

COVID-19: ASPECTOS NUTRICIONAIS DOS FATORES DE RISCO E POTENCIAL TERAPÊUTICO DE NUTRIENTES IMUNOMODULADORES

COVID-19: NUTRITIONAL ASPECTS OF RISK FACTORS AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF IMMUNOMODULATORY NUTRIENTS



Clique para acessar
o Podcast

Gustavo Henrique Ferreira
Gonçalves¹
Nágila Raquel Teixeira
Damasceno^{1,2}

1. Universidade de São Paulo.
Faculdade de Saúde Pública.
Departamento de Nutrição. São Paulo,
SP, Brasil

2. Sociedade de Cardiologia do
Estado de São Paulo. Departamento
de Nutrição. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Nágila Raquel Teixeira Damasceno.
Departamento de Nutrição, Faculdade
de Saúde Pública, Universidade de
São Paulo. Av Dr Arnaldo, 715;
CEP 01246-904, São Paulo, SP, Brasil.
nagila@usp.br

RESUMO

Em dezembro de 2019, o novo coronavírus, chamado de SARS-CoV-2, causou uma série de doenças respiratórias agudas atípicas em Wuhan, província de Hubei, China. A doença causada pelo vírus foi denominada Covid-19. O vírus rapidamente se tornou uma pandemia, onde os números de mortes continuam crescendo, forçando países a manterem distanciamento social e outras medidas restritivas. A falta de terapia voltada para a Covid-19 continua sendo um grande desafio aos profissionais de saúde. O tratamento dos fatores de risco da doença e de suas manifestações graves é, por enquanto, a melhor forma de reduzir a mortalidade. Os principais fatores de risco associados à infecção por SARS-CoV-2 incluem doenças crônicas não transmissíveis, que por sua vez têm a nutrição como fator modificável. Considerando a íntima relação entre diversos nutrientes e as respostas imunológica e inflamatória, as deficiências nutricionais, prevalentes especialmente em pessoas com doenças crônicas não transmissíveis, possivelmente favorecem as manifestações graves da Covid-19. Portanto, o manejo nutricional de fatores de risco como obesidade, dislipidemias, diabetes e hipertensão isoladamente ou combinada à avaliação de deficiências nutricionais em pacientes infectados e sua correção por meio de suplementação pode reduzir o tempo de internação, tempo de ventilação mecânica, risco de infecções secundárias e mortalidade. Nesta revisão, serão analisados o efeito da nutrição em alguns fatores de risco metabólicos (obesidade, hipertensão e dislipidemias) e o potencial terapêutico de nutrientes imunomoduladores (vitaminas A, D, E, C, zinco e ácidos graxos poli-insaturados ômega-3) visando à prevenção de complicações pela Covid-19.

Descritores: Nutrição; SARS-CoV-2; Prevenção de Doenças; Micronutrientes; Ácidos Graxos Ômega-3.

ABSTRACT

In December 2019, the novel coronavirus, called SARS-CoV-2, caused a series of atypical acute respiratory diseases in Wuhan, Hubei Province, China. The disease caused by the virus was called Covid-19. The virus, containing high transmissibility, has caused a pandemic in which death tolls continue to rise, forcing countries to maintain social distance and other restrictive measures. The lack of therapy for Covid-19 remains a problem. The treatment of risk factors of the disease and its severe manifestations is, for now, the best way to reduce mortality. Several risk factors for SARS-CoV-2 infection are chronic non-transmissible diseases, which in turn have nutrition as a modifiable factor. Considering the close relationship of several nutrients and immunological and inflammatory responses, nutritional deficiencies, prevailing especially in people with chronic non-communicable diseases, are supposed to be risk factors for severe manifestations of Covid-19. Therefore, the evaluation of nutritional deficiencies in infected patients and their correction through supplementation can decrease the length of stay, mechanical ventilation time, risk of secondary infections and mortality. In this article, the effect of nutrition on some metabolic risk factors (obesity, hypertension and dyslipidemias) and the therapeutic potential of immunomodulating nutrients (vitamins A, D, E, C, zinc and omega-3 polyunsaturated fatty acids) are analyzed for the prevention of Covid-19 complications.

Keywords: Food; SARS-CoV-2; Disease Prevention; Micronutrients; Omega-3 Fatty Acids.

INTRODUÇÃO

A infecção por SARS-CoV-2 ainda representa um desafio às equipes multiprofissionais, seja pelos múltiplos sinais e sintomas ou pela evolução insidiosa. A assistência nutricional tem se mostrado importante na prevenção e manejo dos fatores de risco associados à infecção pelo SARS-CoV-2, assim como na terapia nutricional aplicada aos pacientes infectados. Obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemias pré-existentes têm sido associados com o maior tempo de internação, dias sob terapia intensiva e mortalidade. Acrescenta-se que alguns nutrientes imunomoduladores apresentam potencial terapêutico na luta contra o Covid-19, destacando-se os ácidos graxos da série ômega-3, as vitaminas A, D, E e C, e zinco. Esta revisão convida os leitores a se atualizarem sobre o tema Nutrição e Covid-19 sob a perspectiva de alguns fatores de risco metabólicos associados (obesidade, hipertensão e dislipidemia) e sobre o potencial papel de nutrientes imunomoduladores no tratamento de indivíduos infectados, tendo como base científica o atual “estado da arte”.

NUTRIÇÃO E FATORES DE RISCO PARA COVID-19

Obesidade

O sobrepeso (IMC ≥ 25 Kg/m²) e a obesidade (≥ 30 Kg/m²) constituem graves problemas de Saúde Pública enfrentado por brasileiros em todos os ciclos da vida, conforme estimado pelo índice de massa corporal (IMC). Dados do VIGITEL mostram que o excesso de peso no Brasil varia de 44 a 67% entre homens e mulheres, adultos com idade igual ou superior a 18 anos, enquanto a obesidade varia 14 a 27% para ambos os sexos, considerando o mesmo intervalo de idade.¹

A obesidade com seu perfil de doença crônica, inflamatória e de baixa intensidade contribui em diversos níveis para aumentar o risco e gravidade da infecção pelo Covid-19. O excesso de peso está diretamente associado às complicações pelo Covid-19, visto que cerca de 66% dos indivíduos obesos apresentam morbidades como asma, diabetes, doenças cardiovasculares e doenças pulmonares.² De fato, foi demonstrado que indivíduos obesos infectados pelo Covid-19 apresentaram mais complicações que indivíduos eutróficos, infectados e pareados para múltiplos fatores.³ Esse perfil parece ainda ser agravado pela presença da obesidade sarcopênica,⁴ onde o acúmulo de tecido adiposo, em detrimento da perda de tecido muscular favorece os processos inflamatórios e oxidativos, que são típicos da obesidade, impactando diretamente em diversas funções imunológicas.⁵ Foi observado que 46% dos indivíduos internados na cidade do Novo México e 56% dos indivíduos que necessitaram de ventilação mecânica eram obesos.⁶

Do ponto de vista mecanístico, a expansão do tecido adiposo está diretamente associada à maior expressão e síntese de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α). O aumento da IL-6 parece ser importante para regular a resposta do indivíduo à infecção aguda, estimulando a sobrevivência de diversos vírus e exacerbando as manifestações clínicas.⁷ Como a obesidade promove a intensa síntese de citocinas inflamatórias, a perda e a manutenção do peso ideal se tornam importantes na modulação da fisiopatologia associada ao Covid-19. O manejo adequado da obesidade também favorece significativamente o aumento no conteúdo de adiponectina, que é uma adipocitocina com

propriedades anti-inflamatórias e importante estímulo à sensibilidade tecidual à insulina. A adiponectina reduz a proliferação e polarização de células envolvidas na resposta imune inata e adaptativa, bloqueando a síntese de citocinas inflamatórias, enquanto estimula citocinas anti-inflamatórias como a IL-10.⁸ Desse modo, recomenda-se que indivíduos com excesso de peso adotem medidas preventivas adicionais à infecção pelo Covid-19, em paralelo ao manejo nutricional para perda de peso.

Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem alta prevalência na população brasileira, sendo considerada um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares.⁹ Postula-se que o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona facilite a infecção pelo SARS-CoV-2 nos pneumócitos, aumentando a gravidade e a mortalidade em indivíduos infectados.¹⁰ Embora estudos sugiram que o uso de inibidores de ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) possam aumentar a inflamação secundária a infecção nos pulmões, coração e rins, não há evidências que suportem a modificação nas atuais recomendações para tratamento da HAS em indivíduos infectados pelo Covid-19.¹⁰ Desse modo, o uso de estratégias adjuvantes que otimizem o controle pressórico, tais como a dieta, torna-se importante no manejo deste fator risco para o Covid-19.

Com base nas atuais evidências científicas e de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão,⁹ recomenda-se que a prevenção da hipertensão e o manejo terapêutico da pressão arterial sejam mantidos dentro do contexto do Covid-19. Desse modo, um dos pilares adjuvantes para a manutenção da pressão arterial dentro dos limites saudáveis (até 130/90 mmHg) tem o controle do peso, a dieta e a prática de exercícios físicos como diretrizes. As dietas DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), Mediterrânea e Vegetariana, mesmo considerando suas particularidades, apresentam em comum o elevado consumo de frutas, hortaliças, cereais integrais e leguminosas que são eficazes no controle da HAS. Esses alimentos fornecem quantidades generosas de potássio, magnésio, fibras, em detrimento do baixo conteúdo de colesterol, ácidos graxos saturados, açúcar e sódio. Quanto ao efeito isolado de alguns nutrientes, grande foco tem sido dado à redução no consumo de sódio, entretanto, evidências mostram que o consumo desse nutriente deve ser adequado e limitado a 2,0 g/dia.⁹ Ao contrário dos efeitos negativos das gorduras saturadas na saúde cardiovascular, o consumo de ácidos graxos poli-insaturados com destaque para o ômega-3 tem mostrado papel positivo no controle pressórico.⁹ O leite e seus derivados representam fontes importantes de cálcio, potássio, vitamina D e peptídeos bioativos com ação hipotensora,¹¹ devendo fazer parte do manejo da HAS. A Tabela 1 apresenta informações específicas sobre cada padrão alimentar.

Importante destacar que no contexto do Covid-19 não há evidências consistentes sobre o papel desses nutrientes como adjuvante na prevenção da infecção, sendo as recomendações farmacológicas, nutricionais e de estilo de vida restritas à otimização do controle pressórico, que tem sido fortemente associado a um pior prognóstico de pacientes infectados pelo Covid-19.

Tabela 1. Composição de dietas recomendadas para redução da pressão arterial.

Dieta	Principais alimentos
DASH	Frutas, verduras, hortaliças, cereais integrais, laticínios com baixo teor de gorduras, frango, peixe e nozes; e ingestão reduzida de carne vermelha, doces e bebidas com açúcar.
Mediterrânea	Frutas, verduras, hortaliças, cereais integrais, laticínios com baixo teor de gorduras, frango, peixe e nozes, azeite de oliva, com preferência para o consumo de peixe; ingestão moderada de vinho tinto e ingestão reduzida de carne vermelha, doces e bebidas com açúcar.
Vegetariana	Frutas, verduras, hortaliças e cereais integrais; permite alguns alimentos de origem animal, como ovos e laticínios. No caso dos vegetarianos estritos, produtos de origem animal não são consumidos.

Dislipidemias

As dislipidemias são definidas classicamente como disfunções no metabolismo das lipoproteínas, de natureza primária ou secundária, que aumentam o risco de doenças cardiovasculares. De acordo com pesquisas nacionais, a prevalência de dislipidemias entre adultos/idosos é de cerca de 50%, incluindo ambos os sexos.¹² Surpreendentemente, a elevada prevalência de dislipidemias tem apresentado forte associação inversa com os casos de Covid-19, onde indivíduos com menores concentrações de colesterol total, LDL-c e HDL-c foram associadas à pior progressão, maior número de dias de internação e mortalidade. Esse perfil se correlacionou com maiores valores de proteína C reativa ultrasensível (PCRus).¹³ De acordo com esses autores, algumas hipóteses, a serem ainda confirmadas, sugerem que a lesão hepática causada pelo Covid-19, ainda que leve, e a oxidação da LDL, juntamente com aumento da permeabilidade vascular, elevem a depuração de lipoproteínas, podendo explicar a diminuição dessas partículas nos indivíduos infectados. Apesar desses resultados, sob a perspectiva da infecção pelo Covid-19, os lipídeos e seus derivados bioativos podem exercer papel crucial em múltiplas etapas da infecção viral. Sabe-se que os vírus modulam o metabolismo celular para facilitar seu ciclo de replicação. O metabolismo lipídico é afetado pela infecção viral para sintetizar as membranas de replicação dos vírus. O MERS-CoV, por exemplo, modula o fator de transcrição de ligação ao elemento regulador de esteroide (SREBP) e reprograma a lipogênese de novo de vias dependentes desse fator. Assim, a inibição da lipogênese acaba diminuindo a replicação viral.¹⁴

As estatinas são amplamente utilizadas para o tratamento das dislipidemias devido sua eficácia clínica e impacto na redução da mortalidade por doenças cardiovasculares. Contrário aos estudos descritos acima, estudo prévio tem mostrado que infecções virais e doenças pulmonares, onde se insere o Covid-19, associadas à redução do colesterol apresentam diminuição na replicação viral. Uma meta-análise mostrou que o uso de estatinas se associou à menor bacteremia, pneumonia e sepse.¹⁵ No contexto da Nutrição, esses resultados sugerem que intervenções nutricionais aplicadas no manejo das dislipidemias podem contribuir para a redução do colesterol e, possivelmente, a gravidade da infecção pelo Covid-19. De acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose,¹⁶ dietas isentas em ácidos graxos *trans*, contendo <10% de gorduras saturadas ou <7% para indivíduos com risco cardiovascular aumentado são eficazes no manejo da hipercolesterolemia. Meta-análise com 59 mil indivíduos concluiu que a substituição de gorduras saturadas por poli-insaturadas promoveu redução de 17% no risco de eventos cardiovasculares.¹⁷

Alimentos e nutrientes específicos, tais como açúcar, álcool, fibras, probióticos, proteínas da soja e ácidos graxos da série ômega-3 têm impacto nas dislipidemias, seja pelo papel modulador da colesterolemia ou na hipertrigliceridemia.¹⁶ Embora ainda não haja evidências suficientes que estabeleçam o papel do metabolismo lipídico na infecção por SARS-CoV-2, sugere-se que a indução da lipogênese favoreça a replicação viral. Assim, o controle das dislipidemias por meio de terapia medicamentosa, nutricional ou de atividade física parece ser preditor de um melhor prognóstico da doença. A Tabela 2 resume as principais recomendações nutricionais voltadas no controle das dislipidemias.

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE NUTRIENTES IMUNOMODULADORES NO COVID-19

O vírus SARS-CoV-2 afeta primariamente o sistema respiratório, podendo ocorrer manifestações extrapulmonares da infecção, uma vez que os receptores para o Covid-19 têm sido detectados em diversos tecidos e órgãos. Os sintomas mais relatados incluem febre, tosse seca, dispneia, embora dor de cabeça, enjoo, fraqueza, anosmia, ageusia, vômito e diarreia também tenham sido descritos. Em casos mais graves, as complicações mais comuns são sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência cardíaca e choque séptico. Os pacientes podem ser classificados em cinco grupos, de acordo com os sintomas: assintomáticos, sintomas leves, moderados, graves e críticos. (Tabela 3) A inflamação tem papel central nas complicações do Covid-19, e a tempestade de citocinas característica da doença pode lesionar diversos tecidos e até levar a falência múltipla de órgãos.¹⁸⁻²⁰ Nesse sentido, a nutrição adequada do paciente infectado é essencial para tratamento e prevenção de complicações da doença, reduzindo o tempo de internação e a mortalidade hospitalar.

Os diversos processos bioquímicos que participam das respostas inflamatórias e imunológicas são dependentes de vários nutrientes, e deficiências nutricionais prévias à infecção podem ser fatores de risco para complicações da doença. Considerando que a infecção altera o metabolismo de nutrientes, pacientes com Covid-19 podem apresentar necessidades nutricionais alteradas. A primeira linha de defesa contra infecções virais são as barreiras físicas e bioquímicas do trato respiratório. O crescimento e diferenciação epitelial, a fluidez, integridade e o reparo de membranas, assim como as comunicações *gap junctions* são dependentes de vitaminas A, C, D e zinco.²¹ A atividade de peptídeos antimicrobianos ligados à membrana e a microbiota das mucosas são reguladas pelas vitaminas A,

Tabela 2. Recomendações nutricionais para redução da hipercolesterolemia, segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017).

Recomendações	LDL-c			Triglicerídeos	
	LDL-c dentro da meta e sem comorbidades*	LDL-c acima da meta ou presença de comorbidades	Limítrofe 150 a 199mg/dL	Elevado 200 a 499mg/dL	Muito Elevado** > 500 mg/dL
Perda de peso (%)	Manter peso saudável	5 a 10	Até 5	5 a 10	5 a 10
Carboidratos (%VET)	50 a 60	45 a 60	50 a 60	50 a 55	45 a 50
Açúcares de adição (%VET)	<10	<10	<10	5 a 10	<5
Proteínas (%VET)	15	15	15	15 a 20	20
Gorduras (%VET)	25 a 35	25 a 35	25 a 35	30 a 35	30 a 35
Ácidos graxos saturados (%VET)	<10	<7	<7	<5	<5
Ácidos graxos monoinsaturados (%VET)	15	15	10 a 20	10 a 20	10 a 20
Ácidos graxos poli-insaturados (%VET)	5 a 10	5 a 10	10 a 20	10 a 20	10 a 20
Ácido α -linolênico (g/dia)	1,1 a 1,6				
EPA e DHA (g/dia)			0,5 a 1,0	1 a 2	>2
Fibras (g/dia)	25, sendo 6 de fibras solúveis				

*Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, sobrepeso ou obesidade, circunferência de cintura aumentada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólica, intolerância à glicose ou aterosclerose clínica. **: Recomendação dietética na hipertrigliceridemia primária homozigótica. LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VET: valor energético total; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico. Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017.¹⁶

Tabela 3. Classificação dos sintomas da Covid-19.

Assintomáticos	Teste do ácido nucleico de SARS-CoV-2 positivo. Sem sinais e sintomas clínicos e imagem do tórax normal
Leve	Sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior (febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, espirro, nariz escorrendo) ou sintomas digestivos (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia)
Moderada	Pneumonia (febre e tosse frequentes) sem hipoxemia aparente, TC de tórax com lesões
Grave	Pneumonia com hipoxemia (SpO ₂ < 92%)
Crítica	Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, encefalopatia, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, coagulopatia e lesão renal aguda

D, C, zinco, ferro, cobre e selênio.²¹ Os interferons (IFNs) desempenham papel fundamental no mecanismo antiviral da resposta imune inata, além de regular o balanço dos fenótipos de células Th1 e Th2 na imunidade adaptativa. Os IFNs induzem a resposta inflamatória e apoptose, e aumentam a resposta antiviral via ativação de receptores *toll-like 7* e sinalização antiviral mitocondrial. A biossíntese de IFNs é dependente de vitaminas A, C, D, zinco, ferro, cobre e selênio.²¹ A função e número de células do sistema imune inato, a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, a resposta inflamatória, as respostas da imunidade adaptativa, que incluem diferenciação, proliferação e função das células T, as interações com os antígenos virais e a síntese de anticorpos são regulados por vitaminas A, C, D, E, B6, B12, folato, zinco, ferro, cobre, selênio e magnésio.²¹ Portanto, a deficiência de nutrientes específicos aumenta a suscetibilidade da manifestação clínica grave da infecção pelo Covid-19. A seguir serão abordadas as repercussões metabólicas do Covid-19 e nutrientes que têm potencial imunomodulador para uso adjuvante no tratamento da doença. É importante ressaltar que existem poucas evidências do efeito dos nutrientes no Covid-19, portanto a partir de estudos com outras doenças, infere-se o potencial uso clínico desses nutrientes no contexto da infecção por SARS-CoV-2.

Vitamina D

A vitamina D é um nutriente e hormônio esteroide produzido endogenamente a partir da radiação ultravioleta na pele, além de estar presente em ovos, peixes, laticínios e cogumelos. A vitamina D apresenta diversas atividades imunomoduladoras como: manutenção da integridade da barreira imunológica, produção de peptídeos antimicrobianos (indução da expressão de catelicidinas em células epiteliais das vias aéreas), modulação do "burst" oxidativo, estímulo da função de monócitos, macrófagos e células dendríticas, indução da síntese de citocinas anti-inflamatórias, inibição de IFN- γ , NF- κ B e citocinas pró-inflamatórias, e as subsequentes respostas da imunidade adaptativa.²¹

Foi demonstrado que o SARS-CoV-2 infecta as células via ECA2.²² Além do pulmão, a ECA2 é expressa no endotélio, intestino, rins e coração, coincidindo com o tropismo tecidual do SARS-CoV-2.²³ A ECA converte angiotensina (Ang) I em Ang II, e a ligação desta última com o receptor de Ang II tipo 1 (AT1R) induz vasoconstrição, proliferação celular, inflamação e apoptose. A ECA2, no entanto, converte Ang II em Ang-(1-7) que antagoniza a Ang II, além de estimular a vasodilatação e redução da pressão arterial. A expressão de ECA2 está diminuída em doenças como diabetes, hipertensão, nefropatias e obesidade.²⁴ A infecção por SARS-CoV-2 reduz a

expressão de ECA2 nos tecidos, exacerbando a atividade de Ang II, que pode levar à tempestade de citocinas e subseqüentes manifestações pulmonares e extrapulmonares graves da doença.^{18,20} Foi demonstrado que a ECA2 tem papel protetor nas lesões pulmonares agudas e falência pulmonar.²⁵ A vitamina D afeta o sistema renina-angiotensina (SRA) inibindo a biossíntese de renina, ECA e Ang II, além de induzir a expressão de ECA2, sendo esse um mecanismo plausível para o potencial efeito benéfico do nutriente para o tratamento da doença.^{21,23} No entanto, um estudo clínico randomizado mostrou que a suplementação de ergocalciferol em pacientes com deficiência não afetou a atividade do SRA e a pressão arterial.²⁶

Evidências epidemiológicas mostram o efeito protetor da suplementação de vitamina D em infecções respiratórias.^{21,23} Uma meta-análise que utilizou 25 ensaios clínicos abrangendo um total de 11.321 participantes mostrou que a vitamina D reduziu o risco de infecções respiratórias em todos os participantes, sendo mais expressivo em pacientes com concentração sanguínea de vitamina D3 menor que 25 nmol/L. Esse efeito também foi encontrado em pacientes com concentrações maiores que 25 nmol/L, porém só nas doses diárias (800 a 2000 UI/dia) ou semanais,²⁷ e na dose de ataque (bolus) não houve associação. Uma explicação para essa diferença é que a dose de ataque pode, a longo prazo, desregular a atividade das enzimas que metabolizam 1,25-dihidroxivitamina D, levando a subsequente redução da concentração desse metabólito em tecidos extra-renais.²⁷ Outra meta-análise mostrou que a suplementação média de 1600 UI/dia reduziu o risco de infecções respiratórias, diferentemente da dose de ataque.²⁸ Entretanto, muitos estudos apresentam diferenças metodológicas significativas, com grande variação na posologia e frequente falta na determinação de biomarcadores sanguíneos. Além do mais, não se sabe o efeito da vitamina D no contexto da Covid-19, apesar da plausibilidade de seu uso terapêutico.

Vitamina A

O termo vitamina A refere-se ao retinol e aos compostos relacionados com suas atividades biológicas. Na dieta, a vitamina A pode ser consumida como vitamina A pré-formada (retinol), encontrada em alimentos de origem animal, ou como provitamina A, ou seja, carotenoides, que são encontrados em alimentos de origem vegetal. Em 2018, foi relatado que mais de 50% dos adolescentes e mais de 85% dos adultos e idosos apresentam inadequação na ingestão de vitamina A.²⁹ A deficiência de vitamina A, definida como retinol sérico <200 µg/L (<0,70 µmol/L), pode levar ao comprometimento das defesas imunológicas contra infecções.^{30,31} A integridade das barreiras imunológicas e das células epiteliais do trato respiratório fica prejudicada quando há deficiência de vitamina A, aumentando a suscetibilidade à infecções.^{21,30} A diferenciação e maturação de células T, assim como a produção de anticorpos ficam reduzidos na deficiência de vitamina A.^{21,30} Foi demonstrado que outros coronavírus, como SARS-CoV, inibe a atividade dos IFN tipo I (IFN-I) através do fator regulador de interferons 3 (IRF-3) e do gene induzido por ácido retinóico I (RIG-I).³² A vitamina A aumenta a expressão de IFN-I por meio da ativação direta de RIG-I, fazendo com que a resposta antiviral ocorra.³² Menor concentração sérica

de ácido retinóico está relacionada a menor expressão de INF-γ, uma citocina importante na defesa contra infecções.³³ Menores concentrações plasmáticas de vitamina A também estão associadas a menores chances de infecções respiratórias recorrentes,³⁴ e maior risco de tuberculose,³⁵ e a suplementação em indivíduos deficientes reduz a incidência infecção secundária por *Mycoplasma pneumoniae*, que é frequente no Covid-19.²¹ Portanto, é provável que indivíduos deficientes em vitamina A com Covid-19 tenham pior prognóstico da doença.

Vitamina C

No Brasil, a taxa de inadequação da ingestão de vitamina C em homens e mulheres adultos é de aproximadamente 48% e 37%, respectivamente, enquanto que nas crianças e adolescentes essa taxa é de aproximadamente 32%.²⁹ A vitamina C tem diversas funções no sistema imunológico, como manutenção de integridade das barreiras imunológicas por meio da síntese de colágeno, diferenciação de queratinócitos e migração e proliferação de fibroblastos.^{21,36,37} As células do sistema imune utilizam o nutriente para manter suas funções de proliferação e diferenciação celular. Além de ter propriedades antimicrobianas, por meio do estímulo na produção de IFN-γ, a vitamina C é um poderoso antioxidante que mantém a homeostase redox associada à resposta imune.^{21,36,37} A hipovitaminose C e a deficiência (concentração plasmática < 23 e 11 µmol/L ou ingestão < 0,02 e 0,01 g/dia, respectivamente) aumentam a suscetibilidade às infecções, principalmente respiratórias.^{21,36,37} Infecções respiratórias, como influenza A e pneumonia, diminuem a concentração plasmática de vitamina C e contagem de leucócitos, e a suplementação pode restaurar os valores normais e diminuir a inflamação e as lesões pulmonares, diminuindo a gravidade da doença e os sintomas respiratórios.³⁶⁻³⁸ Uma revisão utilizando 148 estudos em animais com diferentes infecções mostrou que 86 desses estudos apresentaram benefícios da suplementação de vitamina C na diminuição da gravidade da infecção e alívio de sintomas.³⁷ A vitamina C parece ser útil também para pacientes críticos, visto que ocorre nesses pacientes maior depleção do nutriente, necessitando de maiores quantidades para reestabelecer os níveis normais.³⁹ Uma meta-análise contendo 1.766 pacientes mostrou que o uso médio de 2 g/dia de vitamina C reduziu o tempo de internação em UTI em 8,6% e a duração da ventilação mecânica em 18,2%.⁴⁰ Pelo fato de ser segura e barata, a vitamina C pode ser uma estratégia adjuvante importante na diminuição das complicações e tempo de internação causados pelo Covid-19.

Vitamina E

Vitamina E é um termo designado para os tocoferóis e tocotrienóis que estão presentes principalmente em óleos vegetais. A taxa de inadequação do consumo de vitamina E no Brasil é maior que 90% em crianças, homens e mulheres em todas as idades.²⁹ A vitamina E é um nutriente lipossolúvel com potente ação antioxidante que protege os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) das membranas da oxidação, além de manter a integridade das barreiras epiteliais respiratórias.^{21,41} Dentre as funções imunomoduladoras da vitamina E, estão o aumento da atividade citotóxica das células NK, diminuição da produção de prostaglandina E2 por macrófagos, aumento da

produção de IFN- γ e interleucina (IL)-2, aumento da proliferação de linfócitos e células T, otimização da resposta Th1 e supressão da resposta Th2. Além disso, a vitamina E aumenta a resposta de anticorpos.^{21,41} Concentrações de α -tocoferol abaixo de 5 μ g/mL ou razão a α -tocoferol:colesterol abaixo de 2,2 mmol/L indicam deficiência, apesar de ser rara. No entanto, o envelhecimento e a desnutrição levam a diminuição de vitamina E nas células imunológicas, favorecendo o aumento na suscetibilidade às infecções.²¹ Como ocorre depleção de vitamina E no estresse oxidativo, pacientes com SDRA e pacientes críticos, que apresentam essa característica, têm maior risco de terem deficiência desta vitamina, sendo a suplementação uma estratégia terapêutica importante para a redução dos danos alveolares.⁴² Foi demonstrado que a suplementação de 50 mg/d de vitamina E foi capaz de reduzir consideravelmente a incidência de pneumonia em idosos fumantes.⁴³ A suplementação de vitamina E, portanto, tem potencial para reduzir as lesões pulmonares causadas pelo Covid-19 e reestabelecer a função das células imunes dos pacientes infectados.

Zinco

A taxa de inadequação do consumo de zinco no Brasil é menor que 35% para todos os grupos de faixas etárias e sexo, exceto para homens idosos, que apresentam inadequação de 39%.²⁹ O zinco é um elemento traço essencial que modula a função de aproximadamente 2.000 enzimas e 750 fatores de transcrição envolvidos em diversos processos fisiológicos. O zinco é cofator de metaloenzimas que mantêm a integridade das barreiras imunológicas, além de manter a citotoxicidade das células NK, assim como as funções, proliferação e diferenciação das células da imunidade inata.²¹ As atividades do sistema complemento e a síntese de IFN são dependentes de zinco. O zinco também estimula a proliferação de células T citotóxicas, a diferenciação, maturação e ativação de células T, a produção de citocinas de células Th1 e o desenvolvimento de células T reguladoras, além de estar envolvido na produção de anticorpos, principal imunoglobulina G.²¹ A deficiência de zinco, portanto, diminui a imunocompetência, aumentando o risco de infecções, inclusive pneumonia.²¹ Uma meta-análise contendo 2.216 pacientes mostrou que a suplementação de zinco diminui a mortalidade por pneumonia grave.⁴⁴ Outro estudo mostrou que a suplementação de 30 mg/dia de zinco em idosos aumentou a proliferação e número de células T periféricas,⁴⁵ que é um preditor de melhor desfecho para pacientes com Covid-19.⁴⁶ Além disso, sais de zinco são capazes de inibir a replicação do HIV *in vitro*, vaccínia e SARS-CoV.⁴⁶ Portanto, a suplementação de zinco em pacientes com maior risco de deficiência, como idosos e crianças, tem potencial uso terapêutico na Covid-19.

Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (AGPI n-3)

Os AGPI n-3 mais relevantes são os ácidos α -linolênico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA). Os AGPI n-3, principalmente o EPA e DHA, apresentam efeitos hipotrigliceridêmico, anti-hipertensivo, antiplaquetário, antiarritmico, antioxidante, antiproliferativo, anti-inflamatório, entre outros, e são amplamente utilizados para tratamento de doença arterial coronariana, artrite reumatoide, hipertensão, diabetes, obesidade, entre outras condições inflamatórias

e autoimunes. A dieta Ocidental é caracterizada por uma alta relação de AGPI n-6/n-3, chegando a 20/1. A relação de 4/1 ou menos é recomendada para diminuição do risco e tratamento de doenças crônicas. Essa deficiência de AGPI n-3 na dieta ocidental aumenta a proporção de ácido araquidônico (ARA), da família AGPI n-6 nos fosfolípidos de membranas das células. Em um estímulo inflamatório ou de dano celular, ARA é então liberado das membranas pela enzima fosfolipase A2 (PLA2) e utilizado como substrato das enzimas ciclooxigenases 1 e 2 (COX1 e COX2) e lipoxigenase (LOX), dando origem a leucotrienos (LTA4, LTB4, LTC4, LTD4), prostaglandinas (PGE2), prostacilinas (PGI2) e tromboxanos (TXA2) de série par. Esses derivados participam de diversos processos fisiológicos, incluindo a agregação plaquetária, ativação das células polimorfonucleares e ativação do fator de transcrição NF- κ B, que leva à inflamação subclínica sistêmica e a maior resposta à inflamação aguda grave. O tratamento nutricional com AGPI n-3 aumenta o conteúdo de EPA e DHA nas membranas, que são competidores de ARA pelas enzimas COX e LOX, porém com mais afinidade, reduzindo a síntese de seus derivados pró-inflamatórios. As enzimas COXs então sintetizam PGE3, PGI3 e TXA3 a partir de EPA, e a LOX sintetizam LT (LTA5, LTB5, LTC5, LTD5) e mediadores lipídicos pró-resolução especializados (MLPE), como as resolvinas E derivadas de EPA, e resolvinas D, maresinas e protectinas derivadas de DHA. Esses metabólitos de AGPI n-3 atuam na redução e resolução da inflamação.^{14,47}

Foi sugerido que em alguns casos de Covid-19, o SARS-CoV-2 compromete o controle viral inicial bloqueando IFN- α e IFN- β .⁴⁷ Isso leva a proliferação viral descontrolada e pode desencadear influxo de neutrófilos e macrófagos para o tecido pulmonar, promovendo uma liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento, características da condição de “tempestade de citocinas”. A inflamação então contribui para aumento da permeabilidade alvéolo-capilar e consequente edema pulmonar, que são a expressão clínica de lesão pulmonar aguda (LPA) e SDRA, ocasionando um quadro de insuficiência respiratória.⁴⁷ A PGE2, que tem seus níveis aumentados quando há predominância de AGPI n-6 nos tecidos, aumenta a síntese de citocinas pró-inflamatórias, que eleva o risco de ocorrer tempestade de citocinas, além de reduzir a resposta antiviral do organismo. A diminuição dos níveis de PGE2 através do consumo de AGPI n-3, no entanto, poderia auxiliar na resolução da inflamação, reduzir a coagulação sanguínea excessiva, e restaurar a resposta antiviral.⁴⁷ Os MLPE exercem uma função protetora contra lesões pulmonares na SDRA.¹⁴ Uma meta-análise com 411 pacientes críticos em ventilação mecânica com LPA ou SDRA mostrou que uma dieta enteral contendo EPA e ácido γ -linolênico reduziu o risco de mortalidade e melhorou a oxigenação dos pacientes.⁴⁸ Outra meta-análise mostrou que a infusão enteral de AGPI n-3 melhorou parâmetros de oxigenação, tempo de ventilação mecânica e mortalidade de pacientes críticos com SDRA.⁴⁹ A incorporação de EPA e DHA nos tecidos leva de uma a quatro semanas, e a nutrição parenteral é uma estratégia para atingir essa incorporação mais rapidamente. A infusão de óleo de peixe (1 g/dia) via parenteral apresenta efeito anti-inflamatório modesto, e doses maiores (4 a 6 g/dia) ou doses baseadas no peso (0,2 g emulsão pura de óleo de peixe/kg peso corporal/dia) poderiam se mostrar mais

potentes para redução das citocinas e da resposta inflamatória, especialmente em pacientes com fatores de risco prévios.⁴⁷ Além disso, a utilização de aspirina otimiza a geração de MLPE, potencializando o efeito de resolução da inflamação de EPA e DHA.⁵⁰ Portanto, a utilização de AGPI n-3 se mostra uma estratégia válida para tratamento adjuvante do Covid-19

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de inúmeros medicamentos e vacinas contra Covid-19 estarem em fase de testes, ainda não há consenso sobre o tratamento. Em indivíduos com fatores de risco, a Covid-19 pode se manifestar de forma mais grave e levar a maior tempo de internação e complicações hospitalares, além de maior chance de morte. Dentre esses fatores, estão cardiopatias, hipertensão, obesidade, diabetes, dislipidemias, pneumopatias, idade avançada, entre outros. É importante notar que justamente nesses grupos há maiores taxas de deficiências nutricionais que podem comprometer a resposta antiviral e exacerbar a resposta inflamatória, levando a maiores complicações. Assim, sugere-se que deficiências nutricionais

também são fatores de risco para complicações da infecção por SARS-CoV-2. No entanto, há poucas evidências de ensaios clínicos utilizando nutrientes imunomoduladores para tratamento da Covid-19, e o espaço de tempo ainda é pequeno considerando o histórico epidemiológico da infecção. Assim, é necessário extrapolar o conhecimento sobre o efeito dos nutrientes em outras doenças infecciosas virais para aplicá-los na prática clínica. Essa revisão mostrou que há plausibilidade para o uso, e que morbidades secundárias à Covid-19 podem ser amenizadas com o uso de nutrientes imunomoduladores. Portanto, deve ser reforçado para o(a) nutricionista clínico(a) que no Brasil há importantes deficiências nutricionais, como a de vitamina A e D, e que essas devem ser investigadas nos pacientes com Covid-19.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2019;162.
- Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of Covid-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):687–90.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239–42.
- Peng Y, Meng K, Guan H, Leng L, Zhu R, Wang B, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48(6):450–5.
- Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function. *Nutrients.* 2019;11(8):1933.
- Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for Covid-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1005.
- Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol.* 2019;10:1057.
- McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):5–13.
- Malachias MVB, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2018;40(4):306.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. Covid-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259–60.
- Fekete AA, Givens DI, Lovegrove JA. The impact of milk proteins and peptides on blood pressure and vascular function: A review of evidence from human intervention studies. *Nutr Res Rev.* 2013;26(2):177–90.
- Silva RC, Diniz MFHS, Alvim S, Vidigal PG, Fedeli LMG, Barreto SM. Physical activity and lipid profile in the ELSA-Brasil study. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):10–9.
- Fan J, Wang H, Ye G, Cao X, Xu X, Tan W, et al. Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism.* 2020;107:154243.
- Weill P, Plissonneau C, Legrand P, Rioux V, Thibault R. May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients? *Biochimie.* 2020. doi.10.1016/j.biochi.2020.09.003.
- Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, Zimmerman VA, Erwin PJ, Sutton AJ, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169(18):1658–67.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afione Neto A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):76.
- Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Smith GD. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD011737.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. Covid-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
- Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. Covid-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients.* 2020;12(5):1466.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of Covid-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–32.
- Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, Peana M, Menzel A, Dadar M, et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for Covid-19 management. *Clin Immunol.* 2020;108545.
- Zhou P, Yang X-L, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–3.
- Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the Covid-19 pandemic? *Nutr Rev.* 2020; nuaa081:1–9.
- Mahdavi AM. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for Covid-19. *Rev Med Virol.* 2020;1–6.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112–6.
- McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of Vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: A randomized control trial. *J Hypertens.* 2017;35(4):822–9.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent

- acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
28. Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;8(6):e65835.
 29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Coordenação de Trabalho e Rendimento. 2020;46: 1-120.
 30. Ross AC, Stephensen CB. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J*. 1996;10(9):979-85.
 31. Tanumihardjo SA. Assessing Vitamin A Status: Past, Present and Future. *J Nutr*. 2004;134(1):290S-3S.
 32. Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Inhibits Type I Interferon Production by Interfering with TRIM25-Mediated RIG-I Ubiquitination. *J Virol*. 2017;91(8):e02146-16.
 33. Elenius V, Palomares O, Waris M, Turunen R, Puhakka T, Rückert B, et al. The relationship of serum vitamins A, D, e and LL-37 levels with allergic status, tonsillar virus detection and immune response. *PLoS One*. 2017;12(2):e172350.
 34. Zhang X, Ding F, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y, et al. Low serum levels of vitamins A, D, and E are associated with recurrent respiratory tract infections in children living in northern China: A case control study. *PLoS One*. 2016;11(12):e0267689.
 35. Aibana O, Franke MF, Huang CC, Galea JT, Calderon R, Zhang Z, et al. Impact of Vitamin A and carotenoids on the risk of tuberculosis progression. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):900-9.
 36. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211.
 37. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients*. 2017;9(4):339.
 38. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):212-9.
 39. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care*. 2017;21(1):300.
 40. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: A meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(4):708.
 41. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*. 2018;10(11):1614.
 42. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against Covid-19? *Nutrients*. 2020;19(12):2550.
 43. Hemilä H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1379-85.
 44. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J*. 2018;12(3):857-64.
 45. Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, Kandel R, Brandeis G, Wu D, et al. Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):942-51.
 46. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in Covid-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res*. 2020:1-9.
 47. Rogero MM, Leão MC, Santana TM, Pimentel MVMB, Carlini GCG, da Silveira TFF, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with Covid-19. *Free Radic Biol Med*. 2020;156:190-9.
 48. Pontes-Arruda A, DeMichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *J Parenter Enter Nutr*. 2008;32(6):596-605.
 49. Langlois PL, D'Aragon F, Hardy G, Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019;61:84-92.
 50. Hamilton B, Ware LB, Matthay MA, Lipid Mediators in the Pathogenesis and Resolution of Sepsis and ARDS. *Annual Intensive Care*. 2018;3-11.