E isolated from the leaves of *Vitex trifolia* L. *Indonesian J Pharm.*, v. 14, p. 188–194, 2003.

AL-HARIRI, M. Immune's-boosting agent: Immunomodulation potentials of propolis. *J Family Community Med*, v. 26, n. 1, p. 57–60, 2019. doi: 10.4103/jfcm.JFCM_46_18

ÁLVAREZ, A. L., et al. Inhibitory effects of lupene-derived pentacyclic triterpenoids from *Bursera simaruba* on HSV-1 and HSV-2 in vitro replication. *Natural Product Research*, v. 29, n. 24, p. 2322–2327, 2015. doi: 10.1080/14786419.2015.1007456

ALVES, A. F.; et al. Milonine, an Alkaloid of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) Inhibits Histamine Release of Activated Mast Cells. *INFLAMMATION*, p. 1-11, 2017.

ALZOHAIRY, M. A. Therapeutics role of *azadirachta indica* (Neem) and their active constituents in diseases prevention and treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7382506>

AMBER, R., ADNAN, M., TARIQ, A., MUSSARAT, S. A review on antiviral activity of the Himalayan medicinal plants traditionally used to treat bronchitis and related symptoms. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 69, p. 109–122, 2017. <https://doi.org/10.1111/jphp.12669>.

ANDERSEN, H. H.; et al. A review of topical high-concentration L-menthol as a translational model of cold allodynia and hyperalgesia. *European Journal of Pain*, v. 18, n. 3, p. 315-325, 2013. doi : 10.1002 / j.1532-2149.2013.00380.x . PMID 23963768.

ANG, L. et al. Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integrative Medicine Research*, 2020. <https://doi.org/doi:10.1016/j.imr.2020.100407>

ARAÚJO, M. A. R.; et al. Mechanisms of action underlying the antiinflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 22, n. 1, p. 208-219, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000167>.

ARORA, R.; et al. Potential of Complementary and Alternative Medicine in Preventive Management of Novel H1N1 Flu (Swine Flu) Pandemic: Thwarting Potential Disasters in the Bud. *Alternat. Med.*, v. 2011, p. 1 - 16, 2011. Doi: 10.1155 / 2011/586506

AVIELLO, G.; et al. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester, a plant-derived polyphenolic compound, on rat intestinal contractility. *Eur J Pharmacol*, v. 640, p. 163-167, 2010.

AZEVEDO, B. C. et al. Aqueous extracts from *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC. reduce bronchial hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 218, p. 76–89, 2018.

BAEZ-SANTOS, Y. M.; ST. JOHN, S. E.; MESECAR, A. D. The SARS coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res*, v. 115, p. 21–38, 2015.

BAKANAA, P.; et al. Structure and chemotherapeutical activity of a polyisoprenylated benzophenone from the stem bark of *Garcinia huillensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 21, n. 1, p. 75-84, 1987.

BALKRISHNA, A.; et al. Super Critical Fluid Extracted Fatty Acids from *Withania somnifera* Seeds Repair Psoriasis-Like Skin Lesions and Attenuate Pro-Inflammatory Cytokines (TNF- α and IL-6) Release. *Biomolecules*, v. 10, p. 185, 2020.

BARQUERO, J. F. Natural and synthetic probable inhibitors of endoribonuclease Nsp15 encoded by Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Computer modeling approach. p-coumaric acid, Curcumin and their Boronic acid derivatives. *Biorvix*. Preprint, 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.23.002881>

BAUMANN, J.; et al. Flavonoids and related compounds as inhibitors of arachidonic acid peroxidation. Prostaglandins, v. 20, p. 627-639, 1980.

BECK, M. A.; et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J*, v. 15, p. 1481 – 1483, 2001. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0721fje>

BERTOLUCCI, S. K. V.; et al. Development and validation of a RP-HPLC method for quantification of cinnamic acid derivatives and kaurane-type diterpenes in *Mikania laevigata* and *Mikania glomerata*. *Planta Médica*, v. 75, p. 1-6, 2009.

BEZERRA-SANTOS, C. ; et al. Effectiveness of *Cissampelos sympodialis* and its isolated alkaloid warifteine in airway hyperreactivity and lung remodeling in a mouse model of asthma. *International Immunopharmacology (Print)*, v. 13, p. 148-155, 2012.

BISWAS, K.; Chattopadhyay, I.; Banerjee, R. K.; Bandyopadhyay, . Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*). *CURRENT SCIENCE*, v. 82, n. 11, 2002.

BORRELLI, F.; et al. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*, v. 73, p. S53-S63, 2002.

BOZKURT, H. S.; QUIGLEY, E. M. M. Bifidobacteria and mucosal associated invariant T (MAIT) cells: A new approach to colorectal cancer prevention?. *Gastrointest. Disord*, v. 1, n. 2, p. 266-272, 2019.

Brasil, Governo de Pernambuco. Secretaria de Estado de Saúde de Pernambuco. Comissão Estadual de Farmácia e Terapêutica. Cartilha de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos. (28/11/2014). <http://farmacia.saude.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/cartilha.pdf>

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Emergência em Saúde Pública. Doença pelo Coronavírus 19. Boletim Epidemiológico Especial COE COVID-19, Nº 14, 26 de abril de 2020. <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/27/2020-04-27-18-05h-BEE14-Boletim-do-COE.pdf>

BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol*, v. 36, p. 347-363, 1998.

BURITS, M; BUCAR, F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research*, v. 14, n. 5, p. 323-328, 2000. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200008\)14:5<323::AID-PTR621>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200008)14:5<323::AID-PTR621>3.0.CO;2-Q)

BUYUKBERBER, M.; et al. Therapeutic effect of caffeic acid phenethyl ester on cerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, v.15, p. 5181-5185, 2009.

CANDIRACCI, M.; et al. Anti-inflammatory activity of a honey flavonoid extract on lipopolysaccharide-activated N13 microglial cells. *J. Agric. Food Chem*, v. 60, p. 12304–12311, 2012. doi: 10.1021/jf302468h.

CAO, J.; et al. A screen of the NIH clinical collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Research*, v. 114, p. 1–10, 2015.

CERIBELLI, A.; et al. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *Journal of Autoimmunity*, v. 109, 2020.

CHAI, W.; et al. Antiviral effects of a probiotic *Enterococcus faecium* strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. *Arch Virol*, v. 158, n. 4, p. 799-807, 2013. doi: 10.1007/s00705-012-1543-0.

CHAN, J.F.W.; et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J. Clin. Microbiol*, 2020. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20.2020b>

CHANNAPPANAVAR, R; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, v. 39, p. 529–539, 2017.

- CHEN, C. J.; et al. Toona sinensis Roem tender leaf extract inhibits. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 120, p. 108–111, 2008.
- CHEN, C. N.; et al. Inhibition of SARS-CoV 3C-like Protease Activity by Theaflavin-3,3'-digallate (TF3). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2, n. 2, p. 209–215, 2005. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh081>
- CHEN, C. N.; WU, C. L.; LIN, J.K. Propolis C from propolis induces apoptosis through activating caspases, Bid and cytochrome c release in human melanoma cells. *Biochem Pharmacol*, v. 67, p. 53–66, 2004.
- CHEN, C.; et al. Sambucus nigra extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Vet Res*, v. 16, p. 10-24, 2014. doi: 10.1186/1746-6148-10-24.
- CHEN, Y. H.; CHANG, G. K.; KUO, S.M.; et al. Well-tolerated Spirulina extract inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced mortality. *Sci Rep*, v. 12, n. 6, p. 242-53, 2016.
- CHENG, P.W.; NG, L.T.; CHIANG, L.C.; LIN, C.C. Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 33, n. 7, p. 612-6, 2006.
- CHENG, R. Z. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028>
- CHENG, Y.; et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020.
- CHI, Z.; et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 11, p. 54, 2020.
- CHIUW, K. H., Phoon, M. C., Putti, T., Tan, B. K., & Chow, V. T. (2016). Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. Extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 9, n. 1, p. 1–7.
- CHO, J. H.; et al. Synthesis of cyclopentenyl carbocyclic nucleosides as potential anti-viral agents against orthopoxviruses and SARS. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, n. 3, p. 1140–1148, 2006.
- CHO, J. K.; et al. Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*. *Bioorg Med Chem*, v. 21, p. 3051–3057, 2013.
- CHOI, E. M. Antinociceptive and antiinflammatory activities of pine (*Pinus densiflora*) pollen extract. *Phytother. Res*, v. 21, p. 471–475, 2007. doi: 10.1002/ptr. 2103
- CHOPRA, R. N.; NAYAR, S. L. Glossary on Indian Medicinal Plants. Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, 1956.
- CISNEROS, F.J.; JAYO, M.; NIEDZIELA, L. An *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract protects mice against ozone-induced lung inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, v.96, n.3, p.355–364, 2005.
- CONTI, B. J.; et al. Modulatory effects of propolis samples from Latin America (Brazil, Cuba and Mexico) on cytokine production by human monocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 67, 2015. DOI: 10.1111/jphp.12431.
- COON, J. T.; ERNST, E. *Andrographis paniculata* in the treatment of upper respiratory tract infections: A systematic review of safety and efficacy. *Planta Med*, v. 70, p. 293–298, 2004.
- CORNARA, L.; et al. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Front. Pharmacol.*, v.8, n. 412, 2017. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00412>
- CORTES, S. F.; et al. Spasmolytic actions of warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from the root bark of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (menispermaceae). *Phytotherapy Research*, v. 9, p. 579-583, 1995.
- COSTI, R.; et al. 2,6-Bis(3,4,5-trihydroxybenzylidene) derivatives of cyclohexanone: novel potent HIV-1 integrase inhibitors that prevent HIV-1 multiplication in cell-based assays. *Bioorg. Med. Chem*, v. 12, p. 199–215, 2004. doi: 10.1016/j.bmc.2003.10.005

COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). (CSSE, Johns Hopkins University). Acesso em 01/05/2020; 18:31h (<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>).

CUESTA-RUBIO, O.; et al. Chemistry and biological activity of polyisoprenylated benzophenone derivatives. *Studies in Natural Products Chemistry*, v. 32, p. 671-720, 2005.

DAUGSCH, A.; et al. Brazilian red propolis - chemical composition and botanical origin. *Evid Based Complement Alternat Med*, v. 5, p. 435-441, 2008.

DE FREITAS, M; et al. Milonine, an 8,14-dihydromorphinandienone alkaloid from leaves of. *Phytochemistry*, v. 40, n.5, p. 1553-1555, 1995.

DE LA PAZ, S. M. et al. Mitrephylline inhibits lipopolysaccharide-mediated activation of primary human neutrophils. *Phytomedicine*, v. 23, p. 141-148, 2016.

DE LA PAZ, S. M.; et al. Pharmacological effects of mitraphylline from *Uncaria tomentosa* in primary human monocytes: Skew toward M2 macrophages, *Journal of Ethnopharmacology*, v.170, p.128-135, 2015.

DE LIRA, G; et al. Roraimine: a bisbenzylisoquinoline alkaloid from roots. *Fitoterapia (Milano, 1934) (Cessou em 1960. Foi fundido com ISSN 1971-5498 Fitoterapia. Edizione Farmaceutica; ISSN 1971-5501 Fitoterapia. Edizione Me, Holanda, v. 73, n.4, p. 356-358, 2002.*

DE MENDONÇA, I. C. G. et al. Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 15, p. 467, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0888-9>.

DELLA PASQUA, C. S. P.; et al. Pharmacological study of anti-inflammatory activity of aqueous extracts of *Mikania glomerata* (Spreng.) and *Mikania laevigata* (Sch. Bip. ex Baker). *J. Ethnopharmacol*, v. 231, p. 50-56, 2019.

DING, Y.; et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A report from China. *J. Pathol.*, v. 200, p. 282-289, 2003.

DZOPALIC, T.; VUCEVIC, D.; TOMIC, S.; DJOKIC, J.; CHINOU, I.; COLIC, M. 3,10-Dihydroxy-decanoic acid, isolated from royal jelly, stimulates Th1 polarising capability of human monocyte-derived dendritic cells. *Food Chem*, v. 126, p. 1211-1217, 2011. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.12.004

ELNAKADY, Y.A.; et al. Characteristics, chemical compositions and biological activities of propolis from Al-Bahah, Saudi Arabia. *Sci. Rep*, v. 7, 41453, 2017.

EROGLU, C.; et al. The relation between serum vitamin D levels, viral infections and severity of attacks in children with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol (Madr)*, v. 47, n. 6, p. 591-597, 2019.

FAN, C.; Li, K.; Ding, Y.; Lu, W.L.; Wang, J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. *MedRxiv*, 2020.

FERNANDES, M. H. V.; FERREIRA, L. N.; VARGAS, G. D.; FISCHER, G.; HUBNER, S. O. Effect of water extract from brown propolis on production of ifn- γ after immunization against canine parvovirus (CPV) and canine coronavirus (CCOV). *Cienc. anim. bras.* v. 16, n. 2, p. 235-242, 2015.

FERNANDES, S. R., BARREIROS, L., OLIVEIRA, R. F., CRUZ, A., PRUDÊNCIO, C., OLIVEIRA, A. I., MORGADO, J. Chemistry, bioactivities, extraction and analysis of azadirachtin: State-of-the-art. *Fitoterapia*, v. 134, p. 141-150, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.02.006>

FERREIRA, L. N.; et al. Effect of the ethanolic extract from green propolis on production of antibodies after immunization against canine parvovirus (CPV) and canine coronavirus (CCoV). *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 49, n. 2, p. 116-121, 2012.

FISCHER, G.; et al. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1. *Vaccine*, v. 25, n. 7, p. 1250-1256, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.005>

FORTUNATOV, M. N. Experimental use of phytoncides for therapeutic and prophylactic purpose. *Voprosy Pediatrii* I, v. 20, n. 2, p. 55-58, 1952.

FRENKEL, K. H.; et al. Inhibition of tumor promoter mediated processes in mouse skin and bovine lens by caffeic acid phenethyl ester. *Cancer Res*, v. 53, p.1255-1261, 1993.

FUNAKOSHI-TAGO, M.; et al. Anti-inflammatory activity of flavonoids in Nepalese propolis is attributed to inhibition of the IL-33 signaling pathway. *Int. Immunopharmacol*, v. 25, p. 189–198, 2015.

FUNG, S.; LIU, D. X. The ER stress sensor IRE1 and MAP kinase ERK modulate autophagy induction in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology*, v. 533, p. 34-44, 2019.

FÜRSTNER, A. Total Syntheses and Biological Assessment of Macrocyclic Glycolipids. *Eur. J. Org. Chem*, p. 943-958, 2004. DOI: 10.1002/ejoc.200300728.

GANJHU, R. K.; et al. Herbal plants and plant preparations as remedial approach for viral diseases. *Virus disease*, v. 26, p. 225-236, 2015. Doi: 10.1007/s13337-015-0276-6

GAO, L.; et al. Glycyrrhizic acid alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Front Pharmacol*, v. 6, n. 215, 2015. doi: 10.3389/fphar.2015.00215.

GAO, W.; et al. Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. *J. Clin. Biochem. Nutr*, v. 55, p. 7–10, 2014. doi: 10.3164/jcbrn.13-70.

GASIC, S.; et al. Evaluation of the immunomodulatory activities of royal jelly components in vitro. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*, v. 29, p. 521–536, 2007. doi: 10.1080/08923970701690977

GASPARETTO, J. C.; et al. A kinetic study of the main guaco metabolites using syrup formulation and the identification of an alternative route of coumarin metabolism in humans. *PLoS ONE*, v. 10, n. 3, p. 1–22, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118922>.

General Office of National Health Commission; General Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnostic and treatment protocol for Novel Coronavirus Pneumonia; (Trial version 6). Available online: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>: (accessed on 20 February 2020).

GILANI, A. H.; et al. Gastrointestinal, selective airways and urinary bladder relaxant effects of *Hyoscyamus niger* are mediated through dual blockade of muscarinic receptors and Ca²⁺ channels. *Fundam Clin Pharmacol*, v. 22, p. 87–99, 2008.

GORBALENYA, A. E.; SNIJDER, E. J.; ZIEBUHR, J. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *J. Gen. Virol*, v. 81, n. 4, p. 853–879, 2000.

GRAÇA, C.; et al. *Mikania laevigata* syrup does not induce side effects on reproductive system of male Wistar rats. *J Ethnopharmacol*, v. 111, p. 29-32, 2007.

GUAN, G.W.; et al. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Chin.J. Hepatol*, v. 28, E002, 2020.

HÄMÄLÄNEIN, M.; et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit stat-1 and nf-Kb activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only nf-Kb activation along with their inhibitory effect on inos expression and no production in activated macrophages. *Mediators Inflamm*, 2007: 45673.

HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther*, v. 96, p. 67-202, 2002.

HAYRIYE, A. L. P. Effects of Propolis on Immune System. *J. of AARI*, v. 28, n. 2, p. 99 – 104, 2018. ISSN: 1300 – 0225.

HE, L.; et al. The Ayurvedic medicine *Salacia oblonga* attenuates diabetic renal fibrosis in rats: suppression of angiotensin II/AT1 signaling. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, v. 2011, p. 12, 2011. Doi: 10.1093/ecam/nep095

HEIDARY, F et al. The Potential Use of Persian Herbal Medicines Against COVID-19 Through Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Arch Clin Infect Dis. In Press (In Press):e102838*, 2020. doi: 10.5812/archcid.102838.

HEYMANN, D.L.; SHINDO, N.. COVID-19: what is next for public health?. *The Lancet*, v. 395, p. 542-545, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30374-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30374-3).

HO, L. J.; LAI, J. H. Chinese herbs as immunomodulators and potential disease-modifying antirheumatic drugs in autoimmune disorders. *Current Drug Metabolism*, v. 5, p. 181–192, 2004.

HO, L. J.; LAI, J. H. Chinese herbs as immunomodulators and potential disease-modifying antirheumatic drugs in autoimmune disorders. *Current Drug Metabolism*, v. 5, p. 181–192, 2004.

HO, T. Y.; et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Research*, v. 74, n. 2, p. 92–101, 2007.

HOMUNG, B.; et al. Lauric acid inhibits the maturation of vesicular stomatitis virus. *J. Gen. Virol.*, v. 75, n. 2, p. 353-361, 1994.

HORNUNG, B.; AMTMANN, E.; SAUER, G. Lauric acid inhibits the maturation of vesicular stomatitis virus. *J. Gen. Virol.*, v. 75, n. 2, 1994.

HSIEH, L-E.; et al. Synergistic antiviral effect of *Galanthus nivalis* agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antiviral Research*, v. 88, p. 25–30, 2010.

HUANG, C.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v. 395, p. 497–506, 2020.

HUANG, C.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, p. 497–506, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

HUANG, W-C.; et al. Protective Effects of Licochalcone A Improve Airway Hyper-Responsiveness and Oxidative Stress in a Mouse Model of Asthma. *Cells*, v. 8, p. 617, 2019. doi:10.3390/cells8060617.

HÜSEYİN, S. B.; EAMONN M. M. Q. Bifidobacteria and Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) Cells: A New Approach to Colorectal Cancer Prevention?. *Gastrointest. Disord*, v. 1, n. 2, p. 266-272, 2019.

HUSSAIN, F.; et al. Identification of Hypotensive Biofunctional Compounds of *Coriandrum sativum* and Evaluation of Their Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibition Potential. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2018, p. 11, 2018. |

IM, K.; Kim, J.; Min, H. Ginseng, the natural effectual antiviral: Protective effects of Korean Red Ginseng against viral infection. *J Ginseng Res.*, v. 40, 2016.

IMAI, Y.; KUBA, K.; PENNINGER, J.M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp. Physiol*, v. 93, p. 543–548, 2008.

ISHIKAWA, Y.; et al. Inhibitory effect of honeybee-collected pollen on mast cell degranulation in vivo and in vitro. *J. Med. Food*, v. 11, p. 14–20, 2008

JAGANATHAN, S. K.; MANDAI, M. Antiproliferative effects of honey and of its polyphenols: a review. *J Biomed Biotechnol*, 13p, 2009.

JASSO-MIRANDA, C.; et al. Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies. *Infect Drug Resist*, v. 12, p. 1833–1852, 2019.

JAYAWEERA, J.; REYES, M.; JOSEPH, A. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis. *SciRep*, v. 9, n.1:12637, 2019. doi: 10.1038 / s41598-019-49122-z.

JINYANG, G.; BING, H.; JIAN, W, COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*, 2020.

JO, S.; KIM, S.; SHIN, D..H.; KIM, M.S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J. Enzyme Inhib Med . Chem*, v. 35, n. 1, p. 145-151, 2020. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480

JUNMARIE, S. B.; XIAOHONG, Z..Dynamics of Autophagosome Formation. *Plant Physiol*, v. 176, n. 1, p. 219–229, 2018.

KALSUM, N.; et al. Preliminary Studies of the Immunomodulator Effect of the Propolis *Trigona* spp. Extract in a Mouse Model. *Journal of Agriculture and Veterinary Science*, v. 10, n. 2, p. 75-80, 2017.

KEYAERTS, E.; et al. Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. *Antimicrob. Agentes Chemother.*, v. 53, p. 3416 - 3421, 2009. Doi: 10.1128 / AAC.01509-08

KHAN, M. Y.; KUMAR, V. Mechanism & inhibition kinetics of bioassay-guided fractions of Indian medicinal plants and foods as ACE inhibitors. *J. Tradit. Complement. Med.*, v. 9, p. 73-84, 2019. Doi: 10.1016/j.jtcme.2018.02.001

KIM, D. W.; et al. Phenolic phytochemical displaying SARS-CoVpapain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 29, n. 1), p. 59–63, 2014.

KIM, S.; et al. Silvestrol, a potential anticancer rocaglatederivative from *Aglaia foveolata*, induces apoptosis in LNCaP cellsthrough the mitochondrial/apoptosome pathway without activation ofexecutioner caspase-3 or -7. *Anticancer Research*, v. 27, p. 2175–2183, 2007.

KOEHN, F. E.; et al. Halitunal,an unusual diterpene aldehyde from the marine alga *Halimeda tuna*. *Tetrahedron Letters*, v. 32, n. 2, p. 169–172, 1991.

KUMAZAWA, S; et al. Antioxidant Prenylated Flavonoids from Propolis Collected in Okinawa, Japan. *J. Agric. Food Chem*, v. 55, n. 19, p. 7722-7725, 2007.

KUMMAR, S.; et al. A phase I study of the Chinese herbal medicine PHY906 as a modulator of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal câncer. *Clinical Colorectal Cancer*, v. 10, p. 85-96, 2011.

KWON, H. J.; et al. In vitro antiviral activity of phlorotannins isolatedfrom *Ecklonia cava* against porcine epidemic diarrhea coronavirus infection and hemagglutination. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 21, n. 15, p. 4706–4713, 2013.

KWON, H. K. et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 107, n. 5, p. 2159-64, 2010.

KYUNGTAEK, I.M.; et al. Ginseng, the natural effectual antiviral: Protective effects of Korean Red Ginseng against viral infection. *J Ginseng Res*, v. 40, 2016.

LAI, J. H. Immunomodulatory effects and mechanisms of plant alkaloid tetrandrine in autoimmune diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 23, p. 1093–1101, 2002.

LAI, J. H. Immunomodulatory effects and mechanisms of plant alkaloid tetrandrine in autoimmune diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 23, p. 1093–1101, 2002.

LAM, W.; et al. PHY906, a four-herb Chinese medicine formula first described 1800 years ago, reduces irinotecan-induced intestinal damage through anti-inflammatory effects and by promotion of the repopulation of intestinal progenitor cells. *Science Translational Medicine*, v. 2, p. 45-59, 2010.

LAU, K. M.; et al. Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 118, p. 79–85, 2008.

LEE, C.; et al. Investigation of the pharmacophore space of Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) NTPase/helicase by dihydroxychromone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 19, n. 16, p. 4538-4541, 2009.

LEE, S. A.; Lee, S. H.; Kim, J. Y.; Lee, W. S. Effects of glycyrrhizin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model. *J Thorac Dis*, v. 11, n. 4, p. 1287-1302, 2019.

LEITE, F.C.; et al. Cissampelos sympodialis has anti-viral effect inhibiting dengue non-structural viral protein-1 and pro-inflammatory mediators. *Revista Brasileira de Farmacognosia (Impresso)*, v. 26, p. 502-506, 2016

LI, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike pro-teins. *Annual Review in Virology*, v. 3, n. 1, p. 237–261, 2016.

LI, F.; et al. Two New Cytotoxic Phenylallylflavanones from Mexican Propolis. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. v. 59, n. 9, p. 1194-1196, 2011. DOI: 10.1248/cpb.59.1194

LI, S. Y.; et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Research*, v. 67, p. 18–23, 2005.

LI, T.; et al. The restoration of the antitumor T-cell response from stress induced suppression using a traditional Chinese herbal medicine Hocchu-ekki-to (TJ-B4:Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). *Immunopharmacology*, v. 43, n. 1, p. 11-21, 1999.

LI, W.; et al. Immunostimulating properties of intragastrically administered Acetobacter-derived soluble branched (1,4)-beta-D-glucans decrease murine susceptibility to *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity*, v. 72, p. 7005–7011, 2004.

LI, W.; XIAO, Y. Synthesis and in vitro antitumor activities of lupeol derivatives. *Natural Product Research*, v. 32, n. 1, 48-53, 2018. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1329729>

LIMA, T. F. A.; et al. Warifteine, an Alkaloid Purified from *Cissampelos sympodialis*, Inhibits Neutrophil Migration In Vitro and In Vivo. *Journal of Immunology Research*, v. 2014, p. 1-12, 2014.

LIN, C. W.; et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Anti-viral Research*, v. 68, p. 36–42, 2005.

LIU, C.; et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent. Sci*, v. 6, p. 315–331, 2020.

LIU, H.; et al. In silico target fishing and pharmacological profiling for the isoquinoline alkaloids of *Macleaya cordata* (Bo Luo Hui). *Chin Med*, v. 10, n. 37, 2015. DOI 10.1186/s13020-015-0067-4.

LIU, J.; et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients, medRxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023671>

LIU, Y. T.; et al. A diterpenoid, 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide, in *Andrographis paniculata* reduces steatohepatitis and liver injury in mice fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Nutrients*, v. 12, p. 523, 2020. Doi: 10.3390/nu12020523

LIU, Y. W.; et al. Effects of oral administration of yam tuber storage protein, dioscorin, to BALB/c mice for 21-days on immune responses. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 57, p. 9274–9279, 2009

LOTFY, M. Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev*, v. 7, p. 22-31, 2006.

MACHADO, H.; et al. Flavonóides e seu potencial terapêutico. *Bol Cent Biol Reprod*, v. 26, p. 37-44, 2008.

MACINTYRE, G.; et al. Hygromycin B therapy of a murine coronaviral hepatitis. *Antimicrobial Agents in Chemotherapy*, v. 35, n. 10, p. 2125–2127, 1991.

MAFFIA, P.; et al. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester in a rat model of vascular injury. *Br J Pharmacol*, v. 136, p. 353-360, 2002.

MAITY, N.; et al. Standardized *Clitoria ternatea* leaf extract as hyaluronidase, elastase and matrix-metalloproteinase-1 inhibitor. *Indian J Pharmacol*, v. 44, n. 5, p. 584-587, 2012.

MARQUEZ, N.; et al. Caffeic acid phenethyl Ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF- κ B transcription factors. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 308, p. 993-1001, 2004.

MARUTA, H.; HE, H. PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19. *Med Drug Discov*, 2020. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100039

MCCARTY, M. F.; DINICOLANTONIO, J. J. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.02.007 [Epub ahead of print]

MEDIC-SARIC, M.; et al. From functional food to medicinal product: systematic approach in analysis of polyphenolics from propolis and wine. *Nutrition J*, v.8, n. 33, 2009.

MENDONÇA JÚNIOR FA, BRAGA AP, RODRIGUES APMS, SALES LEM. Vitaminas: uma abordagem prática de uso na alimentação de ruminantes. *Revista Agropecuária Científica no Semi-Árido*, v. 6, n. 4, p. 01-16, 2010.

MESAIK, M. A.; et al. Characterization of immunomodulatory activities of honey glycoproteins and glycopeptides. *J. Agric. Food Chem*, v. 63, p. 177–184, 2015. doi: 10.1021/jf505131p

MEYER, N.J.; CHRISTIE, J.D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin.Respir. Crit. Care Med.*, v. 34, p. 459–474, 2013.

MICHALUART, P.; et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. *Cancer Res*, v. 59, p. 2347-2352, 1999.

MIDDLETON, E. Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv. Exp. Med. Biol*, v. 39, p. 175–182, 1998.

MINISTRY OF AYUSH, Government of India, 2020. Homeopathy for prevention of Coronavirus infections. <https://pib.gov.in/PressReleasePage.aspx?PRID=1600895>

MISHIMA, S.; et al. Effects of propolis on cell growth and gene expression in HL-60 cells. *J Ethnopharmacol*, v. 99, p. 5-11, 2005.

MISSIMA, F. et al. The effect of própolis on Th1/Th2 cytokine expression and production by melanoma-bearing mice submitted to stress. *Phytother Res*, v. 10, p. 1501-1507, 2010.

MISSIMA, F.; SFORCIN, J.M. Brazilian Green propolis action on macrophages and lymphoid organs of chronically stressed mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, v. 5, p. 71-75, 2008.

MOHAMED, N. E.; et al. Immunomodulation of broiler chicks to live NDV vaccine by natural supplements. *BENHA VETERINARY MEDICAL JOURNAL*, v. 36, n. 2, p. 90-99, 2019.

MOITA, E.; et al. Effects of *Echium plantagineum* L. bee pollen on basophil degranulation: relationship with metabolic profile. *Molecules*, v. 19, p. 10635–10649, 2014.

MOREIRA, L. L.; et al. Propolis influence on erythrocyte membrane disorder (hereditary spherocytosis): a first approach. *Food Chem Toxicol*, v. 49, p. 520-526, 2011.

MORIYAMA, T.; et al. Heat resistant characteristics of major royal jelly protein 1 (MRJP1) oligomer. *PLoS ONE*, 2015. 10:e0119169. doi: 10.1371/journal.pone.0119169

MOURA, S. A. L.; et al. Aqueous extract of Brazilian Green Propolis: Primary components, evaluation of inflammation and wound healing by using subcutaneous implanted sponges. *Evidence-based Complementary and Alternative medicine*, Article Number: 748283, p. 1-8, 2011.

MÜLLER, C.; et al. Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against coronavirus and picornaviruses. *Antiviral Research*, v. 150, p. 123–129, 2018.

NAGAOKA, T.; et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) analogues: potent nitric oxide inhibitors from the Netherlands propolis. *Biol Pharm Bull*, v. 26, p. 487-491, 2003.

NAIR, R. HIV-1 reverse transcriptase inhibition by *Vitex negundo* L. leaf extract and quantification of flavonoids in relation to anti-HIV activity. *J. Cell. Mol. Biol.*, v. 10, p. 53-59, 2012.

NAKAJIMA, Y.; et al. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complement Altern Med*, v. 9, n. 4, 2009.

NAM, J. H.; et al. Inhibition of store-operated Ca^{2+} entry channels and K^{+} channels by caffeic acid phenethyl ester in T-lymphocytes. *Euro J Pharmacol*, v. 612, p. 153-160, 2009.

NASCIMENTO, T.G.; et al. Comprehensive multivariate correlations between climatic effect, metabolite-profile, antioxidant capacity and antibacterial activity of Brazilian red propolis metabolites during seasonal study. *Sci. Rep*, v. 9, p. 1–16, 2019.

NATARAJAN, K.; et al. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF- κ B. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 93, p. 9090-9095, 1996.

NEUMAN, B. W.; et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology*, v. 174, n. 1, p. 11–22, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>

NG, D.L.; et al. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Findings of a Fatal Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol*, v. 186, p. 652–658, 2016.

NIVINSKIENĖ, O.; BUTKIENĖ, R.; MOCKUTĖ, D. The Chemical Composition of the Essential Oil of *Angelica archangelica* L. Roots Growing Wild in Lithuania, *Journal of Essential Oil Research*, v. 17, n. 4, p. 373-377, 2005. DOI: 10.1080/10412905.2005.9698934.

NONNECKE, B. J.; MCGILL, J. L.; RIDPATH, J.F.; SACCO, R. E.; LIPPOLIS, J. D.; REINHARDT, T. A. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhoea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete pre-ruminant calves. *J Dairy Sci*, v. 97, n. 9, p. 5566 – 5579, 2014 . doi: 10.3168/jds.2014-8293

NOURAZARIAN, S. M.; et al. Effect of Root Extracts of Medicinal Herb *Glycyrrhiza glabra* on HSP90 Gene Expression and Apoptosis in the HT-29 Colon Cancer Cell Line. *Asian Pac J Cancer Prev*, v. 16, n. 18, p. 8563-8566, 2015.

OH, S.R.; KIM, J. W.; LEE, H. K.; Khiev, P.; KIM, D. Y.; KIM, J. H.; SONG, J. S.; AHN, K. S. Ingenane-type diterpene compound, and pharmaceutical composition for treating or preventing viral infectious diseases containing same. US9,481,630B2. (2016), original patent KR1020110107175A (19/10/2011).

OKAMOTO, I.; et al. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life Sci*, v. 73, p. 2029–2045, 2003. doi: 10.1016/S0024-3205(03)00562-9

OLIVIERI F.; et al. A systemic antiviral resistance-inducing protein isolated from *Clerodendrum inermis* Gaertn. is a polynucleotide:adenosine glycosidase (ribosome-inactivating protein). *FEBS Lett*, v. 396, n. 2-3, p. 132-4, 1996.

OMAR, R. M. K.; et al. Chemical characterisation of Nigerian red propolis its biological activity against *Trypanosoma brucei*. *Phytochem Anal*, v. 27, p. 107-115, 2016.

ORHAN, I. E.; TUMEN, I. Potential of *Cupressus sempervirens* (Mediterranean Cypress) in Health. *The Mediterranean Diet*, p. 639–647, 2015.

ORSATTI, C. L.; MISSIMA, F.; PAGLIARONE, A.C.; SFORCIN, J.M. Th1/Th2 cytokines' expression and production by propolis-treated mice. *J Ethnopharmacol*, v. 129, p. 314-318, 2010

OTAKE, H.; et al. Screening of Indonesian plant extracts for anti-human immunodeficiency virus—type 1 (HIV-1) activity. *Phytother. Res.*, v. 9, p. 6-10, 1995.

PAGLIARONE, A. C.; et al. Propolis effect on Th1/Th2 cytokines production by acutely stressed mice. *J Ethnopharmacol*, v. 125, p. 230-233, 2009.

PAN, M. H.; HO, C. T. Chemopreventive effects of natural dietary compounds on cancer development. *Chemical Society Reviews*, v. 37, p. 2558–2574, 2008.

PARK, H. R.; et al. Synthesis and Antiviral Evaluation of 7-O-Arylmethylquercetin Derivatives against SARS-associated Coronavirus (SCV) and Hepatitis C Virus (HCV). *Arch Pharm Res*, v. 35, n. 1, p. 77-85, 2012. DOI 10.1007/s12272-012-0108-9.

PARK, J. Y.; et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 32, n. 1, p. 504–512, 2017.

PARK, M-K; et al. *Lactobacillus plantarum* DK119 as a Probiotic Confers Protection against Influenza Virus by Modulating Innate Immunity. *PLOS ONE*, v. 8, 2013. | Issue 10 | e75368.

PASTORINO, G.; et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy Research*, v. 32, p. 2323–2339, 2018.

PAULINO, N.; et al. Anti-inflammatory effects of a bioavailable compound artepillin C, in Brazilian propolis. *Eur J Pharmacol*, v. 587, p. 296-301, 2008.

PETROVA, A. et al. New biologically active compounds from Kenyan propolis. *Fitoterapia*, v.81, n.6, p.509-514, 2010.

PILLAI, S. I.; et al. Wound healing properties of indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharm Biol*, v.48, p. 1198-1206, 2010.

POSSEBON L.; et al. Anti-inflammatory actions of herbal medicines in a model of chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke. *Biomed Pharmacother*, v. 99, p. 591-597, 2018. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.106.

PRATHAPAN, A.; et al. *Boerhaaviadiffusa* L. attenuates angiotensin II-induced hypertrophy in H9c2 cardiac myoblast cells via modulating oxidative stress and down-regulating NF- κ B and transforming growth factor β 1. *Br. J. Nutr.*, v. 110, p. 1201-1210, 2013. Doi: 10.1017/S0007114513000561

QAMAR, M. T. U. L.; et al. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants, *J. Pharmac. Anal.*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.009>

RAO, C. V.; et al. Inhibitory effect of caffeic acid esters on azoxymethane-induced biochemical changes and aberrant crypt foci formation in rat colon. *Cancer Res*, v. 53, p. 4182-4188, 1993.

RASO, G. M.; et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. *Life Sci*, v. 68, p. 921-931, 2001.

REGE, A. A. S. Chowdhary Evaluation of *Ocimum sanctum* and *Tinospora cordifolia* as probable HIV protease inhibitors *Int. J. of Pharm. Sci. Rev. Res.*, v. 25, p. 315-318, 2014.

ROH, C. A facile inhibitor screening of SARS coronavirus N protein using nanoparticle-based RNA oligonucleotide. *International Journal of Nanomedicine*, v. 7, p. 2173, 2012.

RYU, Y. B.; et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL (pro) inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 7940–7947, 2010.

SAADAT, N; GUPTA, S. V. Potential Role of Garcinol as an Anticancer Agent. *Journal of Oncology*. Article ID 647206, 8 pages, 2012. doi:10.1155/2012/647206.

SAIF, M.; et al. Phase II study of PHY906 plus capecitabine (CAP) in pts with gemcitabine-refractory pancreatic cancer (PC) and measurement of cytokines. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, (suppl; abstr e14540), 2010.

SAIKI, I. A Kampo Medicine "Juzen-taiho-to" Prevention of Malignant Progression and Metastasis of Tumor Cells and the Mechanism of Action. *Biological & pharmaceutical bulletin*, v. 23, p. 677-88, 2000. Doi: 10.1248/bpb.23.677.

SALAS, A.L.; et al. Biological activities of polyphenols-enriched propolis from Argentina arid regions. *Phytomedicine*, v. 23, p. 27–31, 2016.

- SALATINO, A.; et al. Propolis research and the chemistry of plant products. *Nat Prod Res*, v. 28, p. 925-936, 2011.
- SALMINEN, A.; et al. Terpenoids: Natural inhibitors of NF-kappaB signaling with anti-inflammatory and anticancer potential. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 65, p. 2979–2999, 2008.
- SANCHEZ-LAMAR, A.; et al. Phyllanthus orbicularis aqueous extract: cytotoxic, genotoxic, and antimutagenic effects in the CHO cell line. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, v. 161, n. 3, p. 231-239, 1999.
- SANIDAD, K, Z; et al. Curcumin: Recent Advances in the Development of Strategies to Improve Oral Bioavailability. *Food Science and Technology*, v. 10, p. 597-617, 2019. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032818-121738>.
- SÁ-NUNES, A.; FACCIOLI, L. H.; SFORCIN, J.M. Propolis: lymphocyte proliferation and INF- production. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 87, p. 93-97, 2003.
- SASAZUKI, S.; SASAKI, S.; TSUBONO, Y.; OKUBO, S.; HAYASHI, M.; TSUGANE, S. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 60, n. 1, p.9-17, 2006.
- SCHNEIDEROVA, K.; MEJKAL, K. S.. Phytochemical profile of *Paulownia tomentosa* (Thunb). *Stud. Phytochem Rev*, v. 14, n. 5, p. 799-833, 2015. doi: 10.1007/s11101-014-9376-y.
- SCHVARZBEYN, J.; HULEIHEL, M. Effect of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on NFkB activation by HTLV-1 Tax. *Antiviral Res*, v. 90, p. 108-115, 2011.
- SCHWARZ, S.; et al. Kaempferol derivatives as antiviral drugs against the 3a channel protein of coronavirus. *Planta Medica*, v. 80, n. 02/03, p. 177–182, 2014.
- SERKEDJIEVA, J; et al. Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (Ester of substituted cinnamic acid). *Journal of Natural Products*, v. 55, n. 3, p. 294-297, 1992.
- SFORCIN, J. M. Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol*, v.113, p. 1-14, 2007.
- SHAH, A; KRISHNAMURTHY, R. Swine flu and its herbal remedies. *Int. J. Eng. Sci*, v. 2, n. 2, p. 68-78, 2013.
- SHANG, X.; et al. *Lonicera japonica* Thunb.: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 138, p. 1– 21, 2011.
- SHANTI, B.M. Perspective of potential plants for medicine from Rajasthan, India. *Int J. Pharm. Res.*, v. 7, n. 1, p. 1-6, 2016.
- SHEN, L.; et al. High-throughput screening and identification of potent broad-spectrum inhibitors of coronaviruses. *Journal of Virology*, v. 93, n. 12, 2019. <https://doi.org/10.1128/JVI.00023-19>
- SHEN, Y-C.; et al. Bioactive Pyranoxanones from the Roots of *Calophyllum blancoi* (Clusiaceae). *Chem. Pharm. Bull*, v. 53, n. 2, p. 244—247, 2005.
- SHIMABUKURO-VORNHAGEN, A.; et al. Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*, v. 6, n. 1, p. 56, 2018.
- SHIMIZU, T.; et al. Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, v. 19, p. 7–13, 2008.
- SHIMOI, K.; et al. Metabolic fate of luteolin and its functional activity on focal site. *Biofactors*, v. 12, p. 181-186, 2000.
- SILVA, B. B. et al. Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. *Evid Based Complement Alternat Med.*, v. 5, p. 313-316, 2007.
- SILVA, F. C.; POSER, G. L. V; BARROS, F. M. C. Benzofenonas em Guttiferae e perfil fitoquímico dos extratos lipofílicos de *Clusia criuva*, *Clusia fluminensis* e *Hypericum carinatum*. TCC de graduação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 59p. 2010.

SILVA-CARVALHO, R.; et al. Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 29 p., 2015, Article ID 206439, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/206439>

SON, K.-H.; et al. Anti-tumor abietane diterpenes from the cones of *Sequoia sempervirens*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 15, p. 2019–2021, 2005.

SONG, Y. S.; et al. Ethanol extract of propolis inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *J Ethnopharmacol*, v.80, p. 155-161, 2002

SRICHARON, P.; LAMAIPHAN, N.; PATTHAWARO, P.; LIMCHOOWONG, N.; TECHAWONGSTIEN, S.; CHANTHAI, S. Phytochemicals in *Capsicum oleoresin* from different varieties of hot chilli peppers with their antidiabetic and antioxidant activities due to some phenolic compounds. *Ultrasonics sonochemistry*, v. 38, p. 629-639, 2017.

SRIVASTAVA, R. A. K.; et al. A novel anti-inflammatory natural product from *Sphaeranthus indicus* inhibits expression of VCAM1 and ICAM1, and slows atherosclerosis progression independent of lipid changes. *Nutr Metab (Lond)*, p. 12 – 20, 2015. Doi: 10.1186/s12986-015-0018-1

SU, S.; et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*, v. 24, n. 6, p. 490–502, 2016.

SUBHOSE, V.; et al. Basic principles of pharmaceutical Science in Ayurveda. *Indian Ist. Hist. Med*, v. 35, n. 2, p. 83-92, 2005.

SUGIYAMA, T.; et al. Inhibitory effect of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid on LPS-induced IL-6 production via reducing I κ B α -zeta expression. *Innate Immun*, v. 18, p. 429–437, 2012. doi: 10.1177/1753425911416022

SUGIYAMA, T.; et al. Inhibitory mechanism of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid (royal jelly acid) against lipopolysaccharide- and interferon-beta-induced nitric oxide production. *Inflammation*, v. 36, p. 372–378, 2013. doi: 10.1007/s10753-012-9556-0

SUN, I. C.; et al. Anti-AIDS Agents 49. Synthesis, Anti-HIV, and Anti-Fusion Activities of IC9564 Analogues Based on Betulinic Acid. *J. Med. Chem*, v. 45, n. 19, p. 4271-4275, 2002.

TAKEMURA, T.; et al. 3,4-Dicaffeoylquinic acid, a major constituent of brazilian propolis, increases TRAIL expression and extends the lifetimes of mice infected with the influenza A Virus. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2012, 946867. doi: 10.1155/2012/946867

TANNER, J. A. et al. The Adamantane-Derived Bananins Are Potent Inhibitors of the Helicase Activities and Replication of SARS Coronavirus. *Chemistry & Biology*, v. 12, p. 303–311, 2005, doi: 10.1016/j.chembiol.2005.01.006

TE VELTHUIS, A. J. W.; et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLOS Pathog*, v. 6, n. 11, 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>

THABTI, I.; et al. Advances on Antiviral Activity of *Morus* spp. Plant Extracts: Human Coronavirus and Virus-Related Respiratory Tract Infections in the Spotlight. *Molecules*, v. 25, n. 1876, 2020. doi:10.3390/molecules25081876

THAYIL SEEMA, M; THYAGARAJAN, S. Methanol and aqueous extracts of *Ocimum kilimandscharicum* (Karpuratulasi) inhibits HIV-1 reverse transcriptase in vitro *Int. J. Pharmacogn. Phytochem. Res*, v. 8, p. 1099-1103, 2016.

THOMPSON, B.T.; CHAMBERS, R.C.; LIU, K.D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.*, v. 377, p. 562–572, 2017.

THUY, B. T. P. et al. Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. *ACS Omega*, v. 5, n. 14, p. 8312-8320, 2020. DOI: 10.1021/acsomega.0c00772

TSAI, Y.-C.; et al. Antiviral Action of Tryptanthrin Isolated from *Strobilanthes cusia* Leaf against Human Coronavirus NL63. *Biomolecules*, v. 10, p. 366, 2020. Doi:10.3390/biom10030366.

TSUDA, N.; et al. Taxol increases the amount and T cell activating ability of self-immune stimulatory multimolecular complexes found in ovarian cancer cells. *Cancer Research*, v. 67, p. 8378–8387, 2007.

ULASLI, M., et al. The effects of *Nigella sativa* (Ns), *Anthemis hyalina* (Ah) and *Citrus sinensis* (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. *Mol Biol Rep*, v. 41, p. 1703-1711, 2014. doi: 10.1007/s11033-014-3019-7

VAIDYA, B., et al. Effectiveness of Periodic Treatment of Quercetin against Influenza A Virus H1N1 through Modulation of Protein Expression. *Agric. Food Chem*, v. 64, n. 21, p. 4416-4425, 2016.

VALENZUELA-BARRA, G.; et al. Anti-inflammatory activity and phenolic profile of propolis from two locations in Region Metropolitana de Santiago, Chile. *J. Ethnopharmacol.*, v. 168, p. 37–44, 2015.

VELLINGIRI, B.; et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Science of the Total Environment*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>.

VIBHA, J.B.; et al. A Study on Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy of *Glycyrrhiza glabra*: A Miracle Medicinal Herb. *Botany Research International*, v. 2, n. 3, p. 157-163, 2009

VIEIRA, G. C.; et al. Inhaled *Cissampelos sympodialis* downregulates airway allergic reaction by reducing lung CD3+ T cells. *Phytotherapy Research (Online)*, v. 13, p. 1-10, 2012.

VIMALANATHAN, S.; ARNASON, J. T.; HUDSON, J. B. Anti-inflammatory activities of *Echinacea* extracts do not correlate with traditional marker components. *Pharmac. Biol*, v. 47, p. 430-435, 2009.

VUTAKURI, N.; SOMARA, S. Natural and herbal medicine for breast cancer using *Elettaria cardamomum* (L.) Maton. *IJHM*, v. 6, p. 91-96, 2018.

VYNOGRAD, N.; VYNOGRAD, I.; SOSNOWSKI, Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine*, v. 7, p. 1–6, 2000. doi: 10.1016/S0944-7113(00)80014-8

WANG A, Q. M. & CHEN, S. Human Rhinovirus 3C Protease as a Potential target for the development of antiviral agents. *Current Protein and Peptide Science*, v. 8, p. 19-27, 2007.

WANG, D.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020.

WANG, E.; et al. Interaction of a traditional Chinese Medicine (PHY906) and CPT-11 on the inflammatory process in the tumor microenvironment. *BMC Medical Genomics*, v. 4, p. 38, 2011.

WANG, K.; et al. Polyphenol-rich propolis extracts from China and Brazil exert anti-inflammatory effects by modulating ubiquitination of TRAF6 during the activation of NF- κ B. *J. Funct. Foods*, v. 19, p. 464–478, 2015.

WANG, L.; et al. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nuclear factor- κ B and protein kinase B signalling pathways and induces caspase-3 expression in primary human CD4+ T cells. *Clin Exp Immunol*, v. 160, p. 223-232, 2010..

WANG, L.; et al. Distinctive antioxidant and antiinflammatory effects of flavonols. *J Agric Food Chem*, v. 54, p. 9798-9804, 2006.

WANG, L.; et al. The effect of caffeic acid phenethyl ester on the functions of human monocyte-derived dendritic cells. *BMC Immunol*, v. 10, n. 39, 2009.

WANG, L.; WANG, Y.; YE, D.; LIU, Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020>.

WANG, X; et al. *Bacillus subtilis* and surfactin inhibit the transmissible gastroenteritis virus from entering the intestinal epithelial cells. *Biosci Rep*, v. 37, n. 2, 2017. BSR20170082. doi: 10.1042/BSR20170082

WATKINS J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ*, 2020. 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.

WEN et al. Developing Phytocompounds from Medicinal Plants as Immunomodulators. *Advances in Botanical Research*, v. 62, p. 197-272, 2012. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394591-4.00004-0>

WEN, C. C. et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Med Chem*, v. 50, n. 17, p. 4087-95, 2007.

WHITLEY, R. J.; ROIZMAN, B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*, v. 357, p. 1513–1518, 2001. doi:10.1016/S0140-6736(00) 04638-9.

WINSTON, D; MAIMES, S. *Adaptogens: Herbs for Strength, Stamina, and Stress Relief*. Healing Arts Press, Rochester, 2007.

WOLSKA, K.; et al. Immunomodulatory Effects of Propolis and its Components on Basic Immune Cell Functions. *Indian J Pharm Sci*, v. 81, n. 4, p. 575-588, 2019.

WOO, K. J.; et al. Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity. *FEBS Letters*, v. 579, p. 705-711, 2005..

WU, C. Y.; et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 101, p. 10012–10017, 2004.

XIONG, Z.; et al. Artemisinin, an anti-malarial agent, inhibits rat cardiac hypertrophy via inhibition of NF-kappaB signaling. *European Journal of Pharmacology*, v. 649, p. 277–284, 2010.

XU, Z.; et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020.

YAMADA, H. Chemical characterization and biological activity of the immunologically active substances in Juzen-taiho-to (Japanese kampo prescription). *Gan to Kagaku Ryoho*, v. 16, p. 1500–1505, 1989.

YANG, A. K.; et al. Herbal interactions with anticancer drugs: Mechanistic and clinical considerations. *Current Medicinal Chemistry*, v. 17, p. 1635-1678, 2010a.

YANG, C. W.; et al. Identification of phenanthroindolizines and phenanthroquinolizidines as novel potent anti-coronaviral agents for porcine enteropathogenic coronavirus transmissible gastroenteritis virus and human severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Antiviral Research*, v. 88, n. 2, p. 160–168, 2010b.

YANG, C. W.; et al. Targeting coronavirus replication and cellular JAK2 mediated dominant NF-κB activation for comprehensive and ultimate inhibition of coronavirus activity. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 1–13, 2017.

YANG, C. W.; et al. The cardenolide ouabain suppresses coronavirus replication via augmenting a Na⁺/K⁺-ATPase-dependent PI3K_PDK1 axis signaling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 356, p. 90–97, 2018.

YANG, M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. SSRN, 2020.

YANG, S. X.; et al. Artemisinin and its derivatives enhance T lymphocyte-mediated immune responses in normal mice and accelerate immunoreconstitution of mice with syngeneic bone marrow transplantation. *Clinical Immunology and Immunopathology*, n. 69, p. 143–148, 1993.

YANG, X. et al. Prenylated flavonoids, promising nutraceuticals with impressive biological activities. *Trends in Food Science & Technology*, v.44, 2015. 93e104.

YARNELL, E. Herbs for Viral Respiratory Infections. MARY ANN LIEBERT, INC, v. 24, n. 1, 2018. Doi: 10.1089/act.2017.29150.eya

YASMIN, A.R.; et al. Herbal extracts as antiviral agents. *Feed Additives*, p. 115–132, 2020. doi: 10.1016/B978-0-12-814700-9.00007-8

YE, M.; et al. Liquid chromatography/mass spectrometry analysis of PHY906, a Chinese medicine formulation for cancer therapy. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, v. 21, p. 3593-3607, 2007.

YEH, C.F.; et al. Water extract of licorice had anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 148, p. 466–473, 2013.

YEN, Y.; et al. Phase I/II study of capecitabine and PHY906 in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research*, v. 29, p. 4083-4092, 2009.

YI, L.; et al. Smallmolecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *Journal of Virology*, v. 78, n. 20, p. 11334–11339, 2004.

YILDIRIM, A.; et al. Antiviral activity of hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Med. Sci. Monit*, v. 22, p. 422–430, 2016. doi: 10.12659/MSM.897282

YU, D.; et al. Anti-AIDS Agents 69. Moronic Acid and Other Triterpene Derivatives as Novel Potent Anti-HIV Agents. *J. Med. Chem*, v. 49, n. 18, p. 5462-5469, 2006.

YU, M. S.; et al. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, p. 4049–4054, 2012.

YU, Y.-B. The extracts of *Solanum nigrum* L. for inhibitory effects on HIV-1 and its essential enzymes Korean. *J. Orient. Med.*, v. 10, p. 119-126, 2004.

YUAN, J.; et al. The immunological activity of propolis flavonoids liposome on the immune response against ND vaccine. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 51, n. 4, p. 400- 405, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.06.002>.

YUEFEI, J.; et al. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19*. *Viruses*, v. 12, p. 372, 2020.

ZHANG, C. H.; et al. Antiviral activity of cepharanthine against severe acuterespiratory syndrome coronavirus in vitro. *Chinese Medical Journal*, v. 118, n. 6, p. 493–496, 2015.

ZHANG, C. H.; et al. Antiviral activity of cepharanthine against severe acute respiratory syndrome coronavirus in vitro. *Chinese Medical Journal*, v. 118, n. 6, p. 493, 2005.

ZHANG, D-H.; et al. Molecular Basis for Treating COVID-19 with Official Chinese Herbal Formula LCTE, PMC, 2020. Doi: 10.21203/rs.3.rs-20828/v1.

ZHANG, L; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: Asystematic review. *J Med Virol*, v. 92, n. 5, p. 479–490, 2020.

ZHANG, T.; et al. Alcohol potentiates hepatitis C virus replicon expression. *Hepatology*, v. 38, p. 57–65, 2003. doi: 10.1053/jhep.2003.50295

ZHANG, W.; et al. Identification of chemicals and their metabolites from PHY906, a Chinese medicine formulation, in the plasma of a patient treated with irinotecan and PHY906 using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *Journal of Chromatography A*, v. 1217, p. 5785-5793, 2010.

ZHU, N.; et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

ZHUANG, M.; et al. Procyanidins and butanol extract of cinnamomi cortex inhibit SARS-CoV infection. *Antiviral Research*, v. 82, n. 1, p. 73–81, 2009.

ZOU, X.; et al. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front. Med*, p. 1–8, 2020.

Tabela 1. Alimentos com comprovação científica utilizados para inibir a replicação viral do Coronavírus e outros vírus.

Alimento/Probiótico	Mecanismo de ação	Referência
Óleo essencial de alho (<i>Allium sativum</i> L.)	Promove inibição da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), levando o vírus a perder o receptor no hospedeiro e, ao mesmo tempo, a atacar a proteína PDB6LU7, que é a principal protease da SARS-CoV-2, logo, é evitada a maturação proteica e propagação do processo infeccioso.	(Thuy et al., 2020)
Frutas persas	Atuação sobre a inibição da ACE2, sendo encontrada eficiência de até 100% com as espécies Cerejeira-brava (<i>Cerasus avium</i> (L.)), <i>Alcea digitata</i> (Boiss.) e Granza (<i>Rubia tinctorum</i> L.); e de até 70% nas espécies Laranja-azedada (<i>Citrus aurantium</i> L.), <i>Berberis integerrima</i> Bge; Harmal (<i>Peganum harmala</i> EU) e Alho (<i>Allium sativum</i> L.).	(Heidary et al., 2020)
Cominho negro (<i>Nigella sativa</i> (Ns))	Reduz a replicação viral, aumentando a secreção de IL-8 nas 24 horas seguintes ao uso. Foi promovida regulação dos genes TRPC4 e reduzido o gene TRPM7.	(Ulasli et al., 2014)
Camomila (<i>Anthemis hyalina</i> (Ah))	Reduz a replicação viral, aumentando a secreção de IL-8 nas 24 horas seguintes ao uso. Sendo promovida regulação dos genes TRPC4 e reduzido o gene TRPV4, culminando com carga viral indetectável pós tratamento com <i>Anthemis hyalina</i> (Ah).	
Laranja vermelha (<i>Citrus sinensis</i> (Cs))	Reduz a replicação viral e regulação do gene TRPM8.	(Álvarez et al., 2015)
Gumbo-limbo (<i>Bursera simaruba</i>)	4 compostos (b-sitosterol e betulina) apresentaram relação direta com a inibição da replicação viral de herpes simplex dos tipos 1 e 2 (HSV 1 e 2). O b-sitosterol apresenta relação conhecida com a inibição da protease da SARS-CoV-2.	
Curcumina	Inibição da proteína não estrutural 15 (Nsp15), que é codificada pelo coronavírus (CoV) e essencial para seu ciclo de vida, portanto, em presença de inibição desta proteína, ocorre a quebra do ciclo de replicação.	(Barqueiro, 2020)
Pimenta (Capsaicina)	Apresenta propriedades desinfetantes e, devido sua composição química rica em fitoquímicos (compostos fenólicos, carotenoides e flavonoides), atua estimulando o sistema imunológico, favorecendo a defesa contra patógenos.	(Sricharoen et al., 2017)
Cardamomo	Apresenta atividade antiviral associada aos seus compostos secundários, nomeados limonóides (aglycones e glucosídeo-limoneno)	(Vutakuri e Somara, 2018)
Quercetina	Quercetina e outros flavonoides é bastante encontrada em frutas e seus derivados reduzem a infecção pelo vírus da Influenza, restaurando o potencial antioxidante, inibindo a via de sinalização do receptor toll-like (TLR) ou inibindo a atividade da caspase-3. Além disso, regula diferencialmente a expressão de proteínas-chave, incluindo a fibronectina 1 e proibirina, com o objetivo de reduzir a replicação do vírus.	(Vaaidya et al., 2016)
Herbacetina	Atuam promovendo a inibição da protease do tipo 3C (3CLpro), sendo sugerida para estes flavonoides uma atividade anti-coronavírus.	(Jo et al., 2020)
Rhoifolin		
Pectolinarina		
Espirulina	O extrato de espirulina enriquecido atua ajudando a prevenir e controlar infecções por vírus RNA, amplificando as funções de sinalização de receptor toll-like 7 (TLR7) e proteína de sinal antiviral mitocondrial (MAVS).	(McCarty e Dinicolantonio, 2020)
<i>Enterococcus faecium</i>	Em gastroenterite transmissível por coronavírus enterepatogênico (TGEV) apresentou efeitos no pré-tratamento, sobre a ligação e/ou entrada do vírus nas células, provavelmente pela capacidade dos probióticos em realizar bloqueio da ligação viral por inibição competitiva. E, na pós-infecção, atuando na estimulação de fatores pró-inflamatórios (mRNA, IL-6, IL-8) e óxido nítrico.	(Chai et al., 2013)

Continuação		
Alimento/Probiótico	Mecanismo de ação	Referência
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Em porcinos</i> , atua fixando partículas de TGEV (vírus da gastroenterite transmissível) em sua superfície, reduzindo a ligação dos vírus a célula hospedeira. Além disso, <i>B. subtilis</i> estava intimamente relacionado à competição com o TGEV pelos receptores de entrada viral, incluindo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a proteína aminopeptidase N (APN), reduzindo a carga viral.	(Wang et al., 2017)
<i>Bifidobacterium</i>	As bifidobactérias atuam promovendo o bloqueio da IL-17, impedindo, por consequência, a replicação do vírus, visto que se trata de uma interleucina indutora de estresse no retículo endoplasmático e promotora da autofagia pela via IRE 1 (inositol-requiring enzyme 1).	(Huseyin e Eamonn, 2019)
Kimchi – <i>Lactobacillus plantarum</i> (DK119)	Em portadores do vírus Influenza, os camundongos que foram tratados com DK119 mostraram altos níveis de citocinas IL-12 e IFN- γ em fluidos de lavagem broncoalveolares, e um baixo grau de inflamação após infecção pelo vírus influenza, com consequente redução da carga viral, sendo o DK119 um microrganismo probiótico antiviral benéfico.	(Park et al., 2013)
Vitamina B6	Quando complexados aos oligo-oxa-adamantanes promove a formação da classe das bananinas, produzindo um agente antiviral com característica citoprotetora, inibindo a atividade enzimática dos coronavírus.	(Tanner et al., 2005)
Vitamina C	Por sua atividade antioxidante e antiviral, a vitamina C atua diminuindo a suscetibilidade à infecção no trato respiratório inferior, sendo a suplementação associada a um menor tempo de permanência em unidade de terapia intensiva.	(Wang et al., 2019; Cheng, 2020)
Vitamina D	A vitamina D é reconhecida como um importante modulador da imunidade inata e adaptativa, sendo observada sua redução sérica em presença de doenças e sintomatologias respiratórias. A redução dos níveis séricos de vitamina D está associada a instalação e progressão dos coronavírus, sugerindo que a suplementação desta vitamina poderia atuar elevando a resistência ao SARS-CoV-2.	(Eroglu et al., 2019; Wang et al., 2019)
Vitamina E	Os tocoferóis e tocotrienóis, está associada a reduzir instalação e progressão dos coronavírus, sugerindo que a suplementação desta vitamina poderia atuar elevando a resistência ao SARS-CoV-2 (WANG et al., 2019). O estudo promovido por NONNECKE et al (2014), evidenciou que a diminuição dos níveis de vitamina E em bezerros favoreceu a instalação e virulência do coronavírus bovino.	(Wang et al., 2019) NONNECKE et al (2014)
Zinco	Especialmente importante em jovens e adultos, atua diretamente na função imunológica, por ser cofator enzimático de várias reações. Além disso, estudos sugerem que a combinação de zinco e piritiona atua inibindo a replicação do coronavírus SARS.	(Mccarty e Dinicolantonio, 2020; Velthuis et al., 2010)
Selênio	Atua como cofator para importantes peroxidases e sua deficiência está associada a elevação da patogenicidade e da taxa de mutação viral. A suplementação poderia atuar controlando infecção por vírus RNA, elevando a sinalização TLR7 e MAVS.	(Mccarty e Dinicolantonio, 2020; Zhang e Liu, 2020)
Ferro	A deficiência de ferro está associada a depleção do sistema imune e com o desenvolvimento de infecções recorrentes do trato respiratório.	(Jayaweera et al., 2019)
Ômega 3	Estudos sugerem que a protectina D1, o mediador lipídico ômega-3 derivado do PUFA, atua minimizando a replicação do vírus influenza por meio da exportação de RNA. Além disso, atua como eficiente anti-inflamatório, sendo precursor de resolinas e proteínas.	(Zhang e Liu, 2020)

Fonte: autores, 2020

Tabela 2. Produtos apicêuticos com atividade anti-inflamatória e imunomodulatória

Produtos apicêuticos	Atividade	Mecanismo de ação	Referências
Propolis			
Propolis verde Brasileira; benzoic acid, dihydrocinnamic acid, coumaric acid, prenylp-coumaric, flavonoids, artepillin C, trihydroxymethoxy flavonon, tetrahydroxy flavonon and triterpenes,	Atividade antiinflamatória e imunomoduladora	Esimula produção TNF- α , IL-10 pelos monócitos humanos	Conti et al. (2015)
Propolis vermelha Cubana; isoliquiritigenin, liquiritigenin, biochanin A, formononetin, vestitol, neovestitol, isosativan, medicarpin, homopterocarpan, 3,8-dihydroxy-9-methoxypterocarpan and 3-hydroxyl-8,9-dimethoxypterocarpan	Atividade antiinflamatória e imunomoduladora	Esimula produção TNF- α pelos monócitos humanos e diminui a produção de IL-10 pelos monócitos	Conti et al. (2015)
Propolis Mexicana; pinocembrin (the most abundant constituent), pinobanksin 3-acetate, CAPE, chrysin, galangin and acacetin	Atividade antiinflamatória e imunomoduladora	Esimula produção TNF- α , IL-10 pelos monócitos humanos	Conti et al. (2015)
Quercetina e Fisetina	Atividade antiviral imunomoduladora contra dengue	A quercetina e a fisetina regulam negativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas pela infecção pelo vírus da Dengue	Jasso-Miranda et al. (2019)
Propolis verde Brasileira	Atividade anti-influenza	Inibição viral	Shimizu et al. (2008)
Propolis egípcia (Beham)	Atividade anti-viral; Anti-New Castle vírus; Atividade imunomoduladora	Aumento da produção de anticorpos pelo teste da hemaglutinação	Mohamed et al. (2019)
Própolis Canadense	Atividade antiviral	Inibie vírus da Herpes simplex	(Vynograd et al., 2000)
Caffeic acid phenyl ester; CAPE	Atividade anti-HIV-1	CAPE inibe atividade do HIV-1 atuando na integrase viral	(Costi et al., 2004)
Caffeic acid phenyl ester; CAPE	Atividade antiviral	Suprime a replicação do vírus da hepatite C in vitro	(Zhang et al., 2003).
Própolis Turca Hatay	Atividade antiviral	Derivados do ácido cafeico são eficazes no virus herpes simplex 1 e 2	(Yildirim et al., 2016).
Própolis verde; ácido 3,4-Dicaffeoylquinico	Anti-influenza e imunomoduladora	Inibe vírus da influenza e regulação positiva do TNF, ligante indutor de apoptose	(Takemura et al., 2012).
Própolis verde; Artepillin C	Atividade imunomoduladora	Aumentou a fagocitose, produção de anticorpos contra eritrócitos de ovelha	(Gao et al., 2014).
Propolis da Argentina	anti-inflamatória	Reduz atividade da lipoxigenase, cicloxigenase e produção de NO	Salas et al. 2016
Propolis do Chile	Anti-inflamatória	Diminui produção de NO	Valenzuela-Barra et al. 2015.
Propolis Nepalesa	Anti-inflamatória	Suprime a expressão do RNAm via IL-33	Funakoshi-Tago et al. 2015
Propolis Brasileira e Chinesa	Anti-inflamatória	Bloqueia a função de NF- κ B	Wang et al. 2015
Propolis Arabia Saudita. Extrato rico em terpenos	Atividade anticancer	células T Jurkat, pulmão A549, carcinoma hepático HepG2 e carcinoma cervical SW756 com IC ₅₀ 1,8-6,3 μ g/mL	Elnakady et al. 2017.
Pólen			
Flavonoides, ácido fenólicos fitoesteróis e anetol	Anti-inflamatória	Inibidor da via NF- κ B	(Middleton, 1998; Choi, 2007)
Flavonóides, esteróides e compostos voláteis	Anti-alérgico	Inibe a liberação de histamina dos mastócitos e degranuação de mastócitos;Previne ligação de IgE a receptores Fc ϵ RI	(Ishikawa et al., 2008; Moita et al., 2014)

Continuação			
Geleia Real			
10-HAD ou ácido trans-10-hidroxi-2-decenóico	Efeito antiinflamatório	Efeito anti-inflamatório de 10-HDA é pela inibição de NF-kB induzidas pelo LPS em células macrófago murino RAW264	(Sugiyama et al., 2012).
10-HAD ou ácido trans-10-hidroxi-2-decenóico			
Proteínas MRJP-1	Efeito imunomodulatório	Induz proliferação de linhagem celular linfóide JUKART	(Moriyama et al., 2015)
10-HAD ou ácido trans-10-hidroxi-2-decenóico	Efeito imunomodulatório	Reduz proliferação de células T, Inibe produção de IL-12 pelas células dendríticas do baço, Bloqueia produção de NO induzida por LPS e IFN-β em macrófagos	(Gasic et al., 2007; Sugiyama et al., 2013).
ácido 3,10-di-hidroxi-decanóico	Antiviral e Imunoestimulatória	Estimula a maturação das células dendríticas de monócitos humanos e capacidade de polarizar produção de Th1, sugerindo um reforço da imunidade antitumoral e antiviral	(Dzopalic et al., 2011).
Mel			
Mel multifloral Italiano; daidzeína, apigenina, genistina, luteolina, kaempferol, quercetina e crisina,	Atividade antiviral e imunomodulatória	Inibiram a liberação de TNF-α pró-inflamatório e IL-1b do LPS estimulado Células N13 da microglia	(Candiracci et al., 2012).
Proteínas do mel	Atividade imunomoduladora	A proteína MRJP-3 suprime IL-2, IL-4 e produção de IFN-γ por células T estimuladas por antígeno	(Okamoto et al., 2003)
Glicoproteínas	Atividade imunomoduladora	Glicopeptídeos e glicoproteínas isoladas de mel Ziziphus, inibiram produção de ERO por neutrófilos humanos ativadas por zimosan e macrófagos murinos	(Mesaik et al., 2015).
Glicoproteínas	Atividade imunomoduladora	Produção e fagocitose de NO por murino ativado por LPS macrófagos e produção de TNF-α por células monocíticas humanas células	(Mesaik et al., 2015).

Fonte: autores, 2020

Tabela 3. Fórmulas Chinesas à base da Medicina Tradicional Chinesa para o tratamento do coronavírus em pacientes em estágio da doença: leve, moderado, grave e em recuperação durante a pandemia do COVID-19 (2019-2020).

Estágio	Fórmulas	Composição
Leve	Qingfei Paidu Tang	Ephedrae Herba 9g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6g, Armeniacae Amarum Semen 9g, Gypsum Fibrosum 15 ~ 30g, Cinnamomi Ramulus 9g, Alismatis Rhizoma 9g, Polyporus 9g, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma 9g, Poria Sclerotium 15g, Bupleuri Radix 16g, Scutellariae Radix 6g, Pinelliae Rhizoma 9g, Zingiberis Rhizoma Recens 9g, Asteris Radix 9g, Farfare Flos 9g, Belamcandae Rhizoma 9g, Asari Herba 6g, Dioscoreae Rhizoma 12g, Aurantii Fructus 6g, Citri Unshius Pericarpium 6g, Agastachis Herba 9g
	Qingfei Paidu Tang	Ephedrae Herba 9g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6g, Armeniacae Amarum Semen 9g, Gypsum Fibrosum 15 ~ 30g, Cinnamomi Ramulus 9g, Alismatis Rhizoma 9g, Polyporus 9g, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma 9g, Poria Sclerotium 15g, Bupleuri Radix 16g, Scutellariae Radix 6g, Pinelliae Rhizoma 9g, Zingiberis Rhizoma Recens 9g, Asteris Radix 9g, Farfare Flos 9g, Belamcandae Rhizoma 9g, Asari Herba 6g, Dioscoreae Rhizoma 12g, Aurantii Fructus 6g, Citri Unshius Pericarpium 6g, Agastachis Herba 9g
Grave	Shen Fu Tang + Su comprimido He Xiang/ Angong Niu Huang Pill	Ginseng Radix 15g, Aconiti Lateralis Radix Praeparata 10g, Comi Fructus 15g, Comprimido Su He Xiang / Comprimido Angong Niu Huang
	Qingfei Paidu Tang	Ephedrae Herba 9g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6g, Armeniacae Amarum Semen 9g, Gypsum Fibrosum 15 ~ 30g, Cinnamomi Ramulus 9g, Alismatis Rhizoma 9g, Polyporus 9g, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma 9g, Poria Sclerotium 15g, Bupleuri Radix 16g, Scutellariae Radix 6g, Pinelliae Rhizoma 9g, Zingiberis Rhizoma Recens 9g, Asteris Radix 9g, Farfare Flos 9g, Belamcandae Rhizoma 9g, Asari Herba 6g, Dioscoreae Rhizoma 12g, Aurantii Fructus 6g, Citri Unshius Pericarpium 6g, Agastachis Herba 9g
	Comprimido Su He Xiang	Comprimido Su He Xiang
Recuperação	Xiang Sha Liu Junzi Tang + Li Zhong Pill	* Citri Reticulatae Pericarpium 10g, Codonopsis Radix 15g, Astragali Radix praeparata cum melle 30g, Poria Sclerotium 15g, Agastachis Herba 10g, Amomi Fructus 6g * Pinelliae Rhizoma Praeparatum 9g, Citri Reticulatae Pericarpium 10g, Codonopsis Radix 15g, Astragali Radix praeparata cum melle 30g, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma 10g, Poria Sclerotium 15g, Agastachis Herba 10g, Amomi Fructus 6g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6g
	Qingfei Paidu Tang	Ephedrae Herba 9g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6g, Armeniacae Amarum Semen 9g, Gypsum Fibrosum 15 ~ 30g, Cinnamomi Ramulus 9g, Alismatis Rhizoma 9g, Polyporus 9g, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma 9g, Poria Sclerotium 15g, Bupleuri Radix 16g, Scutellariae Radix 6g, Pinelliae Rhizoma 9g, Zingiberis Rhizoma Recens 9g, Asteris Radix 9g, Farfare Flos 9g, Belamcandae Rhizoma 9g, Asari Herba 6g, Dioscoreae Rhizoma 12g, Aurantii Fructus 6g, Citri Unshius Pericarpium 6g, Agastachis Herba 9g

* O nome da fórmula à base de plantas não é originalmente relatado e os autores os nomearam com base na fórmula da Dictionary of Traditional Chinese Medicine.

Fonte: Ang et al. (2020). Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. Integrative Medicine Research. (2020). <https://doi.org/doi:10.1016/j.imr.2020.100407>

Tabela 4. Fórmulas Coreanas à base de plantas medicinais utilizadas na Medicina Tradicional Coreana para o tratamento do coronavírus em pacientes em estágio leve, grave e em recuperação durante a pandemia COVID-19

Estágio	Fórmulas	Composição
Leve	Jin角度 Baidu San	Osterici Radix 4g, Araliae Continentalis Radix 4g, Bupleuri Radix 4g, Angelicae Decursivae Radix 4g, Poria Sclerotium 4g, Ginseng Radix 4g, Aurantii Fructus Immaturus 4g, Platycodi Radix 4g, Cnidii Rhizoma 4g, Schizonepetae Spica 4g, Saposhnikoviae Radix 4g, Glycyrrhizae Radix e Rhizoma 2g
	Jiuwei Qianghuo Tang	Osterici Radix 6g, Saposhnikoviae Radix 6g, Atractylodis Rhizoma 4,8g, Cnidii Rhizoma 4,8g, Angelicae Dahuricae Radix 4,8g, Scutellariae Radix 4,8g, Rehmanniae Radix Crudus 4,8g, Asiasari Radix et Rhizoma 2g, Glicirrizas Radix et Rhizoma 2g, Zingiberis Rhizoma Crudus 4g, Zizyphi Fructus 4g, Allii Fistulosi Bulbus 4g
	Sang Ju Yin	Armeniaca Semen 8g, Forsythiae Fructus 6g, Menthae Herba 3,2g, Mori Folium 10g, Chrysanthemi Flos 4g, Platycodi Radix 8g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 3,2g, Phragmitis Rhizoma 8g
	Yin Qiao San	Lonicerae Flos 40g, Forsythiae Fructus 40g, Platycodi Radix 24g, Menthae Herba 24g, Arctii Semen 24g, Glycine Semen Preparatum 20g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 20g, Lophatheri Herba 16g, Schizonepetae Spica 16g
	Gegen Jieji Tang	Puerariae Radix 12g, Ephedrae Herba 8g, Scutellariae Radix 8g, Paeoniae Radix 6g, Cinnamomi Ramulus 4g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 3,2g, Zingiberis Rhizoma Crudus 4g, Zizyphi Fructus 4g
	Daochi Jiangqi Tang	Rehmanniae Radix Crudus 12g, Akebiae Caulis 8g, Scrophulariae Radix 6g, Trichosanthis Semen 6g, Angelicae Decursivae Radix 4g, Osterici Radix 4g, Araliae Continentalis Radix 4g, Schizonepetae Spica 4g, Poria Sclerotium 4g, Saposhnikoviae Radix 4g, Alismatis Rhizoma 4g
	Qingjin Jianghuo Tang	Citri Unshius Pericarpium 6g, Armeniaca Semen 6g, Poria Sclerotium 4g, Pinelliae Tuber 4g, Platycodi Radix 4g, Fritillariae Thunbergii Bulbus 4g, Angelicae Decursiva Radix 4g, Trichosanthis Semen 4g, Scutellariae Radix 4g, Gypsum Fibrosum 4g, Aurantii Fructus Immaturus 3,2g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 1,2g, Zingiberis Rhizoma Crudus 4g
	Ma Xing Gan Shi Tang) + Qianjin Weijing Espiga + Xiao Xianxiong Tang	Ephedrae Herba 5g, Armeniaca Semen 10g, Gypsum Fibrosum 20g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 10g, Phragmitis Rhizoma 20g, Benincasae Pericarpium 15g, Sêmen de Coicis 20g, Sêmen de Persicae 10g, Trichosanthis Pericarpium 10g, Raiz de Scutellariae 10g, Pinelliae Rhizoma 10g, Rhei Radix e Rhizoma 5 ~ 10g, Paeoniae Radix 10g, Aurantii Fructus Immaturus 10g, Arecae Semen 10g, Lepidii seu Sêmen Descurainiae 15g, Perillae Folium 10g, Platycodi Radix 10g, Anemarrhenae Rhizoma 10g
	Ma Xing Shi Gan Tang + Qing qi Huatan Tang	Ephedrae Herba 9g, Armeniaca Semen 10g, Gypsum Fibrosum 30-50g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 10g, Fritillariae Thunbergii Bulbus 15g, Trichosanthis Fructus 15g, Scutellariae Radix 15g, Platycodi Radix 15g, Aurantii Fructus Immaturus 15g, Poria Sclerotium 20g, Lepidii seu Descurainiae Semen 15g, Houduyniae Herba 30g, Atractylodis Rhizoma Alba 15g, Atractylodis Rhizoma 15g, Citri Reticulatae Pericarpium 10g, Pinelliae Rhizoma 10g
	Huoxiang Zhengqi San	Agastachis Herba 6g, Perillae Folium 4g, Angelicae Dahuricae Radix 2g, Arecae Pericarpium 2g, Poria Sclerotium 2g, Magnoliae Cortex 2g, Atractylodis Rhizoma Alba 2g, Citri Unshius Pericarpium 2g, Pinelliae Tuber 2g, Platycodi Radix 2g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 2g, Zingiberis Rhizoma Crudus 4g, Zizyphi Fructus 4g
	Huo Po Xia Ling Tang	Sêmen Coicis 16g, Poria Sclerotium 12g, Armeniaca Sêmen 12g, Glycine Semen Preparatum 12g, Agastachis Herba 8g, Pinelliae Tuber 6g, Polyporus 6g, Alismatis Rhizoma 6g, Magnolia Cortex 4g, Amomi Fructus Rotundus 2,4g
	Da Yuan Yin	Arecae Semen 10g, Amomi Tsao-ko Fructus 10g, Magnoliae Cortex 10g, Anemarrhenae Rhizoma 10g, Scutellariae Radix 10g, Bupleuri Radix 10g, Paeoniae Radix Rubra 10g, Forsythiae Fructus 15g, Artemisiae Annuae Herba 10g, Atractylodis Rhizoma 10g, Isatidis Folium 10g, Glycyrrhizae Radix e Rhizoma 5g
	Yin Qiao San + San Ren Espiga	Lonicerae Flos 15g, Forsythiae Fructus 15g, Platycodi Radix 10g, Arctii Semen 10g, Phragmitis Rhizoma 20g, Menthae Herba 10g, Armeniaca Semen 10g, Amomi Fructus Rotundus 6g, Coicis Semen 20g, Tetrapanacis Medulla 10g, Paeoniae Radix 10g, Pinelliae Rhizoma 10g, Talco 20g, Arecae Semen 10g, Amomi Tsao-ko Fructus 5g, Scutellariae Radix 10g, Glycyrrhizae Radix e Rhizoma 5g
	Gegen Jieji Espiga + Buhuanjin Zhengqi San	Puerariae Radix 12g, Ephedrae Herba 8g, Scutellariae Radix 8g, Atractylodis Rhizoma 8g, Paeoniae Radix 6g, Cinnamomi Ramulus 4g, Agastachis Herba 4g, Pinelliae Tubérculo 4g, Citri Unshius Pericarpium 4g, Magnoliae Cortex 4g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 3,2g, Zingiberis Rhizoma Crudus 4g, Zizyphi Fructus 4g
Xiao Chaihu Espiga + Buhuanjin Zhengqi San	Bupleuri Radix 12g, Scutellariae Radix 8g, Atractylodis Rhizoma 8g, Pinelliae Tuber 4g, Ginseng Radix 4g, Agastachis Herba 4g, Citri Unshius Pericarpium 4g, Magnolia Cortex 4g, Glicirrizas Radix e Rhizoma 2g, Zingiberis Rhizoma Crudus 4g, Zizyphi Fructus 4g	
Grave	Qingfei Paidu Tang	Ephedrae Herba 9g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 6g, Armeniaca Amarum Semen 9g, Gypsum Fibrosum 15 ~ 30g, Cinnamomi Ramulus 9g, Alismatis Rhizoma 9g, Polyporus 9g, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma 9g, Poria Sclerotium 15g, Bupleuri Radix 16g, Scutellariae Radix 6g, Pinelliae Rhizoma 9g, Zingiberis Rhizoma Recens 9g, Asteris Radix 9g, Belamcandae Rhizoma 9g, Asari Herba 6g, Dioscoreae Rhizoma 12g, Aurantii Fructus 6g, Citri Unshius Pericarpium 6g, Agastachis Herba 9g
	Ma Xing Shi Gan Tang	* Ephedrae Herba 6g, Armeniaca Amarum Semen 9g, Gypsum Fibrosum 15g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 3g, Agastachis Herba 10g, Magnoliae Cortex 10g, Atractylodis Rhizoma 15g, Amomi Tsao -ko Fructus 10g, Pinelliae Rhizoma Praeparatum 9g, Poria Esclerotium 15g, Rhei Radix e Rhizoma 5g, Astragali Radix 10g, Lepidii seu Descurainiae Semen 10g, Paeoniae Radix 10g

Shen Fu Tang + Su He Xiang Pill	Ginseng Radix 15g, Aconiti Lateralis Radix Praeparata 10g, Corni Fructus 15g, Su He Xiang Pill
Shen Zhu Jianpi Tang + Shengmai San	Liriopis Tuber 8g, Ginseng Radix 4g, Atractylodis Rhizoma Alba 4g, Poria Sclerotium 4g, Crataegi Fructus 4g, Citri Unshius Pericarpium 4g, Magnoliae Cortex 4g, Schisandrae Fructus 4g, Paeoniae Radix 3,2g, Ponciri Fructus Immaturus 3,2g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 2g, Hordei Fructus Germinatus 2g, Amomi Fructus 2g, Massa Medicata Fermentata 2g, Zingiberis Rhizoma Crudus 4g, Zizyphi Fructus 4g
Recuperação Shen Zhu Jianpi Tang + Qingshu Yiqi Tang	Atractylodis Rhizoma 6g, Poria Sclerotium 4g, Atractylodis Rhizoma Alba 3g, Crataegi Fructus 4g, Ginseng Radix 3g, Citri Unshius Pericarpium 3g, Magnoliae Cortex 4g, Cimicifugae Rhizoma 4g, Astragali Radix 4g, Paeoniae Radix 3,2g, Ponciri Fructus Immaturus 3,2g, Alismatis Rhizoma 2g, Puerariae Radix 2g, Angelicae Gigantis Radix 2g, Liriopis Tuber 2g, Citri Unshius Pericarpium Immaturus 2g, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma 2g, Hordei Fructus Germinatus 2g, Amomi Fructus 2g, Massa Medicata Fermentata 2g, Phellodendri Cortex 1,2g, Schisandrae Fructus 9g

* O nome da fórmula à base de plantas não é originalmente relatado e os autores os nomearam com base na fórmula da Dictionary of Traditional Chinese Medicine.

Fonte: ANG et al. (2020). Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. Integrative Medicine Research. (2020). <https://doi.org/doi:10.1016/j.imr.2020.100407>.

Tabela 5. Lista de plantas medicinais aprovadas pelo governo da Índia com ação anti-covid e seus mecanismos de replicação viral, antiinflamatório ou imuno-modulatório

Planta medicinal	Mecanismo de ação	Alvo	Atividade
<i>Acacia nilotica</i>	Inibição	-	HIV-PR
<i>Allium sativum</i>	Proteolítico; atividade hemaglutinante e replicação viral	-	SARS
<i>Andrographis paniculata</i>	Supressão	NLRP3, capase-1 e IL- 1 β	SARS-COV e provável SARS- CoV-2
<i>Boerhaavia diffusa</i>	Inibição	ECA	-
<i>Clerodendrum inerme</i> Gaertn	Inativação	Ribossomo	SARS-CoV-2
<i>Clitoria ternatea</i>	Inibidor da metaloproteinase	ADAM17	-
<i>Coriandrum sativum</i>	Inibição	ECA	-
<i>Cynara scolymus</i>	Inibição	ECA	-
<i>Cassia occidentalis</i>	Inibição	ECA	-
<i>Coscinium fenestratum</i>	Inibição	ECA	-
<i>Embelia ribes</i>	Inibição	ECA	-
<i>Eugenia jambolana</i>	Inibição	Protease	-
<i>Euphorbia granulata</i>	Inibição	-	HIV-1PR
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	inibição da replicação viral; Modulação da fluidez da membrana	-	SARS; HIV-1
<i>Gymnema sylvestre</i>	Inibição da síntese de DNA viral	-	-
<i>Hyoscyamus niger</i>	Inibição e Broncodilatador	Ca ²⁺	-
<i>Ocimum</i> <i>Kilimandscharicum</i>	Inibição	-	HIV-1
<i>Ocimum sanctum</i>	Inibição	-	HIV-1
<i>Punica granatum</i>	Inibição	ECA	-
<i>Salacia oblonga</i>	Supressão	ECA II, sinal AT1	-
<i>Sambucus ebulus</i>	Inibição	-	Cápsula viral
<i>Solanum nigrum</i>	-	-	HIV-1
<i>Sphaeranthus indicus</i>	Inibição	-	Coronavírus de rato e Vírus herpes
<i>Strobilanthes callosa</i>	Bloqueio	-	HCoV-NL63
<i>Strobilanthes cusia</i>	Bloqueio	-	HCoV-NL63
<i>Vitex negundo</i>	Inibição	-	HIV-1
<i>Vitex trifolia</i>	Redução	-	SARS-COV
<i>Tinospora cordifolia</i>	Medicina Ayush *	-	-
<i>Andrographis paniculata</i>	Medicina Ayush*	-	-
<i>Cydonia oblonga</i> <i>Zizyphus jujube</i> <i>Cordia myxa</i>	Medicina Ayush; preventiva e profilática	-	Antioxidante, imunomoduladora, antialérgica, relaxante muscular, atividade anti-influenza
<i>Bryonia alba</i>	Medicina Ayush *	-	Reduzir a inflamação pulmonar
<i>Rhus toxicodendron</i>	Medicina Ayush *	-	Infecção viral
<i>Atropa belladonna</i>	Medicina Ayush *	-	Asma e doenças pulmonares crônicas
<i>Bignonia sempervirens</i>	Medicina Ayush *	-	Asma
<i>Eupatorium perfoliatum</i>	Medicina Ayush *	-	Sintomas respiratórios

ECA - enzima conversora de angiotensina; NLRP3 - domínio de pirina da família NLR contendo 3; Ca²⁺ - íon cálcio; O domínio 17 da metaloproteinase do ADAM; SARS-CoV: Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus; HIV - 1: Vírus da Gripe humana - 1; HCoV-NL63: Coronavírus humano NL63; SARS: Síndrome Respiratória Aguda Grave; HIV-1PR: Vírus da Gripe Humana - 1 Protease; SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2; AT1: Angiotensina 1. Fonte: Vellingiri et al. (2020) COVID-19: A promising cure for the global panic. Science of the Total Environment. (2020) <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>.

Tabela 6. Lista Nacional de plantas medicinais do Brasil descritas pelo conhecimento popular para tratar sintomas gripais, bronquites, asma, afecções do trato respiratório, ação anti-inflamatória, antivirais.

Nome científico / Nome popular	Parte utilizada / Forma de utilização	Posologia / modo de usar /	Indicações	Contraindicações	Possíveis efeitos adversos
<i>Achyrocline satureioides</i> (Lam); Marcela do campo	Sumidades florais	1,5 g em 150 mL de água (uma xícara de chá); 4 vezes ao dia; oral	Antiinflamatório	-	-
<i>Allium sativum</i> L.; alho	Bulbo	0,5 g em 30 mL de água	Antiinflamatório; expectorante; anti-covid; antiviral	Não usar em pessoas hipotensas, hipoglimeias; hemorragias.	Doses acima do recomendado pode causar desconforto gastrointestinal e leve aquecimento do corpo
<i>Cissampelos sympodialis</i> ; milona; orelha de onça	Folhas frescas	Infusão: 3-4 folhas frescas em 150 mL de água quente. Deixar em repouso por 15 minutos	Antiinflamatório; antialérgica, Tratamento da asma, bronquite, renite, resfriado.	As folhas devem ser usadas inteiras ser cortar durante a preparação.	O chá deve ser evitado por criança e mulheres grávidas ou em amamentação.
<i>Citrus aurantium</i> L.; Laranja amarga	Flores	2 g em 150 mL de água (1 a 2 xícaras de chá) por dia			Respeitar a dose; Deixar em maceração por 3-4 horas antes da ingestão.
<i>Copaifera langsdorffii</i> ; copaiba	Óleo-resina	3-5 gotas em 150 mL de água ou leite	Antiinflamatório; anti-asma; anti-viral; bronquite; cicatrizante; analgésico; expectorante	-	-
<i>Curcuma longa</i> L.; cúrcuma; açafreão da terra, gengibre amarelo	Rizoma; pó da raiz	Decocção: 0,5-3 g em 150 mL de água (uma xícara de chá)	antiinflamatório	Não usar em pessoas com pedras vesiculares	Não utilizar junto com anticoagulantes
<i>Erythrina verna</i> Vell.; Mulungu	Casca	Decocção: 3-6 g em 150 mL de água; 2-3 vezes por dia	Gripe, resfriados, obstrução das vias respiratórias; adjuvante em tratamento da asma	Evitar em pessoas com inflamação biliar; hepatites	Potencializa efeito analgésico, sedativo; interferem em tratamento hipoglicemiante
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.; <i>Eucalipitus</i>	Folhas	Infusão: 2-3 g em 150 mL de água; Tomar 2 a 3 vezes ao dia.	Gripe, resfriados, obstrução das vias respiratórias; adjuvante em tratamento de bronquite e asma	-	Evitar uso associado com sedativos, anestésicos e analgésicos. Interferem no tratamento de hipoglicemiantes
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.; alcaçuz	Raiz; pó da raiz	Infusão: 4,5 g do pó da raiz em 150 mL de água ; Tomar 3 a 4 vezes por dia.	Tosse gripes e resfriados	Deve ser evitado por pessoas com hipertensão arterial, diabestes, hipoestrogenismo	Evitar associar com antiinflamatórios; corticóides; anticoagulantes
<i>Illicium verum</i> Hook. f.; Anis estrelado	Folhas; frutos	Infusão: 1,5 g de pó das folhas em 150 mL de água	Bronquite como expectorante	Pode ocasionar reações hipersensibilidade na pele; digestivas	
<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.; chambá, chachambá	Folhas frescas; partes aéreas	Infusão: 5 g das folhas em 150 mL de água	Tosse; expectorante; broncodilatador	Pacientes com problemas de coagulação; Potencializa efeito analgésico	

Continuação					
Nome científico / Nome popular	Parte utilizada / Forma de utilização	Posologia / modo de usar /	Indicações	Contraindicações	Possíveis efeitos adversos
<i>Lippia alba</i> (Mill.); erva cidreira; falsa melissa	Partes aéreas	Infusão: 1-3 g das folhas em 150 mL de água; Usar 3 a 4 vezes por dia	Quadros leves de insônia, ansiedade; digestivo; expectorante	Pode causar hipotensão	Doses maiores que recomendado pode causar quadro de hipotensão
<i>Malva sylvestris</i> L.; malva	Folhas e flores	Infusão: 2 g das folhas em 150 mL de água; Usar 3 a 4 vezes por dia	Afecções respiratórias; expectorante, processos inflamatórios na boca e garganta	-	-
<i>Mentha pulegin</i> ; Poejo	Partes aéreas	Infusão: 1 g das folhas em 150 mL de água; Usar 2 a 3 vezes por dia	Afecções respiratórias; expectorante		Doses acima do recomendado pode causar problemas hepáticos e evitar durante gravidez.
<i>Mikania glomerata</i> Spreng.; guaco	Partes aéreas	Infusão: 3 g das folhas em 150 mL de água; Usar 3 vezes por dia	Gripe, resfriados, bronquites alérgicas; expectorante		Pode interagir com antiinflamatórios
<i>Polygala senega</i> L.; Polígala	Raiz	Infusão: 4,5 g de pó da raiz em 150 mL de água; Usar 3 - 4 vezes por dia	Congestão respiratória, expectorante	Altas doses provoca vômito, diarreia, problemas gástricos	
<i>Salix alba</i> L.; salgueiro	Casca do caule	Infusão: 3 g de pó em 150 mL de água; Usar 2 a 3 vezes por dia	Inflamação, dor, febre, gripe, resfriados		Usar cautelosamente em associação com antiinflamatórios; corticoides, anticoagulantes
<i>Sambucus nigra</i> L.; sabugueiro	Flores e frutos	Infusão: 3 g de pó em 150 mL de água; Usar 2 a 3 vezes por dia	Antiviral; gripe e resfriado	Altas doses pode provocar hipocalemia (diminuição de potássio)	Não usar folhas devido a presença de glicosídeos cianogênicos
<i>Uncaria tomentosa</i> ; unha de gato	Pó da entrecasca	Decocção: 0,5 a 1 g de pó em 150 mL de água; Usar 2 a 3 vezes por dia	Doenças respiratórias; anti-inflamatório; imuniestimulante	Não usar em crianças menores de 3 anos; Não fazer uso concomitante com quimioterapia	Não é recomendadno em pacientes transplantados.
<i>Vernonia polyanthes</i> (Spreng.) Less.; Assa-peixe	Folhas	Infusão: 3 g das folhas em 150 mL de água; Usar 3 vezes por dia	Bronquite, tosse persistente, dores musculares		Não usar durante gravidez e lactação
<i>Zingiber officinale</i> ; gengibre	Rizoma; pó do rizoma	Decocção: 0,5 a 1 g das folhas em 150 mL de água; Usar 2 - 4 vezes por dia	Antiinflamatório	Evitar em pacientes menores de 6 anos	Evitar em pacientes hipertensos, desordens de coagulação, cálculos biliares

Fonte: Brasil, Governo de Pernambuco. Secretaria de Estado de Saúde de Pernambuco. Comissão Estadual de Farmácia e Terapêutica. Cartilha de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos. (28/11/2014). <http://farmacia.saude.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/cartilha.pdf>

Tabela 7. Plantas medicinais e compostos ativos com mecanismo de inibição anti-SARS-Covid.

Nome da planta, extrato, fitoquímico	Dose testada	Atividade anti-viral	Mecanismo de inibição	Valor de IC ₅₀	Referências
<i>Artemisia annua</i>	10 ⁻¹ –10 ⁻⁴ mg/mL	SARS-CoV	Não-definido	34.5 ± 2.6 µg/mL	Li et al., 2005
Aloe emodin (<i>Isatis indigotica</i>)	1–100 µg/mL	SARS-CoV	Inibe a 3CL protease	8.3 µM	Lin et al., 2005
Amentoflavone (<i>Torreya nucifera</i>)	1–1000 µM	SARS-CoV	Inibe a 3CL protease	8.3 µM	Ryu et al., 2010
Apigenin (<i>Torreya nucifera</i>)	1–1000 µM	SARS-CoV	Inibe a 3CL protease	280.8 µM	Ryu et al., 2010
<i>Anthemis hyaline</i> , <i>Nigella sativa</i> and <i>Citrus sinensis</i> extracts	1/50 and 1/100 dilution of ethanolic extract (100 g/ 200 mL)	Coronavirus infected HeLa-epithelial carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1a cells inoculated with MHV-A59 (mouse hepatitis virus–A59)	Inibed IL-8 level. Significantly changed the expression of <i>TRPA1</i> , <i>TRPC4</i> , <i>TRPM6</i> , <i>TRPM7</i> , <i>TRPM8</i> and <i>TRPV4</i> genes.	-	Ulasli et al., 2014
Bavachinin (<i>Psoralea corylifolia</i>)	1–150 µM	SARS-CoV	Inhibitors of papain-like protease (PLpro).	38.4 ± 2.4 µM	Kim et al., 2014
Berbamine	0–20 µM	HCoV-NL63	Undefined.	1.48 µM	Shen et al., 2019
Beta-sitosterol (<i>Isatis indigotica</i>)	1–100 µg/mL	SARS-CoV	3CL protease inhibition.	1210 µM	Lin et al., 2005
Betulonic acid	0–10 µM	SARS-CoV	Inhibition of replication.	0.63 µM	Wen et al., 2007
Betulonic acid	8–80 µM	SARS-CoV	Inhibition of 3CL Protease.	10 µM	Wen et al., 2007
Betulonic acid	8–80 µM	SARS-CoV	Inhibition of 3CL Protease.	>100 µM	Wen et al., 2007
Broussonchalcone A, Broussonchalcone B, Broussonchalcone A (<i>Broussonetia papyrifera</i>)	0–200 µM	3-chymotrypsin-like and papain-like coronavirus cysteine proteases	Protease inhibition.	-	Park et al., 2017
(-)-Catechin gallate and (-)-Gallocatechin gallate	0.001–1 µg/mL	SARS-CoV	Inhibition of nanoparticle-based RNA oligonucleotide.	-	Roh, 2012
Cepharanthine	0.5–10 µg/mL	SARS-CoV	Protease inhibition	9.5 µg/mL	Zhang et al., 2005
Cepharanthine	2–20 µM	HCoV-OC43-infected MRC-5 human lung cells	Não-definido	0.83 ± 0.07 µM	Kim et al., 2019
Cinanserin (1 dpi) (<i>Houttuynia cordata</i>)	500–15.63 µg/mL	Murine CoV	Não-definido	31.25 µg/mL	Chio, Phoon, Putti, Tan, & Chow, 2016
Cinanserin (2 dpi) (<i>Houttuynia cordata</i>)	15.63–500 µg/mL	Murine CoV	Não-definido	62.50 µg/mL	Chio, Phoon, Putti, Tan, & Chow, 2016
Cinnamtannin B1 (Cinnamomi cortex)	0–500 µM	SARS-CoV	Inhibition of pseudovirus infection.	32.9 ± 3.9 µM	Zhuang et al., 2009
Chrysin (5,7-dihydroxyflavone)	0–400 µM	SARS-CoV	Inhibited interaction of SARS-CoV (S) protein and ACE2.	-	Ho, Wu, Chen, Li, & Hsiang, 2007
Concanavalin A	-	-	Perda das propriedades de hemaglutinação do envelope do virus e causa interferência na infectividade.	-	Greig, & Bouillant, 1977
Corylifol (<i>Psoralea corylifolia</i>)	1–150 µM	SARS-CoV	Inhibitors of papain-like protease (PLpro).	32.3 ± 3.2 µM	Kim et al., 2014
Curcumin	8–80 µM	SARS-CoV	Inhibition of 3CL Protease.	40 µM	Wen et al., 2007
3β, 12-diacetoxyabieta-6,8,11,13-tetraene	0–10 µM	SARS-CoV	Inhibition of replication.	1.57 µM	Wen et al., 2007
1-(4,5-Dihydroxy-3-hydroxymethylcyclopenten-2-enyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amide	-	SARS-CoV	Não-definido	21 µM	Cho, Bernard, Sidwell, Kern, & Chu, 2006
1-(4,5-Dihydroxy-3-hydroxymethylcyclopenten-	-	SARS-CoV	Não-definido	>100 µM	Cho, Bernard, Sidwell, Kern, & Chu, 2006

2-enyl)-1Himidazole-4-carboxylic acid amide					
1-(4,5-Dihydroxy-3-hydroxymethylcyclopenten-2-enyl)-1H-1,2,3triazole-4-carboxylic acid amide	-	SARS-CoV	Não-definido	47 µM	Cho, Bernard, Sidwell, Kern, & Chu, 2006
Eckol (<i>Ecklonia cava</i>)	1–200 µM	Porcine epidemic diarrhea CoV	Bloqueia a ligação do vírus à célula.	22.5 ± 2.2 µM	Kwon et al., 2013
Emetine	0–5 µM	HCoV-OC43, HCoV-NL63, MERS-CoV, and MHV-A59	Inibe síntese de RNA, DNA e proteínas.	0.30, 1.43, 0.34, and 0.12 µM, respectively.	Shen et al., 2019
Emodin (1,3,8-trihydroxy-6-methylanthraquinone)	0–400 µM	SARS-CoV	Inhibited interaction of SARS-CoV (S) protein and ACE2.	200 µM	Ho, Wu, Chen, Li, & Hsiang, 2007
Extract (<i>Rheum officinale</i> Baill., <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb.)	0–100 µg/mL	SARS-CoV spike (S) protein.	Inhibits the interaction of SARS-CoV S protein and ACE2.	1 to 10 µg/mL	Ho, Wu, Chen, Li, & Hsiang, 2007
3β,12-diacetoxyabieta-6,8,11,13-tetraene	0–10 µM	SARS-CoV	Inibição da replicação	1.57 µM	Wen et al., 2007
Fangchinoline	HCoV-OC43-infected MRC-5 human lung cells	2–20 µM	Não-definido	1.01 ± 0.07 µM	Kim et al., 2019
Ferruginol	0–10 µM	SARS-CoV	Inhibition of replication.	1.39 µM	Wen et al., 2007
6-geranyl-4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavanone (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 µM	SARS-CoV	Inhibition of papain-like protease.	13.9 ± 0.18 µM	Cho et al., 2013
Halituna (<i>Halimeda tuna</i>)	-	Murine coronavirus A59	Não-definido	-	Koehn, Gunasekera, Neil, & Cross, 1991
Hesperetin (<i>Isatis indigotica</i>)	1–100 µg/mL	SARS-CoV	3CL protease inhibition.	365 µM	Lin et al., 2005
Hexachlorophene	0–10 µM	Murine CoV (MHV-2aFLS).	Não-definido	1.2 µM	Cao, Forrest, & Zhang, 2015
Hinokinin	8–80 µM	SARS-CoV	Inhibition of 3CL Protease.	>100 µM	Wen et al., 2007
Homoharringtonine	0–70 nM	Murine CoV (MHV-2aFLS).	Não-definido	12 nM	Cao, Forrest, & Zhang, 2015
<i>Houttuynia cordata</i> aq. extract	0–400 µg/mL	SARS-CoV	3CL protease and viral polymerase inhibition.	-	Lau et al., 2008
4-Hydroxyisolonchocarpin (<i>Broussonetia papyrifera</i>)	0–200 µM	3-chymotrypsin-like and papain-like coronavirus cysteine proteases	Protease inhibition.	-	Park et al., 2017
Hygromycin B (<i>Streptomyces hygroscopicus</i>)	0–1 µM/kg	Mouse hepatitis virus (MHV-A59)	Reduced virus replication and necrotic liver foci.	-	Macintyre, Curry, Wong, & Anderson, 1991
8β-hydroxyabieta-9(11),13-dien-12-one	0–10 µM	SARS-CoV	Inhibition of replication.	1.47 µM	Wen et al., 2007
Indigo (<i>Isatis indigotica</i>)	1–100 µg/mL	SARS-CoV	3CL protease inhibition.	752 µM	Lin et al., 2005
<i>Isatis indigotica</i>	1-500 µg/mL	SARS-CoV	3CL protease inhibition.	-	Lin et al., 2005
Isobavachalcone (<i>Psoralea corylifolia</i>)	1–150 µM	SARS-CoV	Inhibitors of papain-like protease (PLpro).	18.3 ± 1.1 µM	Kim et al., 2014
3-Isotheaflavin-3-gallate (black tea)	4–20 µM	SARS-CoV	Inhibition of 3C-like protease (3CLPro).	7 µM	Chen et al., 2005
Juglanin	10–40 µM	SARS-CoV	Blocks the 3a channel.	2.3 µM	Schwarz et al., 2014
Kazinol A (<i>Broussonetia papyrifera</i>)	0–200 µM	3-chymotrypsin-like and papain-like coronavirus cysteine proteases	Protease inhibition.	-	Park et al., 2017
Kazinol B (<i>Broussonetia papyrifera</i>)	0–200 µM	3-chymotrypsin-like and papain-like coronavirus cysteine proteases	Protease inhibition.	-	Park et al., 2017
Kazinol F (<i>Broussonetia papyrifera</i>)	0–200 µM	3-chymotrypsin-like and papain-like	Protease inhibition.	-	Park et al., 2017

		coronavirus cysteine proteases			
Kazinol J (<i>Broussonetia papyrifera</i>)	0–200 µM	3-chymotrypsin-like and papain-like coronavirus cysteine proteases	Protease inhibition.	-	Park et al., 2017
<i>Lindera aggregata</i>	10-1–10-4 mg/mL	SARS-CoV	Não-definido	88.2 ± 7.7 µg/mL	Li et al., 2005
Luteolin	0–10-3 mol/L	SARS-CoV	Blocking the viral entry.	10.6 µM	Yi et al., 2004
Luteolin	0–10-3 mol/L	HIV-luc/SARS pseudo type virus	Blocking the viral entry.	9.02 µM	Yi et al., 2004
Luteolin (<i>Torreya nucifera</i>)	1–1000 µM	SARS-CoV	3CL protease inhibition.	20.2 µM	Ryu et al., 2010
Lycorine (<i>Lycoris radiata</i>)	10-1–10-4 mg/mL	SARS-CoV	Não-definido	15.7 ± 1.2 nM	Li et al., 2005
Lycorine	0–5 µM	HCoV-OC43, HCoV-NL63, MERS-CoV, and MHV-A59	Inhibited cell division	0.15, 0.47, 1.63, and 0.31 µM, respectively.	Shen et al., 2019
Mimulone (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 µM	SARS-CoV	Inhibition of papain-like protease.	14.4 ± 0.27 µM	Cho et al., 2013
Mycophenolatemofeti	0–5 µM	HCoV-OC43, HCoV-NL63, MERS-CoV, and MHV-A59	Immune suppression.	1.58, 0.23, 1.54, and 0.27 µM, respectively.	Shen et al., 2019
Myricetin	0.01–10 µM	SARS-CoV	3CL protease inhibition.	-	Yu et al., 2012
3'-O-methyldiplacol (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 µM	SARS-CoV	Inhibition of papain-like protease.	9.5 ± 0.10 µM	Cho et al., 2013
4'-O-methyldiplacol (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 µM	SARS-CoV	Inhibition of papain-like protease.	4'-O-methyldiplacol (<i>Paulownia tomentosa</i>)	SARS-CoV
3'-O-methyldiplacone (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 µM	SARS-CoV	Inhibition of papain-like protease.	13.2 ± 0.14 µM	Cho et al., 2013
4'-O-methyldiplacone (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 µM	SARS-CoV	Inhibition of papain-like protease.	12.7 ± 0.19 µM	Cho et al., 2013
4'-O-methylbavachalcone (<i>Psoralea corylifolia</i>)	1–150 µM	SARS-CoV	Inhibitors of papain-like protease (PLpro).	10.1 ± 1.2 µM	Kim et al., 2014
7-Methoxycryptoleurine (<i>Tylophora indica</i>)	-	CoV infected swine testicular cells.	Inhibition of viral replication	20 ± 1 nM	Yang et al., 2010
3'-(3-methylbut-2-enyl)-3',4,7-trihydroxyflavane (<i>Broussonetia papyrifera</i>)	0–200 µM	3-chymotrypsin-like and papain-like coronavirus cysteine proteases	Protease inhibition.	-	Park et al., 2017
7-Methoxycryptoleurine (<i>Tylophora indica</i>)	-	SARS-CoV	Protease inhibition	<0.005 µM	Yang et al., 2010
Neobavaisoflavone (<i>Psoralea corylifolia</i>)	1–150 µM	SARS-CoV	Inhibitors of papain-like protease (PLpro).	18.3±1.1 µM	Kim et al., 2014
Niclosamide	8–80 µM	SARS-CoV	Inhibition of 3CL Protease.	40 µM	Wen et al., 2007
Ouabain	0–3000 nM	Transmissible gastroenteritis CoV	Diminished both the viral titers and viral yields. Reduction of the number of viral RNA copies.	143 ± 13 nM	Yang, Chang, Lee, Hsu, & Lee, 2018
Papyriflavonol A (<i>Broussonetia papyrifera</i>)	0–200 µM	3-chymotrypsin-like and papain-like coronavirus cysteine proteases	Protease inhibition.	3.7 µM	Park et al., 2017
Phenazopyridine	0–5 µM	HCoV-OC43, HCoV-NL63, MERS-CoV, and MHV-A59	Não-definido	1.90, 2.02, 1.93, and 0.77 µM, respectively.	Shen et al., 2019
Phlorofucofuroeckoln (<i>Ecklonia cava</i>)	1–200 µM	Porcine epidemic diarrhea CoV	Inhibition of viral replication.	12.2 ± 2.8 µM	Kwon et al., 2013
Procyanidin A2 (Cinnamomi cortex)	0–500 µM	SARS-CoV	Inhibition of pseudovirus infection.	29.9 ± 3.3 µM	Zhuang et al., 2009
Procyanidin B1 (Cinnamomi cortex)	0–500 µM	SARS-CoV	Inhibition of pseudovirus infection.	41.3 ± 3.4 µM	Zhuang et al., 2009

7-Phloroecol (<i>Ecklonia cava</i>)	1–200 μ M	Porcine epidemic diarrhea CoV	Blockage of the binding of virus to cells.	18.6 \pm 2.3 μ M	Kwon et al., 2013
Psoralidin (<i>Psoralea corylifolia</i>)	1–150 μ M	SARS-CoV	Inhibitors of papain-like protease (PLpro).	4.2 \pm 1.0 μ M	Kim et al., 2014
Quercetin (<i>Torreya nucifera</i>)	1–1000 μ M	SARS-CoV	3CL protease inhibition.	23.8 μ M	Ryu et al., 2010
Quercetin (<i>Houttuynia cordata</i>)	500–15.63 μ g/mL	Murine CoV	Não-definido	125.00 μ g/mL	Chiew, Phoon, Putti, Tan, & Chow, 2016
Quercetrin (<i>Houttuynia cordata</i>)	500–15.63 μ g/mL	Murine CoV	Não-definido	-	Chiew, Phoon, Putti, Tan, & Chow, 2016
Rosmariquinone (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	1–1000 μ M	SARS-CoV	Inibição da infecção e replicação viral de SARS-CoV	-	Park et al., 2012
Rhein (1,8-dihydroxy-3-carboxyl-9,10-anthraquinone)	0–400 μ M	SARS-CoV	Inibe a interação do SARS-CoV (S) a proteína e ACE2.	-	Ho, Wu, Chen, Li, & Hsiang, 2007
Rutin (<i>Houttuynia cordata</i>)	500–15.63 μ g/mL	Murine CoV	Não-definido	-	Chiew, Phoon, Putti, Tan, & Chow, 2016
Saikosaponins A	5–25 μ M/L	HCoV-22E9	Não-definido	8.6 \pm 0.3 μ M/L	Cheng, Ng, Chiang, & Lin, 2006
Saikosaponins B2	5–25 μ M/L	HCoV-22E9	Inibie os estágios de ligação e penetração na célula.	1.7 \pm 0.1 μ M/L	Cheng, Ng, Chiang, & Lin, 2006
Saikosaponins C	5–25 μ M/L	HCoV-22E9	Não-definido	19.9 \pm 0.1 μ M/L	Cheng, Ng, Chiang, & Lin, 2006
Saikosaponins D	5–25 μ M/L	HCoV-22E9	Não-definido	13.2 \pm 0.3 μ M/L	Cheng, Ng, Chiang, & Lin, 2006
Savinin	8–80 μ M	SARS-CoV	Inibição da protease 3CL (3CLPro).	25 μ M	Wen et al., 2007
Scutellarein	0.01–10 μ M	SARS-CoV	Inibição da protease 3CL (3CLPro).	-	Yu et al., 2012
Silvestrol	0.6–2 μ M	HCoV-229E	Inhibition of cap-dependent viral mRNA translation.	40 nM	Muller et al., 2018
Tetra-O-galloyl-beta-D-glucose (TGG)	0–10-3 mol/L	HIV-luc/SARS pseudo type virus	Bloqueia a entrada viral na célula.	2.86 μ M	Yi et al., 2004
Theaflavin-3,3'-digallate (black tea)	4–20 μ M	SARS-CoV	Inibição da protease 3C (3CLPro).	9.5 μ M	Chen et al., 2005
Tomentin A (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 μ M	SARS-CoV	Inibição da protease papain-like	6.2 \pm 0.04 μ M	Cho et al., 2013
Tomentin B (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 μ M	SARS-CoV	Inibição da protease papain-like	6.1 \pm 0.02 μ M	Cho et al., 2013
Tomentin C (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 μ M	SARS-CoV	Inibição da protease papain-like	11.6 \pm 0.13 μ M	Cho et al., 2013
Tomentin D (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 μ M	SARS-CoV	Inibição da protease papain-like	12.5 \pm 0.22 μ M	Cho et al., 2013
Tomentin E (<i>Paulownia tomentosa</i>)	0–100 μ M	SARS-CoV	Inibição da protease papain-like	5.0 \pm 0.06 μ M	Cho et al., 2013
Tylophorine (<i>Tylophora indica</i>)	-	SARS-CoV	Inibição da Protease	0.018 μ M	Yang et al., 2010
Tylophorine (<i>Tylophora indica</i>)	-	CoV infected swine testicular cells.	Inibição da replicação viral	58 \pm 4 nM	Yang et al., 2010
Tylophorine	0–1000 nM	CoV	Targeting viral RNA replication and cellular JAK2 mediated dominant NF- κ B activation.	-	Yang et al., 2017

Fonte: Islam et al. (2020). Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data. Phytoterapy research. (2020). <https://doi.org/10.1002/ptr.6700>.

Tabela 8. Plantas medicinais com atividade anti-inflamatória e imunomodulatória

Planta medicinal/ fitoquímico	Atividade	Mecanismo de ação	Referências
<i>Artemisia annua</i>	Doenças automimunes, malária	-	(Christen and Veuthey, 2001).
Artemisinina	Doenças inflamatórias; malária		(Wen et al 2012)
Derivados da artemisina; sesquiterpene trioxane lactone; artemisinina, artesunato e Dihidroartemisina	Aceleram a reconstituição imunológica	Aumenta a síntese de DNA e produção de IL-2 nos esplenócitos de comanundongos	(Yang et al., 1993)
Artemisina	Reduz hipertrofia cardíaca induzida por Angitensina II	Inibe da atividade de ligação a NF-kB e o mRNA níveis de expressão de IL-6, TNF-a e MCP-1	(Xiong et al., 2010).
<i>Bidens pilosa</i>		Supreme a produção de LPS induzida por NO; Suprime a expressão RNAm e proteínas induzidas por NOSintetase; Supreme COX2	Chiang et al., 2005
<i>Dioscorea batatas</i> ; (Yam) dioscorin, diosgenin; batatasins and mucopolysaccharide Glycoproteins,	Atividade imunomodulatória, diabetes, asma, aumentar apetite, diarreia crônica	dioscorina, exibe atividades imunomoduladoras sistêmica e mucosa in vivo	Liu et al., 2009).
Discorina	Atividade imunomoduladora	A dioscorina também pode atuar como ativador do TLR4 e induzir a ativação de macrófagos através das vias típicas de sinalização TLR4 estimulação de múltiplos moléculas de sinalização (NF-kB, ERK, JNK e p38) e indução da expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF-a, IL-1b e IL-6)	(Fu et al., 2006)
Discorina	Atividade imunomoduladora	Induzir respostas imunes mediadas por células ; Discorina aumenta a produção de IFN- γ nos esplenócitos tratados	Choi et al., 2004).
<i>Dioscorea batatas</i> Batatasin I; 6-hydroxy-2,4,7-trimethoxyphenanthrene	Atividade imunomoduladora	inibem a geração de prostaglandina D2 e leucotrieno C4 e a atividade de degranulação em mastócitos	(Lu et al., 2011c).
<i>Echinacea angustifolia</i> ; <i>Echinacea palida</i> ; <i>Echinacea purpúrea</i> ; alcamidas, ácido cafeico, ácido clorogênico,	Aumenta a ação imunoestimulatória; alivia infecções respiratórias	Ativa macrófagos, células NK e neutrófilos polimorfonucleares ;Aumenta a expressão de TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, produção NO	Rininger et al., 2000
Extrato de <i>E. purpurea</i> ; hypoxanthine, chlorogenic acid, caffeic acid, cichoric acid, quercetin-3-O-rhamnosyl-(1-6)-galactoside, kaempferol-3-O-rhamnosyl-(1-6)-galactoside and rutin		modulate cell adhesion-, cell mobility-, cytokine- and NF-kB signalling-related activities in primary cultures	Wang et al., 2008a; Yin et al., 2010
<i>Ganoderma lucidum</i> ; <i>Sophorae flavescens</i> Radix	Reduz a infiltração de eosinófilos nos pulmões; Inibe a hiperresposta nos pulmões induzida por OVA	Reduz os níves de IgE e citocinas IL4, IL5 e IL13, aumenta IFN- α	(Wen et al 2012)
<i>Nigella sativa</i>	Aumenta a atividade anti-tumor	Aumenta a produção de células NK	Majdalawieh et al., 2010.
<i>Panax ginseng</i> ; saponinas	Anti-influenza; Efeito imunomodulador sistêmico e da mucosa	Aumenta os níves de IgG específico para Influenza; Aumenta os níveis de IgA	Quan et al. (2007)
<i>Lithospermum rythrorhizon</i> ; shikonin	Atividade anti-inflamatória e anti-tumor	-	Chen et al., 2002; Staniforth et al., 2004; Su et al., 2008).
shikonin		inibe a expressão de TNF-a no nível de junção de mRNA	Chiu and Yang, 2007)
shikonin	Inibe inflamação alérgica e a hiperresposta inflamatória nos pulmões em modelo de asma em camundongos	Regula IL4, IL-5, IL-13	Lee et al., 2010

Continuação			
Planta medicinal/ fitoquímico	Atividade	Mecanismo de ação	Referências
shikonin		Inibe a expressão de 50 genes, e citocinas TNF- α , IL-1 β e IL-4, quimiocinas CCL4 e CCL8 e moduladores inflamatórios NFATC3 e PTGS2	(Chiu et al., 2010).
<i>Tripterygium wilfordii</i>	Doenças autoimunes, nefrites, anti-cancer; artrite reumatoide, lúpus sistêmico	-	Brinker and Raskin, 2005; Tao et al., 2008).
<i>Tripterygium wilfordii</i> ; triterpenes, diterpenes and macrocyclic alkaloids; Triptolide, a diterpene triepoxide		-	(Brinker and Raskin, 2005). (Kupchan et al., 1972).
Triptolide	Anti-inflamatório, anti-neoplásico, pro-apoptótico, anti-angiogênico	-	(Krakauer et al., 2005); (Antonoff et al., 2009); Zhu et al., 2010).
Triptolide, a diterpene triepoxide	Reduz resposta inflamatória e danos de cartilagens em artrite reumatoide induzida por colágeno	Interfere na expressão induzida por CIA da metaloproteinase da matriz (MMP)-13 e MMP-3; aumenta os inibidores teciduais metaloproteinases (TIMP) 1 e 2	(Lin et al., 2007).
Wilforlide A; tripterygium glycoside	atividades anti-inflamatórias e imunossupressoras	modelo de inchaço da pata de rato induzido por carragenina e modelo de granulação de rato induzida por tampão	(Xue et al., 2010).

Fonte: Wen et al. (2012) Developing Phytochemicals from Medicinal Plants as Immunomodulators. *Advances in Botanical Research*. Volume 62, , Pages 197-272, 2012. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394591-4.00004-0>