

# Base científica da aplicação de micronutrientes como uma estratégia de saúde global eficaz, livre de efeitos colaterais e acessível como uma contribuição para o controle da pandemia do coronavírus

Dra. Aleksandra Niedzwiecki e Dr. Matthias Rath  
Dr. Rath Instituto de investigação, San Jose, Califórnia

## Impacto global da pandemia da COVID-19

Em meados de Dezembro de 2020, mais de 70 milhões de casos de COVID-19 tinham sido confirmados em todo o mundo, e a doença tinha custado mais de 1,6 milhões de vidas. De acordo com uma declaração conjunta emitida pelas agências internacionais da ONU (OIT, FAO, IFAD, OMS) a 13 de Outubro de 2020, «a pandemia COVID-19 resultou numa dramática perda de vidas em todo o mundo e representa um desafio sem precedentes para a saúde pública, os sistemas alimentares e o mundo do trabalho. As deslocações económicas e sociais causadas pela pandemia são devastadoras: milhões de pessoas estão em risco de cair na pobreza extrema, enquanto que o número de pessoas subnutridas, actualmente estimado em cerca de 690 milhões, poderá aumentar para mais de 800 milhões até ao final do ano”.<sup>1</sup>

Além disso, o impacto socioeconómico de grande alcance desta pandemia ameaça a sustentabilidade de todos os sectores da sociedade em todo o mundo, com impacto na saúde mental, abastecimento alimentar, cuidados médicos, educação e abastecimento energético, entre outros.<sup>2</sup> Esta afirmação sublinha o facto importante mas frequentemente ignorado de que uma dieta saudável, que fornece todo o espectro de micronutrientes e é a base para um sistema imunitário funcional, é ainda mais ameaçada pela pandemia da COVID-19.

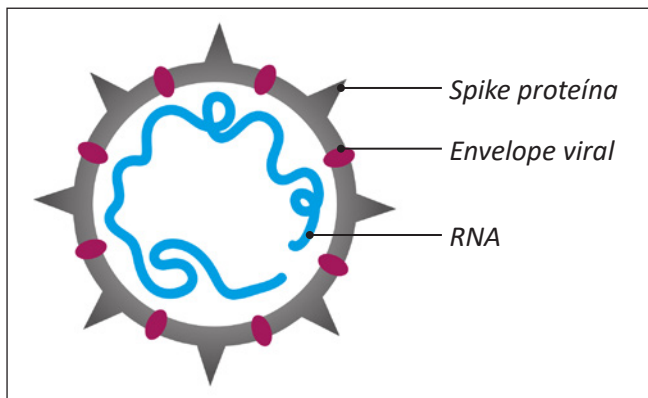
## Correspondência para

Dr. Aleksandra Niedzwiecki,  
Dr. Rath Research Institute,  
5941 Optical Court,  
San Jose, Ca 95138,  
USA.

Email: [author@jcmnh.org](mailto:author@jcmnh.org)

**Mecanismos celulares da infecção pelo SARS-CoV-2**

O vírus identificado como a causa da pandemia COVID-19 é uma variante do coronavírus conhecido como SARS-CoV-2 (ver Figura 1). Em humanos infectados, causa uma doença respiratória grave chamada síndrome respiratória aguda grave (SARS), que pode ser fatal.



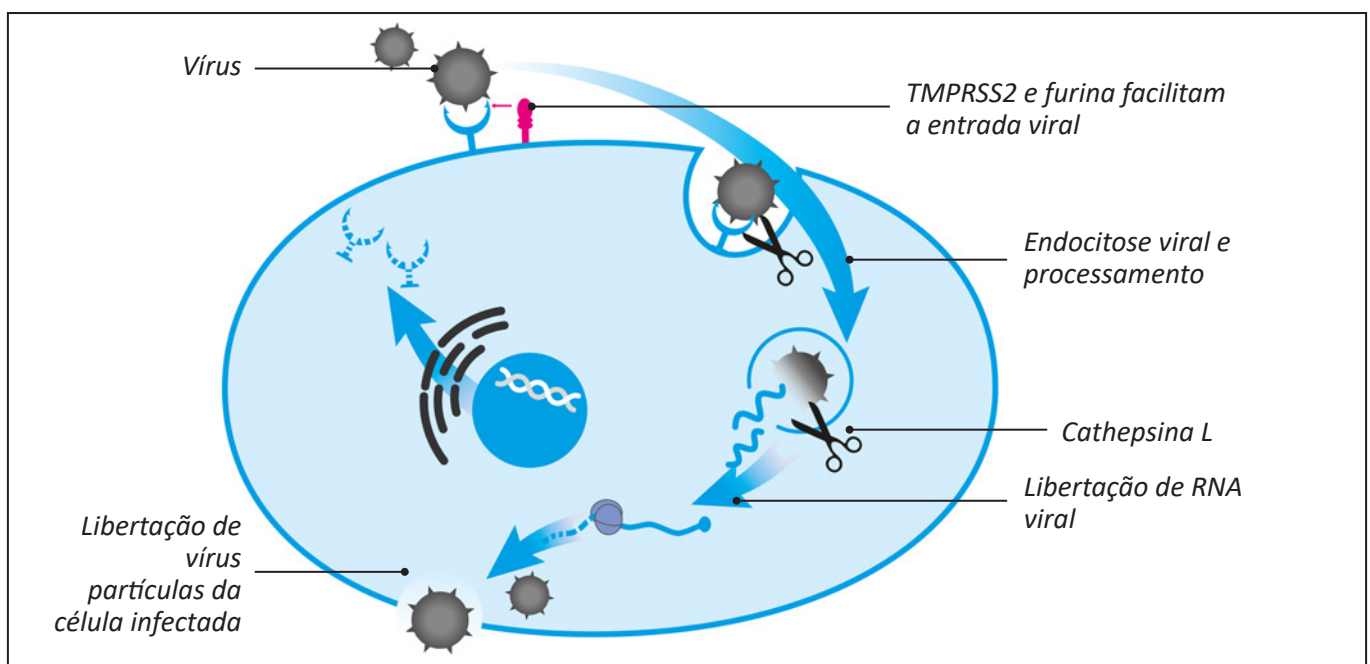
**Figura 1:** Estrutura do coronavírus

A entrada do vírus SARS-CoV-2 na célula ocorre através da ligação de uma proteína de superfície viral (spike de glicoproteína) ao seu receptor na superfície das células somáticas chamada ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) (ver Figura 2).<sup>3</sup>

Os receptores ACE2 estão presentes em muitos tipos de células em todo o corpo humano, com expressão particularmente forte nos sistemas celulares do pulmão (células epiteliais alveolares), nariz (células epiteliais nasais), coração, vasos sanguíneos (células endoteliais), e outros órgãos.<sup>4,5</sup>

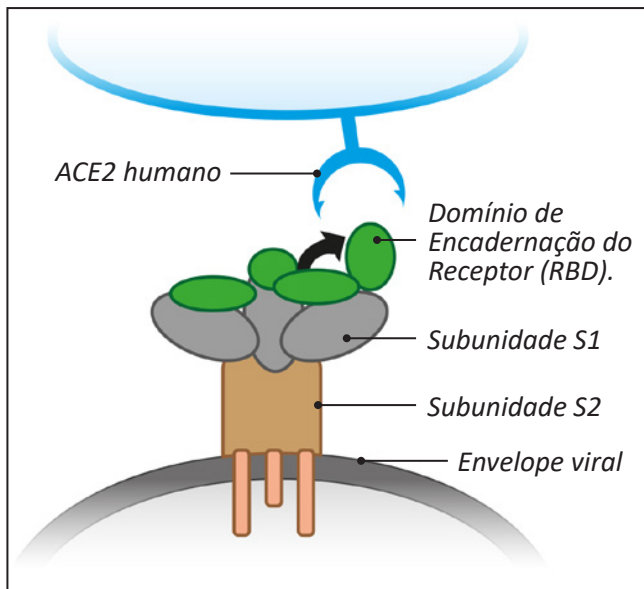
Recentemente, outro receptor do vírus SARS-CoV-2 foi identificado na superfície das células, conhecido como neuropilina-1 (NRP-1).<sup>6</sup> Este receptor encontra-se principalmente nas células endoteliais e epiteliais dos órgãos respiratórios e está também envolvido no processo de infecção pelo coronavírus.<sup>7</sup>

A ligação do vírus aos receptores celulares ocorre através de uma sequência específica na proteína de superfície do spike do coronavírus conhecida como domínio de ligação dos receptores (RBD), que determina a agressividade (infecciosidade) do vírus e é actualmente o principal alvo de intervenção terapêutica e vacinação (ver Figura 3). O RBD, que está na subunidade S1 do spike viral, reconhece o receptor ACE2 com base numa estrutura complementar específica (fechadura e princípio chave).<sup>8</sup>



**Figura 2 :** Fases principais da infecção das células humanas pelo SARS-CoV-2.

O RBD endireita e mantém o domínio da proteína S1 num estado “aberto” para permitir a ligação do vírus ao receptor humano ACE2. Esta alteração conformacional da RBD leva à fusão com a membrana da célula hospedeira por uma segunda subunidade da proteína do spike chamada S2. A subunidade S2 ajuda a manter o vírus num estado de confirmação específico, o que - após a introdução (endocitose) do vírus na célula - é importante para a fusão do vírus com os componentes estruturais da célula.<sup>9,10</sup>



**Figura 3 :** Características da ligação do SARS-CoV-2 a Receptores celulares ACE2

Como mostra a Figura 2, várias enzimas libertadoras de proteínas (proteases) estão envolvidas tanto na ligação do vírus à superfície celular como no processo de replicação do vírus dentro das células, tais como a serina protease transmembrana tipo II (TMPRSS2), a furina, a catepsina L e outras.<sup>11,12</sup>

Uma vez dentro da célula, o SARS-CoV-2 utiliza a sua polimerase dependente do RNA (RdRp) para transferir o seu material genético (RNA), um pré-requisito para a replicação do material genético viral (genoma) dentro das células somáticas.<sup>13</sup>

### Abordagens actuais da pandemia da COVID-19

Apesar de muitos avanços na medicina, ciência e tecnologia, ainda dependemos significativamente de medidas de distanciamento social e métodos de isolamento para limitar a propagação do vírus. As intervenções e tratamentos médicos têm produzido resultados mistos, com poucas melhorias em alguns países até à data.

Outra estratégia para combater a pandemia da COVID-19 assenta em vacinas desenvolvidas com tecnologias experimentais baseadas em ARN e ADN. Estas vacinas diferem das vacinas convencionais, que contêm vírus atenuado ou morto, na medida em que contêm um plano genético (RNA ou ADN) da spike-proteína do SARS-CoV-2. As vacinas baseadas no ADN utilizam ADN viral embalado noutro tipo de vírus- geralmente adenovírus- com o objectivo de introduzir o fragmento de gene viral no corpo humano para iniciar a produção da proteína viral e desencadear uma resposta imunitária.

Nas vacinas baseadas em RNA, o mRNA que codifica a spike-proteína viral é embalado em nanopartículas lipídicas para entrar na célula, onde é traduzido para a proteína viral pelos locais de produção celular (ribossomas). Esta proteína é processada posteriormente na célula. Desta forma, uma resposta imunitária específica (imunidade às células T) é desencadeada, bem como a produção de anticorpos.

Desde a introdução das vacinas contra o mRNA, tem havido relatos de efeitos secundários, na sua maioria ligeiros e transitórios, tais como febre, dores de cabeça, etc. No entanto, alguns doentes têm tido uma reacção alérgica grave imediatamente após a injeção, como a paralisia do nervo facial e a inflamação da coluna vertebral.<sup>14</sup>

A eficácia imunológica a longo prazo e os efeitos secundários desta vacinação não são conhecidos. Tudo isto contribui para o cepticismo público e resistência em aceitar a vacinação.

### **A necessidade de estratégias seguras e eficazes para controlar e prevenção da pandemia do coronavírus.**

A imunidade enfraquecida é um importante factor de risco de infecção com e pelo coronavírus. Os idosos e aqueles com condições pré-existentis tais como hipertensão, diabetes, cancro e obesidade estão mais em risco de COVID-19. Estes grupos de risco são também mais propensos a experimentar complicações de saúde.<sup>15-17</sup>

Significativamente, todos estes factores de risco estão associados à deficiência de micronutrientes, causada por uma dieta desequilibrada ou predisposição genética associada ao aumento das necessidades de micronutrientes, bem como ao consumo de vários medicamentos, tabagismo, poluição e outros factores externos. No seu conjunto, todos estes factores contribuem para uma deterioração da saúde dos indivíduos em causa, mas sobretudo para um enfraquecimento do sistema imunitário.

No início da pandemia COVID-19, foi encontrada uma correlação entre baixos níveis de vitamina D, deficiência de zinco e risco de infecção.<sup>18</sup> A deficiência de zinco prejudica funções imunitárias tão importantes como a eliminação (fagocitose) de agentes patogénicos, a actividade das chamadas “células assassinas naturais” e outras. Além disso, a combinação com vitamina C mostrou um efeito de reforço da imunidade.<sup>20</sup>

A vitamina D também tem uma influência positiva em vários aspectos do sistema imunitário. Influencia o sistema imunitário celular ao inibir a sobreprodução de citocinas desencadeada por infecções virais, incluindo o coronavírus responsável pela COVID-19. A vitamina D pode também reduzir os danos dos tecidos que ocorrem devido a uma explosão de substâncias de sinalização biológica (citocinas) no contexto da infecção, um processo conhecido em inglês como “cytokine storm”.<sup>21</sup>

A combinação de vitamina C com certos aminoácidos, extracto de chá verde, e outros micronutrientes mostrou benefícios particulares. Esta combinação foi capaz de inibir a expressão dos receptores celulares ACE2 - o sítio de entrada do coronavírus - nas células pulmonares, um efeito que foi particularmente pronunciado no contexto de processos inflamatórios (condições pró-inflamatórias).<sup>22,23</sup>

A vitamina C tem um potente efeito antiviral e tem um efeito inibidor nos processos inflamatórios, que são conhecidos por desempenharem um papel particularmente importante nas infecções pelo coronavírus e podem levar à “cytokine storm” descrita.<sup>24,25</sup>

A vitamina C também actua sinergicamente com a vitamina D e o zinco na protecção das camadas celulares do corpo, conhecidas como “barreiras”, que são o limiar crítico na entrada de agentes patogénicos no organismo. Esta combinação de micronutrientes também tem um efeito positivo sobre as células do sistema imunitário.<sup>26</sup>

O grupo de vitaminas B é também essencial para o funcionamento óptimo do sistema imunitário na defesa contra infecções virais e produção de anticorpos.<sup>27</sup> A deficiência de vitamina B6 prejudica ambos os “pilares” da defesa imunitária - imunidade humoral e celular mediada. Tanto a formação de novos linfócitos, a sua maturação (diferenciação), como a produção de anticorpos são prejudicadas pela deficiência desta vitamina.<sup>28,29</sup> Os idosos são particularmente vulneráveis às deficiências de vitamina B12 e ácido fólico, que afectam negativamente a sua imunidade.<sup>30,31</sup>

Vários extractos de plantas também têm efeitos positivos no sistema imunitário.<sup>32</sup> Entre estas substâncias, o fucoidano, uma molécula de açúcar complexa rica em enxofre (sulfatado) de algas castanhas, por exemplo, tem uma extensa influência positiva no sistema imunitário, especialmente na defesa contra infecções virais.

Optimiza a função de vários sistemas celulares envolvidos na defesa imunitária, incluindo os fagócitos (macrófagos) e as chamadas “células NK” (células Natural Killer). As substâncias de sinalização já discutidas, as citocinas, são também positivamente influenciadas por estas substâncias vegetais.<sup>33,34</sup>

Para além destes fitoquímicos específicos, frutas e vegetais ricos em polifenóis e vitamina C - cerejas ácidas, lichia, raiz de gengibre e outros - também mostraram efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes potentes em numerosos estudos.<sup>35</sup>

#### O uso de micronutrientes contra o coronavírus

Desde o surto da pandemia COVID-19, tem havido um interesse crescente na utilização de abordagens naturais seguras e eficazes que apoiam o funcionamento do sistema imunitário e têm efeitos antivirais directos no coronavírus.

Em geral, os micronutrientes, especialmente quando utilizados em combinações, desempenham um papel importante na defesa contra agentes infecciosos e na optimização do funcionamento do sistema imunitário, apoiando assim a defesa contra vírus e outros agentes patogénicos.

No que diz respeito aos coronavírus, é de notar que estas combinações de micronutrientes são eficazes não só contra uma variante de coronavírus, mas também contra os coronavírus mutantes. Além disso, os micronutrientes são geralmente considerados seguros e livres de efeitos secundários.

Desde o surgimento da COVID-19, vários estudos têm procurado compostos naturais únicos que inibem o primeiro passo da infecção - a ligação da spike-proteína na superfície viral ao seu receptor natural na superfície das células somáticas. Muitos destes estudos

utilizaram métodos de modelação molecular tentando fazer corresponder a estrutura da spike-proteína viral (“chave”) à estrutura do receptor da célula ACE2 (“fechadura”).<sup>17</sup> Foram também realizadas várias avaliações teóricas nas quais micronutrientes que tinham sido testados com sucesso noutros agentes patogénicos foram agora aplicados aos coronavírus. 36 Alguns estudos testaram micronutrientes específicos pela sua capacidade de inibir a ligação da spike-proteína da COVID ao seu receptor específico ACE2 na superfície celular.<sup>37,38</sup>

#### Aplicações clínicas de micronutrientes contra o coronavírus

Muitos estudos recomendam a ingestão de vitamina C para controlar as infecções das vias respiratórias inferiores. A suplementação com vitamina C representa uma das intervenções terapêuticas mais convincentes contra os coronavírus.<sup>39-42</sup>

Um estudo clínico nos Estados Unidos relatou que doses intravenosas (i.v.) de vitamina C reduziram o risco de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) causado pela sepse. A SDRA é uma lesão pulmonar com risco de vida na qual a camada celular epitelial infectada - e portanto “vazante” - causa um aumento de líquidos nos pulmões, prejudicando a respiração e levando a um subabastecimento de oxigénio ao corpo. O desenvolvimento da SDRA em doentes com COVID-19 é uma complicação que ameaça a vida.<sup>43</sup>

Além disso, um estudo clínico de intervenção controlada por placebo, aleatorizado, documentou que doses elevadas de vitamina C podem reduzir as taxas de mortalidade em quase metade em doentes com fases avançadas do COVID-19.<sup>44</sup> Este estudo clínico multicêntrico, coordenado pelo Hospital Universitário de Wuhan, o local do actual surto pandémico, incluiu doentes com COVID-19 que necessitavam de ventilação em unidades de

cuidados intensivos. Estes pacientes gravemente doentes receberam 24 gramas de vitamina C por via intravenosa todos os dias. Em comparação com os pacientes que receberam apenas um placebo, a administração de doses elevadas de vitamina C salvou a vida de um em cada dois pacientes.

Os doentes que receberam este tratamento com doses elevadas de vitamina C também tiveram uma oxigenação do sangue significativamente melhor, o que sugere que o oxigênio pode alcançar melhor os glóbulos vermelhos através da barreira ar-sangue (a camada de células epiteliais dos pulmões). Isto, por sua vez, sugere que o tecido pulmonar está menos inflamado, facto confirmado neste estudo por níveis significativamente mais baixos de marcadores inflamatórios (interleucina-6) nos doentes com vitamina C.

A sobrevivência dos pacientes com COVID-19 neste estudo com vitamina C foi desproporcionadamente melhor do que noutro estudo clínico, utilizando um medicamento farmacêutico (Remdesivir) que tinha sido recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o tratamento de pacientes com COVID-19 em todo o mundo.

Pouco tempo depois, esta avaliação foi qualificada pela OMS: numa declaração oficial de Novembro de 2020, a mesma organização declarou que não existem actualmente provas de que a Remdesivir possa melhorar significativamente a sobrevivência dos pacientes da COVID-19, tal como outros medicamentos farmacêuticos testados.<sup>45</sup>

Resta salientar que a administração de doses elevadas de vitamina C é, até à data, a única abordagem clinicamente comprovada para o tratamento bem sucedido e duradouro de doentes com COVID-19.

Desde o surgimento da pandemia COVID-19, vários estudos clínicos com vitaminas C, D, A, B3 e zinco foram iniciados em diferentes países, como se pode ver no registo da OMS.<sup>46</sup>

É digno de nota que os estudos clínicos que fornecem provas da eficácia da vitamina C no tratamento de doentes com COVID-19 fazem pouca ou nenhuma menção aos mecanismos específicos ou celulares que podem explicar esta importante observação clínica. Um efeito geralmente conhecido é o benefício da vitamina C para o sistema imunitário, bem como as suas fortes propriedades antioxidantes. Também a sua importância como co-factor de numerosos biocatalisadores (enzimas) envolvidos em processos reguladores do metabolismo celular ou de moléculas hereditárias (ADN), e a sua função crucial na síntese de colagénio e, portanto, para a estabilidade das chamadas camadas celulares barreira, são decisivas para os benefícios desta vitamina para a saúde.

Vários estudos realizados pelo nosso próprio instituto de investigação mostram que a vitamina C também inibe especificamente vários mecanismos chave que o coronavírus utiliza na sua infecção do corpo. Mais notavelmente, isto inclui a inibição da produção (expressão) dos receptores ACE2 na superfície das células somáticas humanas.<sup>22</sup> Mais significativamente, porém, conseguimos mostrar que, ao combinar a vitamina C com certos outros micronutrientes, esta inibição dos mecanismos-chave da infecção pelo coronavírus pode ser significativamente reforçada.<sup>23</sup>

### **Combinações de micronutrientes para o controlo natural da pandemia do coronavírus**

A eficácia antiviral de micronutrientes individuais, que actuam em diferentes pontos do metabolismo celular, pode ser significativamente aumentada através da combinação de substâncias naturais seleccionadas.

Outra vantagem desta abordagem de combinações de micronutrientes é que pode influenciar simultaneamente uma multiplicidade de processos celulares que são necessários para a defesa contra os agentes patogénicos. Além disso, os nossos estudos demonstraram que, ao combinar micronutrientes específicos, os ingredientes activos são eficazes em quantidades significativamente mais baixas do que quando são utilizados individualmente. Este princípio de sinergia de nutrientes - ou seja, a influência positiva recíproca dos componentes de micronutrientes individuais uns sobre os outros - tem sido o foco da nossa investigação científica sobre infecções - bem como sobre outras doenças - durante mais de duas décadas.<sup>47-49</sup>

Num estudo realizado como parte da nossa investigação sobre o coronavírus, examinámos os efeitos de uma combinação de extractos de plantas contendo curcumina, resveratrol, extracto de chá verde, extractos de plantas crucíferas, e quercetina. Estávamos interessados na medida em que esta combinação de micronutrientes é capaz de inibir os principais mecanismos celulares responsáveis pela alta agressividade (infecio-

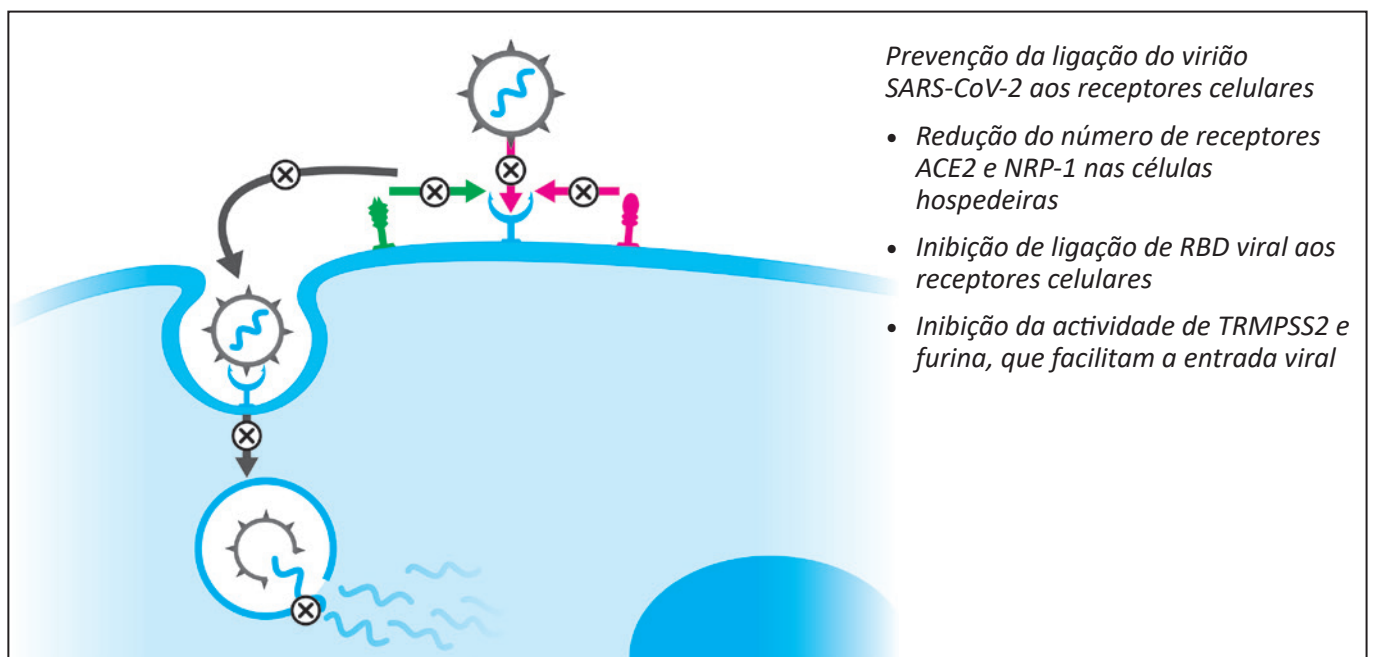
sidade) do coronavírus causador da COVID-19 (SARS-CoV-2) (Figura 4).

#### A. Micronutrientes na redução dos receptores ACE2 e NRP-1

A redução dos receptores ACE2 e neuropilina (NRP-1) - os dois locais de ancoragem conhecidos do coronavírus responsável pela COVID-19 (SARS-CoV-2) até à data - representa um alvo terapêutico importante para diminuir a agressividade/infectividade deste vírus.

Os nossos estudos anteriores demonstraram que uma combinação específica de micronutrientes pode inibir a expressão dos receptores ACE2 nas células pulmonares humanas (células epiteliais alveolares) em 90%.<sup>22,23</sup> Num estudo mais recente, mostrámos que estes micronutrientes também podem inibir a expressão dos receptores NRP-1.<sup>38</sup>

Descobrimos que a vitamina C (ácido ascórbico) em altas concentrações (até 10 mM) pode diminuir significativamente a produção de ACE2 tanto a nível genético (RNA) como proteico. Além disso, a vitamina C é capaz de au-



**Figura 4 :** Os micronutrientes influenciam os principais mecanismos envolvidos na infecção das células humanas pelo SARS-CoV-2

mentar o efeito inibitório de outros compostos naturais (extractos de chá verde/EGCG, baicaleína, curcumina, etc.) na produção (expressão) de receptores celulares ACE2 (Ivanov et al., submetidos para publicação).

Quanto ao efeito inibidor do oligoelemento zinco na interacção SARS-CoV-2/ACE2,<sup>50</sup> os nossos estudos mostraram que este efeito pode ser significativamente melhorado quando combinado com a vitamina C. Assim, o aspartato de zinco a uma concentração de 33 µM leva a uma inibição da ACE2 em 22%. Quando combinado com ascorbate, este efeito inibitório é mais do dobro, resultando em 62% de inibição da ACE2.<sup>23</sup>

Em Setembro de 2020, foi iniciado um estudo clínico aleatório com 4500 participantes na Mayo Clinic (EUA) para testar o papel do suplemento de zinco versus multivitaminas no apoio ao sistema imunitário no contexto da pandemia COVID-19. Os resultados são esperados em Setembro de 2021.<sup>51</sup>

### **B. Os micronutrientes inibem a ligação de RBD aos receptores celulares ACE2.**

Tal como acima detalhado, a interacção do local de ligação do receptor (RBD), um componente da proteína da superfície viral (spike-proteína), com o seu local de ligação na superfície das células somáticas (receptores

ACE2) fornece a estrutura para o desenvolvimento de “bloqueadores” (inibidores) que podem potencialmente impedir a entrada viral e, portanto, a infecção.

Os nossos estudos também mostram que vários compostos naturais como vitaminas e ácidos gordos podem interferir directamente com a ligação do vírus à superfície celular, ou seja, a interacção entre o RBD viral e os receptores celulares ACE2.<sup>38</sup> Além disso, mostrámos que uma combinação específica de compostos vegetais pode inibir o acoplamento do pseudovírus SARS-CoV-2 aos receptores ACE2. Mais notavelmente, estas combinações de micronutrientes exerceram os seus efeitos

inibidores tanto antes como depois da entrada do vírus nas células.<sup>38</sup> Estes dados confirmam a elevada eficácia dos micronutrientes na inibição da replicação viral em células já infectadas e, portanto, na prevenção da propagação desta infecção viral.

### **C. Micronutrientes na inibição das actividades de TMPRSS2, furina e catépsina-L**

São necessários vários biocatalisadores (enzimas), tanto para que o vírus entre nas células do corpo como para que este se reproduza. A catépsina L, uma enzima libertadora de proteínas (endosomal protease), a membrana celular associada à serina protease TMPRSS2, e a enzima furina permitem que o coronavírus (SARS-CoV-2) entre nas células somáticas e se reproduza.<sup>52</sup>

Por conseguinte, a inibição da actividade destas enzimas é essencial para a redução efectiva do risco de infecção. Para além do papel na infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19), a ligação entre a spike-proteína, a furina e o receptor ACE2 também é importante no contexto da ocorrência de complicações cardiovasculares adversas.<sup>53</sup>

Os nossos estudos mostraram que os compostos naturais podem inibir a actividade de todas estas enzimas simultaneamente.<sup>38</sup>

### **D. Micronutrientes na inibição da RdRp polimerase**

Experiências in vitro mostram que o zinco tem actividade antiviral ao inibir a polimerase do RNA SARS-CoV. Os cátions de zinco (Zn<sup>2+</sup>)- especialmente em combinação com o ionóforo de zinco - inibem a enzima (RNA polimerase RdRp) do coronavírus SARS, que é crucial para a replicação do vírus, ao inibir a replicação.<sup>54</sup>

Os nossos estudos mostraram que a combinação de micronutrientes específicos que testamos foi capaz de inibir 100% da actividade da RdRp, ou seja, conseguiu um bloqueio completo desta enzima crucial para a replicação do vírus.<sup>38</sup>



## CONCLUSÕES

Em resumo, estas descobertas demonstram o potencial significativo dos micronutrientes, especialmente numa combinação específica, como uma nova estratégia terapêutica no controlo da pandemia de COVID-19. O facto de inibirem simultaneamente os mecanismos cruciais da infecção pelo coronavírus (SARS-CoV-2) também torna esta nova abordagem de investigação superior a outras medidas actualmente utilizadas para controlar a pandemia de COVID-19. Outra vantagem fundamental é o facto de estes produtos naturais poderem ser utilizados em todo o mundo, praticamente sem efeitos secundários.

Com base nestas novas descobertas, os profissionais de saúde em particular são instados a considerar as deficiências de micronutrientes como um factor chave na avaliação dos pacientes com a doença COVID-19 e a considerar a suplementação com micronutrientes específicos como parte de uma estratégia para controlar a pandemia do coronavírus.

## REFERÊNCIAS

1. Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems. World Health Organization website. <https://www.who.int/news/item/13-10-2020-impact-of-covid-19-on-people's-livelihoods-their-health-and-our-food-systems> Published October 13, 2020. Accessed January 13, 2021.
2. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-193. doi:10.1016/j.ijssu.2020.04.018
3. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(6):613-620. doi:10.1038/s41423-020-0400-4
4. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6
5. Mahmoud IS, Jarrar Y, Alshaer W, Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie.* 2020;175:93-98. doi:10.1016/j.biochi.2020.05.012
6. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865. doi:10.1126/science.abd3072
7. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):856-860. doi:10.1126/science.abd2985
8. Lin L, Ting S, Yufei H, Wendong L, Yubo F, Jing Z. Epitope-based peptide vaccines predicted against novel coronavirus disease caused by SARS-CoV-2. *Virus Res.* 2020;288:198082. doi:10.1016/j.virusres.2020.198082
9. Laha S, Chakraborty J, Das S, Manna SK, Biswas S, Chatterjee R. Characterizations of SARS-CoV-2 mutational profile, spike protein stability and viral transmission. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104445. doi:10.1016/j.meegid.2020.104445
10. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(21):11727-11734. doi:10.1073/pnas.2003138117
11. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013;100(3):605-614. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.028

12. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77(16):8801-8811. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
13. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_1
14. Allen A, Kaiser LS. NIH 'Very concerned' about serious side effect in Coronavirus vaccine trial. *Scientific American.* September 15, 2020. <https://www.scientificamerican.com/article/nih-very-concerned-about-serious-side-effect-in-coronavirus-vaccine-trial/> Accessed January 13, 2021.
15. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371
16. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014
17. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(5):766-788. doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008
18. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2019722. Published 2020 Sep 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
19. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:1712. Published 2020 Jul 10. doi:10.3389/fimmu.2020.01712
20. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(2):85-94. doi:10.1159/000090495
21. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
22. Ivanov V, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M. Effective and safe global public health strategy to fight the COVID19 pandemic: Specific micronutrient composition inhibits Coronavirus cell-entry receptor (ACE2) expression, *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.
23. Ivanov V, Goc A, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M. Inhibition of coronavirus receptor ACE2 expression by ascorbic acid alone and in combinations with other natural compounds. 2020. Submitted.
24. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition.* 2020;12:100190. doi:10.1016/j.phanu.2020.100190
25. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(5):1147-1159. doi:10.1042/BST20180169
26. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr.* 2020;7:606398. Published 2020 Dec 7. doi:10.3389/fnut.2020.606398
27. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B-6. In: Stanek M, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:693-732.
28. Chandra RK, Sudhakaran L. Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;585:404-423. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28073.x
29. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev.* 1993;51(8):217-225. doi:10.1111/j.1753-4887.1993.tb03109.x
30. Gross RL, Reid JV, Newberne PM, Burgess B, Marston R, Hift W. Depressed cell-mediated immunity in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(3):225-232. doi:10.1093/ajcn/28.3.225
31. Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitaş M, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract.* 2008;17(2):131-135. doi:10.1159/000112967
32. Sumera W, Goc A, Niedzwiecki A, Rath M. The micronutrient combination with immune-enhancing effects. *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.
33. Maruyama H, Tamauchi H, Iizuka M, Nakano T. The role of NK cells in antitumor activity of dietary fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls (Mekabu). *Planta Med.* 2006;72(15):1415-1417. doi:10.1055/s-2006-951703
34. Li B, Lu F, Wei X, Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules.* 2008;13(8):1671-1695. Published 2008 Aug 12. doi:10.3390/molecules13081671
35. Kelley DS, Adkins Y, Laugero KD. A Review of the Health Benefits of Cherries. *Nutrients.* 2018;10(3):368. Published 2018 Mar 17. doi:10.3390/nu10030368

36. Quiles JL, Rivas-García L, Varela-López A, Llopis J, Battino M, Sánchez-González C. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19?. *Environ Res.* 2020;191:110053. doi:10.1016/j.envres.2020.110053
37. Goc A, Sumera W, Ivanov V, Niedzwiecki A, Rath M. Micronutrient combination inhibits two keys steps of coronavirus (SARS\_CoV-2) infection: vital binding to ACE2 receptor and its cellular receptor, *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.
38. Goc A, Ivanov V, Ivanova S, Chatterjee M, Rath M, Niedzwiecki A. Simultaneous inhibition of key mechanisms of SARS- CoV-2 infection by a specific combination of plant-derived compounds. 2020 (submitted).
39. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):433-434. doi:10.1016/S2213-2600(20)30127-2
40. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun.* 2020;87:59-73. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.046
41. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:1451. Published 2020 Jun 19. doi:10.3389/fimmu.2020.01451
42. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(7):e039519. Published 2020 Jul 8. doi:10.1136/bmjopen-2020-039519
43. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2020 Jan 28;323(4):379]. *JAMA.* 2019;322(13):1261-1270. doi:10.1001/jama.2019.11825
44. Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):5. Published 2021 Jan 9. doi:10.1186/s13613-020-00792-3
45. Who recommends against the use of remdesivir in covid-19 patients. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>. Published January, 2021.
46. Covid-19 studies from the world health organization database. [https://clinicaltrials.gov/ct2/who\\_table](https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table)
47. Goc A, Gehring G, Baltin H, Niedzwiecki A, Rath M. Specific composition of polyphenolic compounds with fatty acids as an approach in helping to reduce spirochete burden in Lyme disease: in vivo and human observational study. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320922005. Published 2020 May 24. doi:10.1177/2040622320922005
48. Jariwalla RJ, Niedzwiecki A, Rath M. The essentiality of nutritional supplementation in HIV infection and AIDS: Review of clinical studies and results from a community health micronutrient program. *Bioactive Foods in Promoting Health.* 323-342. 10.1016/B978-0-12-374628-3.00022-0.
49. Turchenko LV, Voloshchuk EO, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Clinical improvement of active tuberculosis patients with complex treatment and nutritional supplementation. *The Open Natural Products Journal.* 2008;1: 20-26.
50. Speth R, Carrera E, Jean-Baptiste M, Joachim A, Linares A. Concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme-2 activity (1067.4). *FASEB J.* 2014; 28(Suppl 1): 1067.42014.
51. Zinc versus multivitamin micronutrient supplementation in the setting of COVID-19 (ZnCOVID-19). *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551339> Published September 16, 2020. Updated January 5, 2021. Accessed January 13, 2021.
52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
53. Ming Y, Qiang L. Involvement of Spike Protein, Furin, and ACE2 in SARS-CoV-2-Related Cardiovascular Complications [published online ahead of print, 2020 Jul 11]. *SN Compr Clin Med.* 2020;1-6. doi:10.1007/s42399-020-00400-2
54. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. 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.* 2010;6(11):e1001176. Published 2010 Nov 4. doi:10.1371/journal.ppat.1001176