

Influência da suplementação de micronutrientes em pacientes com COVID-19

Influence of micronutrient supplementation in patients with COVID-19

Influencia de la suplementación con micronutrientes en pacientes con COVID-19

Recebido: 03/03/2022 | Revisado: 10/03/2022 | Aceito: 15/03/2022 | Publicado: 22/03/2022

Lisandra Mikaely Barboza da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-7990>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: lisbarboza@outlook.com

Mayara Gabriela Cândido de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-5999>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: mayaragb4@hotmail.com

Ana Caroline da Fonseca Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8445-8873>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: carolfonsecanunes2000@gmail.com

Roseane Morais da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-5553>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: roseane.morais@outlook.com.br

Rayssa da Silva Felinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-5539>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: rayssafelinto@outlook.com

Brenda Kelly Pontes Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7873-1653>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: brendaa.pontes@gmail.com

Flaviane Dantas de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2142-7372>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: flaviane.dantas.105@ufrn.edu.br

Albenize de Azevêdo Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3008-0043>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: nize.azevedo@hotmail.com

Jayara Mikarla de Lira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-0983>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: jayara-mikarla@hotmail.com

José Adailton da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6037-7649>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: silva.adaiton@ufrn.edu.br

Heleni Aires Clemente

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2180-6754>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: heleni.aires22@hotmail.com

Resumo

O objetivo desse estudo foi apresentar os possíveis efeitos da suplementação de micronutrientes na resposta imunológica de pacientes com COVID-19 e sua relação na proteção contra o coronavírus e sua gravidade. Assim, é uma revisão do tipo integrativa, no qual foi realizada no qual foi realizada as buscas nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect, sendo incluídos apenas artigos científicos publicados nos anos de 2020 a 2021. Para chave de busca foram considerados os termos: “Dietary supplements AND Micronutrients AND Coronavirus infections” e correspondentes em português, onde foram encontrados 63 estudos, dos quais 12 foram selecionados para revisão. Os artigos analisados apresentaram diferentes tipos de estudos e uma diversidade de micronutrientes envolvidos no manejo da COVID-19, assim concluiu-se que esses nutrientes podem trazer vários benefícios à saúde e níveis adequados de vitaminas e minerais sugerem menos suscetibilidade a qualquer processo de infecção, incluindo a COVID-19.

Palavras-chave: Doença pelo novo Coronavírus (2019-nCoV); Micronutrientes; Recomendações nutricionais.

Abstract

The aim of this study was to present the possible effects of micronutrient supplementation on the immune response of patients with COVID-19 and its relationship to protection against the coronavirus and its severity. Thus, it is an integrative review, in which searches were carried out in the PubMed, Virtual Health Library (BVS) and ScienceDirect databases, including only scientific articles published in the years 2020 to 2021. For the search key, the terms were considered: “Dietary supplements AND Micronutrients AND Coronavirus infections” and correspondents in Portuguese, where 63 studies were found, of which 12 were selected for review. The analyzed articles presented different types of studies and a diversity of micronutrients involved in the management of COVID-19, thus it was concluded that these nutrients can bring several health benefits and adequate levels of vitamins and minerals suggest less susceptibility to any infection process, including COVID-19.

Keywords: 2019 novel Coronavirus Disease; Micronutrients; Recommended dietary allowances.

Resumen

El objetivo de este estudio fue presentar los posibles efectos de la suplementación con micronutrientes en la respuesta inmune de pacientes con COVID-19 y su relación con la protección frente al coronavirus y su gravedad. Así, se trata de una revisión integradora, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y ScienceDirect, incluyendo únicamente artículos científicos publicados en los años 2020 a 2021. Para los términos clave de búsqueda se consideraron: “Dietary suplementos Y micronutrientes Y infecciones por coronavirus” y los correspondientes en portugués, donde se encontraron 63 estudios, de los cuales 12 fueron seleccionados para su revisión. Los artículos analizados presentaron diferentes tipos de estudios y una diversidad de micronutrientes involucrados en el manejo de COVID-19, por lo que se concluyó que estos nutrientes pueden traer varios beneficios para la salud y niveles adecuados de vitaminas y minerales sugieren una menor susceptibilidad a cualquier proceso de infección, incluyendo COVID-19.

Palabras clave: Brote del nuevo Coronavirus 2019; Micronutrientes; Ingesta diaria recomendada.

1. Introdução

A síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 é uma nova doença induzida pelo vírus SARS-CoV-2, que apresenta alta transmissibilidade e letalidade. Os sintomas comuns no início da doença mimetizam a gripe e incluem febre, tosse não produtiva, mialgia e fadiga (Huang et al., 2020). Entretanto, a sintomatologia clínica é diversa, podendo alguns indivíduos apresentar-se assintomáticos, com sintomas leves ou severamente comprometidos pela gravidade da inflamação. Na forma grave, um intenso processo inflamatório é induzido desencadeado por uma resposta imunológica exagerada, e que leva danos a vários órgãos (Kalantar-Zadeh & Moore, 2020).

Um suprimento suficiente de micronutrientes essenciais é de importância central para um sistema imunológico em pleno funcionamento e para proteção contra a gravidade da doença (Sies & Jones, 2020). Paralelo a isso, Zhang e Liu (2020), afirmam que um manejo nutricional para ajudar o corpo a combater a ação do vírus, pode ser adotado para fins de tratamento de pessoas já acometidas pela COVID-19 e que estão sob cuidados de profissionais da saúde como médicos e nutricionistas. Neste contexto, o uso de suplementos alimentares como complemento da alimentação pode trazer benefícios e acelerar o processo de recuperação do indivíduo (Oz, 2017).

Diante disso, Aslam et al. (2017), destacam que o adequado aporte de determinadas vitaminas aumenta a atividade de linfócitos T, anticorpos, além de regular a produção de citocinas, defensinas e demais compostos que participam da resposta imunológica. Logo, as deficiências de micronutrientes afetam negativamente a função imune e podem diminuir a resistência às infecções (Calder et al., 2020). Ademais, o corpo pode perder vitaminas e minerais quando exposto a patógenos (Calder, 2013) e durante uma infecção ativa, incluindo a perda de vitaminas A, C e E, cálcio, zinco e ferro, e os níveis plasmáticos só voltam ao normal quando os sintomas melhoram (Wishart, 2017).

Com isso, os micronutrientes que são mais necessários para sustentar a imunocompetência, são as vitaminas A, C, D, E, complexo B, ferro, selênio e zinco (Maggini et al., 2018). Assim, em época de pandemia, deve-se ter uma atenção especial às necessidades diárias destas vitaminas e minerais, que podem não ser alcançadas por meio da alimentação, e então, a suplementação pode tornar-se uma alternativa (Haryanto et al., 2015; Maggini et al., 2018). Sendo assim, a presente revisão

tem como objetivo apresentar os possíveis efeitos da suplementação de micronutrientes na resposta imunológica de pacientes com COVID-19 e sua relação na proteção contra o coronavírus e sua gravidade.

2. Metodologia

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura de abordagem qualitativa. Esse método objetiva traçar “a síntese e análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado” (Botelho, Cunha & Macedo, 2011). Foram adotadas as seguintes etapas para construção da presente revisão: 1) Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2) Estabelecimentos dos critérios de inclusão e exclusão; 3) Organização dos estudos selecionados em quadro; 4) Análise crítica dos estudos incluídos; 5) Interpretação dos resultados; 6) Apresentação da revisão integrativa.

Para guiar a pesquisa, elaborou-se a seguinte questão: A suplementação de micronutrientes influencia o tratamento e/ou prevenção do COVID-19?

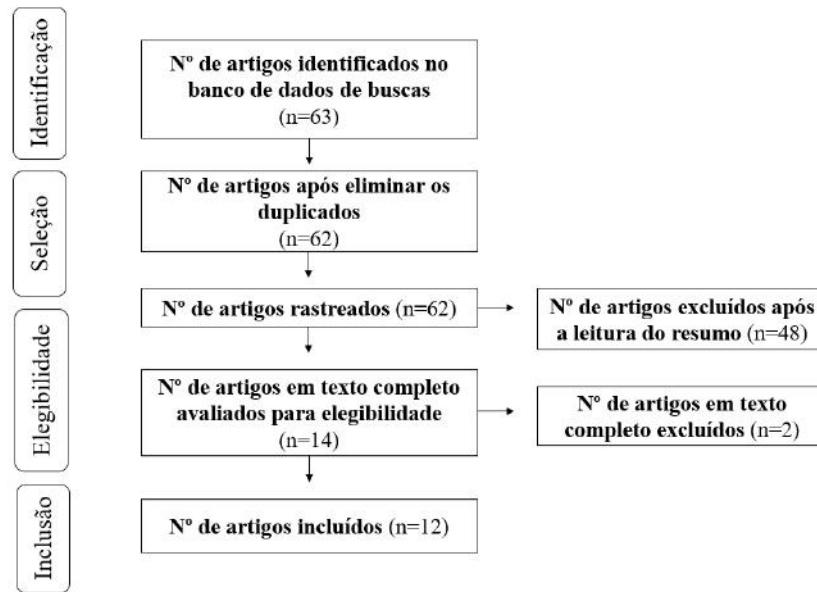
A coleta de dados ocorreu durante o mês de outubro e novembro de 2021 e a seleção dos artigos foi feita nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect e foram empregados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Dietary supplements AND Micronutrients AND Coronavirus infections” e seus correspondentes em português, considerando o recorte temporal de 2020 à 2021. No qual, a pesquisa foi efetivada com base no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), conforme demonstrado na Figura 1, que mostra o processo de exclusão dos artigos em cada etapa. A combinação resultou na amostra total de 63 artigos, em que 1 destes foi excluído por duplicação.

A segunda etapa de verificação seguiu em uma análise qualitativa a partir da leitura dos resumos, a fim de distinguir os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão, excluindo aqueles que não seguissem as especificações ou identificasse algum dos critérios de exclusão. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos de pesquisa completos, ensaios clínicos e estudos do tipo revisão sistemática com meta-análise, disponíveis nas bases de dados que abordam a influência da suplementação de micronutrientes em pacientes com COVID-19 e que tenham sido publicados entre janeiro de 2020 e agosto de 2021.

Os critérios de exclusão adotados foram: editoriais, revisões da literatura, cartas ao editor, resumos, opinião de especialistas, correspondências, resenhas, capítulos de livros, teses e dissertações, resultando na exclusão de 2 artigos do tipo revisão da literatura.

Diante disso, foram eliminados 4 artigos devido a não concordância com o objetivo proposto, resultando em 14 artigos selecionados para elegibilidade. A partir da leitura completa dos estudos, foram escolhidos estudos do tipo revisão sistemática com meta-análise como um dos critérios de inclusão, tendo em vista que esse tipo de revisão tem uma pesquisa mais criteriosa e reproduzível, trazendo resultados mais específicos sobre o tema. Em geral, denomina-se como revisão sistemática “a aplicação de estratégias científicas que permitem limitar o viés de seleção de artigos, avaliá-los com espírito crítico e sintetizar todos os estudos relevantes em um tópico específico”, de acordo com Perissé; Gomes e Nogueira (2001) citados por Botelho, Cunha e Macedo (2011).

Figura 1. Fluxograma do processo de escolha dos artigos para inserção no estudo através do PRISMA.



Fonte: Autoria própria.

Em caso de desacordo entre os revisores, foi chegado a um consenso para decidir a inclusão ou exclusão. Os dados foram inseridos em uma planilha do Microsoft Office Excel (2013)® com itens essenciais, como dados bibliográficos, título, objetivos, desenho do estudo e ano de publicação.

3. Resultados e Discussão

A amostra foi composta de estudos onde 16,6% (n=2) são de ensaio clínico, 16,6% (n=2) do tipo transversal, 16,6% (n= 2) caso-controle, 8,3% (n=1) de coorte e 41,6% (n=5) eram revisões sistemáticas com metanálise. A diversificação dos resultados foi característica quanto às vitaminas e minerais deficientes ou insuficientes associadas à provável suplementação proposta para pacientes com COVID-19. Os maiores achados foram em relação a vitamina D correspondendo a 7 estudos (58,3%), seguida de zinco com 5 estudos (41,6%), vitamina C (ácido ascórbico) com 4 estudos (33,3%), selênio com 4 estudos (33,3%), ferro e ferritina em 2 estudos (16,6%), cálcio com 2 estudos (16,6%), vitaminas A, E e B12 presentes em 2 estudos (16,6%).

O Quadro 1 apresenta a síntese dos artigos selecionados para a revisão, com informações acerca do ano de publicação, título, revista, objetivos e o tipo de estudo realizado.

Quadro 1. Síntese e descrição dos artigos selecionados.

AUTOR/ANO	TÍTULO	REVISTA	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDO
Liu et al. (2021)	Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis	International Journal of Infectious Diseases	Avaliar a associação entre o baixo status de vitamina D e COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise
Heller et al. (2021)	Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker	Redox Biology Journal	Testar a hipótese de que os pacientes com COVID-19 são caracterizados pela deficiência de Zinco e Selênio, fornecendo informações prognósticas, e reforçar o uso da suplementação nestes casos.	Transversal
Abioye, Bromage & Fawzi (2021)	Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis	BMJ Global Health	Buscar evidências sobre o impacto dos suplementos de micronutrientes na redução de ocorrência de Infecções Respiratórias Agudas - IRA e diminuição na duração dos sintomas entre adultos.	Revisão sistemática e meta-análise
Wang, Gwee & Pang (2021)	Micronutrients Deficiency, Supplementation and Novel Coronavirus Infections-A Systematic Review and Meta-Analysis	Nutrients	Avaliar as associações entre a suplementação ou deficiência de micronutrientes, com a nova incidência de coronavírus e gravidade da doença.	Revisão sistemática e meta-análise
Thomas et al. (2021)	Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial	JAMA Network Open	Examinar se altas doses de zinco e/ou altas doses de ácido ascórbico reduzem a gravidade ou a duração dos sintomas em comparação com o tratamento usual entre pacientes ambulatoriais com infecção por SARS-CoV-2.	Ensaio clínico
Bassatne et al. (2021)	The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis	Metabolism	Avaliar o impacto do status de vitamina D e da suplementação na mortalidade relacionada ao COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise
Petrelli et al. (2021)	Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies	The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	Avaliar a associação entre vitamina D e o risco, gravidade e mortalidade pela infecção por COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise
Sabico et al. (2021)	Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Nutrients	Determinar os efeitos da suplementação oral diária de vitamina D3 na recuperação dos sintomas e outros parâmetros clínicos entre pacientes com COVID-19 com status de vitamina D abaixo do ideal.	Ensaio clínico
Xing et al. (2021)	Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	Foi desenvolvido um método de espectrometria de massa em tandem de cromatografia líquida de ultra-alta performance (UPLC-MS / MS) para avaliar as concentrações plasmáticas de Vitamina C e recomendar a suplementação, se necessário.	Transversal
Elham et al. (2021)	Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19	Clinical Nutrition ESPEN	Investigar os níveis séricos de vitamina D, cálcio e zinco em pacientes com COVID-19.	Caso-controle
Majeed et al. (2021)	An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status	Nutrition	Avaliar os níveis séricos de selênio em pacientes com COVID-19 e indivíduos controle, para entender a correlação entre esses níveis e a infecção viral, e a recuperação.	Ensaio clínico
Molla et al. (2021)	Evaluation of nutritional status in pediatric patients diagnosed with COVID-19 infection	Clinical Nutrition ESPEN	Avaliar o estado nutricional sobre o risco de infecção e a gravidade da doença, e a contribuição da nutrição para o curso da infecção em pacientes pediátricos com diagnóstico de coronavírus que necessitaram de suporte nutricional adicional após a hospitalização.	Transversal

Fonte: Autoria própria.

Influência dos Micronutrientes

a) Vitamina D

Dentre os artigos analisados, a sua maioria aborda a importância da Vitamina D no decorso da infecção por COVID-19, especificamente sobre a sua suplementação nesses casos, ou ainda, os impactos da deficiência deste micronutriente. O estudo de Liu et al. (2021) avaliou a associação entre a baixa quantidade da vitamina D e a doença por coronavírus, a qual demonstrou resultados significativos, onde a deficiência ou insuficiência da vitamina foi associada a um risco aumentado de COVID-19 e que pacientes positivados tinham níveis mais baixos da vitamina quando comparado a pacientes negativados.

Semelhantemente, o estudo de Petrelli et al. (2021), demonstrou que valores reduzidos de vitamina D resultaram em maior risco de infecção, mortalidade e gravidade da infecção por COVID-19, sendo a suplementação considerada como medida preventiva e terapêutica. Tais estudos solidificam a importância da manutenção dos níveis adequados de vitamina D, e ainda, esses achados se tornam promissores para novas pesquisas tanto para o entendimento dos mecanismos desta infecção quanto para se tornar uma coadjuvante no seu tratamento, uma vez que a vitamina é amplamente reconhecida por seu efeito imunomodulador, além da interação com fatores virais e celulares, indução de autofagia e apoptose, efeitos epigenéticos e polimorfismos genéticos (Teymoori-Rad et al., 2019).

Embora a recomendação de ingestão diária (RDA) de vitamina D para adultos seja de 600mg/dia, e 800mg/dia para idosos >70 anos, os seus níveis no corpo podem vir não apenas de fontes dietéticas, mas também da síntese na pele por meio da exposição à luz solar, o que varia muito de pessoa para pessoa, onde pessoas acima de 71 anos exigem quantidades maiores devido às possíveis mudanças atreladas a essa fase da vida (IOM, 2011). Assim, a deficiência da vitamina D pode ser um problema comumente presente na vida das pessoas, devido aos poucos alimentos que possuem naturalmente ou são enriquecidos com vitamina D e a baixa exposição diária à luz solar, ou devido ao uso de filtros solares, ao qual vem associado com grandes problemas como: infecções respiratórias, doenças autoimunes, vários tipos de câncer, diabetes, doenças respiratórias, entre outras (Lichtenstein et al., 2019).

Consequentemente, os achados sobre vitamina D desta revisão, nos leva aos resultados obtidos sobre o Cálcio, outro micronutriente integrante do sistema imunológico e que juntos apresentam funções sinérgicas em vários estágios das defesas do hospedeiro, como a manutenção da integridade das barreiras biológicas e a funcionalidade das células que compõem o sistema inato e adaptativo, além de reduzirem o risco de progressão grave e o prognóstico dessa infecção viral (Elham et al., 2021).

Por tais motivos, muitas vezes é necessário recorrer a suplementação desse micronutriente para manter seus níveis dentro dos limites desejáveis e assegurar que as necessidades do organismo sejam atendidas. Sobre isso, o estudo de Bassatne et al. (2021) avaliou o impacto da suplementação na mortalidade por COVID-19 e verificou que a suplementação de calcifediol (forma inativa da vitamina D) pode ter um efeito protetor nas admissões à UTI, tal qual o estudo de Sabico et al. (2021) que procurou determinar os efeitos de da suplementação de calciferol (forma ativa da vitamina D) na recuperação dos sintomas entre pacientes com COVID-19 e concluiu que o uso de 5.000 UI por pelo menos 2 semanas reduz o tempo de manifestação de sintomas.

b) Zinco

Em alguns estudos, o zinco (Zn) é visto como um dos principais micronutrientes observados em pacientes com COVID-19. Ao passo que, suas funções no organismo são catalíticas, estruturais e regulatórias (Mayor-Ibarguren, Busca-Arenzana & Robles-Marhuenda, 2020), e sua deficiência interfere nas respostas imunes, reduzindo a fagocitose e quimiotaxia das células, levando ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF- α) na resposta imune inata; além de atrofia do timo e a consequente redução de células B imaturas e

anticorpos na resposta adaptativa (Gammoh & Rink, 2017).

A RDA de zinco para adultos é de 11 mg/dia e 8 mg/dia, para homens e mulheres, respectivamente (IOM, 2011). Mas, apesar de ser considerado o segundo metal residual mais abundante no organismo humano, posterior ao ferro, o zinco não possui reservas específicas, o que pode influenciar em sua depleção no organismo. No entanto, a deficiência grave é raramente vista, enquanto que a leve e moderada são comumente mais observadas (Mayor-Ibarguren et al., 2020).

A correlação entre esse micronutriente e o curso clínico da COVID-19 parece ser cada vez mais elucidada. Embora o estudo realizado por Molla et al. (2021) com a população pediátrica tenha observado a ausência da deficiência de zinco nesses pacientes, Heller et al. (2021) identificou que o status de zinco avaliado através do soro sanguíneo de pacientes adultos foi consideravelmente inferior ao limiar de deficiência naqueles não sobreviventes em comparação com os sobreviventes, com prevalência de 73,5%. Bem como Elham et al. (2021), que observou a deficiência de zinco em 52% dos pacientes por meio da dosagem no soro.

Embora a concentração insuficiente de zinco não tenha sido relacionada à mortalidade no estudo de Wang, Gwee e Pang (2021), os níveis foram notavelmente baixos nos casos da doença, possibilitando ainda, constatar a associação entre a deficiência e o maior tempo de internação, com permanência de 2,2 dias a mais que pacientes não deficientes e maiores possibilidades de hospitalização superior a seis dias.

Isto posto, de acordo com Heller et al. (2021), o declínio agudo nos parâmetros de zinco em resposta à infecção por SARS-CoV-2 ocorre devido a ação invasiva do vírus na via metabólica básica desse micronutriente. Segundo ele, como consequência da inflamação no organismo e o aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias, verifica-se uma redistribuição do zinco sérico para o meio intracelular dos hepatócitos e monócitos mediante a resposta positiva dos transportadores à inflamação, ocasionando uma redução significativa do status de zinco no soro (Heller et al., 2021).

Entretanto, apesar de incerto, os cátions Zn^{2+} têm sido relacionados ao mecanismo de atividade antiviral, devido a capacidade de inibir a síntese de RNA polimerase e consequente replicação viral do SARS-CoV em cultura de células (Velthuis et al., 2010). Nessa perspectiva, as concentrações desse mineral entre os limites de referência podem apontar chances de sobrevida dos pacientes, influenciando em uma análise da suplementação como medida profilática e aguda a partir de uma dosagem moderada a depender do paciente, e que não ultrapasse 200 mg/dia por longos períodos (Heller et al., 2021).

Logo, embora os dados sobre a suplementação de zinco sejam inconsistentes, ao passo que Thomas et al. (2021) não identificou uma redução considerável na duração dos sintomas com o uso da suplementação de zinco em comparação ao padrão de cuidado estabelecido para a COVID-19, a necessidade de avaliar essa medida a partir da análise de deficiências encontradas e a possibilidade de agravamento nestes casos é necessária e requer maior validade clínica.

c) Selênio

Dentre os demais micronutrientes importantes para o sistema imunológico, o selênio (Se) participa da resposta antioxidante à infecções virais, o qual cumpre papel essencial na expressão dos fatores protetores das espécies reativas de oxigênio (ERO) através da atuação da selenoproteína glutatona peroxidase (Santiago & Souza, 2020), que diante de um processo inflamatório tem sua biossíntese hepática reduzida e consequentemente o metabolismo de selênio, resultando em um provável déficit metabólico (Heller et al., 2021).

Estudos encontrados nesta pesquisa demonstram uma relação entre a possível deficiência de selênio e o curso clínico da COVID-19. No qual, Heller et al. (2021) que avaliou o status de zinco através do soro, também verificou a correlação entre selênio e seu transportador selenoproteína P como biomarcadores de chance de sobrevivência da doença. Os achados indicam uma deficiência combinada de zinco e selênio ou zinco e selenoproteína em 50% das amostras dos pacientes não sobreviventes, em comparação à média de 21,1% dos sobreviventes, demonstrando um declínio dos parâmetros em resposta à

infecção, assim como o zinco (Heller et al., 2021).

Majeed et al. (2021) verificaram as concentrações de selênio em indivíduos saudáveis e em pacientes com COVID-19, todos adultos, o que possibilitou observar que os níveis foram mais baixos nos pacientes (43,3%) em comparação ao grupo controle (20%), atribuindo níveis médios de $69,3 \pm 8,8$ ng/mL e $79,1 \pm 10,9$ ng/mL, respectivamente. Quanto à avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes de 8 a 18 anos, feita pelo estudo de Molla et al. (2021), a deficiência de selênio não foi identificada, onde os resultados desse micronutriente apresentaram níveis normais.

Contudo, a necessidade de avaliar essa deficiência também foi reafirmada por Wang et al. (2021), que identificaram que a diminuição da gravidade e do risco de mortalidade pela doença podem estar associadas a não deficiência de selênio. Bem como Im et al. (2020), que avaliou o estado nutricional de 50 pacientes hospitalizados por COVID-19, entre adolescentes e idosos, e identificou que a deficiência de selênio esteve presente em 42% dos indivíduos, corroborando com a maior parte dos estudos desta revisão e sugerindo que tal achado pode influenciar na redução das defesas imunológicas do organismo e a possível progressão para um curso clínico mais grave.

Desse modo, é possível observar que o nível ou status de selênio e seus biomarcadores no organismo indicam maiores chances de sobrevivência por COVID-19 e que o uso de uma suplementação rápida combinada entre selênio e outros micronutrientes como uma medida terapêutica adjuvante deve ser considerada (Heller et al., 2021).

d) Vitamina C (Ácido ascórbico)

A vitamina C tem um efeito na redução da duração dos sintomas de infecção respiratória aguda (IRA) (Abioye et al., 2021). Muitas infecções levam à ativação de fagócitos, que liberam agentes oxidantes denominados espécies reativas de oxigênio, que por sua vez estão envolvidos nos processos que levam à desativação de vírus (Segal, 2005). O ácido ascórbico, tem propriedades antioxidantes críticas, que limitam, assim, a inflamação e tem um papel essencial no reparo do tecido (Hemilä, 2003). Desta forma, a suplementação deste micronutriente em pacientes com SARS-CoV-2 pode ser uma abordagem promissora.

Verificou-se, a partir de alguns estudos incluídos nesta revisão, que pacientes com COVID-19 têm níveis séricos desta vitamina semelhante ao de pessoas com escorbuto (doença clássica da deficiência grave de vitamina C), que geralmente ocorre a uma concentração plasmática inferior a $11 \mu\text{mol} / \text{L}$ (IOM, 2011). Xing et al. (2021), ao avaliarem em seu estudo os níveis plasmáticos deste micronutriente em pacientes com coronavírus, identificaram concentrações iguais a $11 \mu\text{mol/L}$ ($2,00 \text{ mg} / \text{L}$), significativamente menores do que em voluntários saudáveis, o que pode ser indicativo de deficiência grave de vitamina C.

Hiedra et al. (2020) verificaram em um estudo com 17 pacientes, que a administração intravenosa (IV) de vitamina C pode diminuir os níveis de marcadores inflamatórios e ser útil no tratamento de pacientes com doença COVID-19 moderada a grave. Semelhantemente, Zhao et al. (2021), observaram que a vitamina C IV de alta dose usada em pacientes com coronavírus em estado grave teve efeitos benéficos na resposta inflamatória e aumento da função imunológica.

Em contrapartida, Thomas et al. (2021), identificaram em seu estudo que pacientes ambulatoriais com diagnóstico de SARS-CoV-2 que foram tratados com altas doses de ácido ascórbico ou uma combinação de gluconato de zinco e ácido ascórbico, não reduziram significativamente a duração dos sintomas associados ao vírus. No entanto, as doses da suplementação podem ter sido menores do que as quantidades necessárias para encurtar a duração dos sintomas. Nesse sentido, vê-se a necessidade de mais evidências científicas para fornecer melhor orientação sobre o uso deste micronutriente e sua respectiva atividade antioxidante para tratar episódios de coronavírus.

e) Ferro

O ferro desempenha um papel importante em muitos processos fisiológicos (Ganz, 2013). É um micronutriente

essencial para todas as células e, embora seu papel fundamental no transporte de oxigênio por meio da eritropoiese seja bem reconhecido, é igualmente crítico para a produção de energia e o funcionamento eficiente de todos os órgãos do corpo (Wessling-Resnick, 2010).

Foram poucos estudos encontrados nesta pesquisa que investigaram a relação do ferro e o curso clínico da COVID-19. No entanto, segundo Bellmann-Weiler et al. (2020), a anemia e as alterações da homeostase deste micronutriente são altamente prevalentes em pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2. Isso pode ser explicado pelo processo inflamatório que leva a alterações típicas da homeostase do ferro caracterizadas pelo aumento da aquisição e retenção de ferro nos macrófagos, juntamente com a redução da absorção intestinal, ocasionando em redução dos níveis de ferro circulante (Theurl et al., 2009).

Ademais, Bellmann-Weiler et al. (2020) ao analisarem as variáveis da homeostase do ferro em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, observaram que níveis elevados de ferritina foram associados a estadias mais longas no hospital, um risco aumentado de admissão na UTI e a necessidade de ventilação mecânica, no entanto, os níveis de ferro sérico parecem não estar associados à gravidade clínica. Logo, infere-se que, são necessários mais estudos para investigar o potencial terapêutico deste micronutriente e sua relação com o curso clínico da COVID-19.

f) Vitamina A, E e B12

O uso da suplementação de vitamina A, vitamina E e vitamina B12 foram encontrados em apenas dois estudos dentre os selecionados nesta pesquisa. Ao passo que, a deficiência desses micronutrientes foi relatada por Molla et al. (2021), em que a vitamina B12 esteve presente em 18% dos pacientes, vitamina A em 13% e vitamina E em 7%, representando percentuais menores com relação a deficiência de vitamina D nesse estudo.

A vitamina A possui função importante no sistema imunológico por desempenhar papel na regulação das respostas imunológicas celulares e processos humorais (Huang et al., 2018). Abioye et al. (2021) retratam que a suplementação de vitamina A na prevenção de infecções respiratórias agudas não teve impacto quando usada sobre o risco de pneumonia, enquanto que nas infecções de vias aéreas superiores a diminuição do risco foi de 23% a 9% a depender da dose administrada, 4,5 mg/dia ou 18 mg/dia respectivamente. Dessa forma, embora seu efeito não tenha sido elucidado na infecção por COVID-19, achados afirmam que sua ação por meio da resposta imune pode ser eficaz no tratamento de doenças virais do trato respiratório (Molla et al., 2021).

Já a vitamina E, que desempenha papel no aumento da função imunológica mediada por células T e da produção de anticorpos (Calder et al., 2020), parece exercer menor papel na redução de risco de infecções respiratórias agudas, tendo em vista os achados de Abioye et al. (2021). Estes que, mostram que a vitamina foi associada a diminuição de 17% do risco de resfriados, mas não exerceu influência quanto ao risco e duração de sintomas de outras infecções respiratórias, como a pneumonia (Abioye et al., 2021), bem como não houve dados referentes ao uso da suplementação para tratamento ou prevenção da COVID-19.

Também atuante no sistema imunológico, a vitamina B12, ou cobalamina, age como imunomodulador aumentando o número de células T e possui efeito nas células B, repercutindo nas respostas antivirais (Gombart et al., 2020). Contudo, não foram encontrados dados que descrevem o uso da vitamina como suplementação relacionada ao COVID-19, apenas quanto à sua deficiência em 18% dos pacientes acometidos pela doença avaliados no estudo de Molla et al. (2021).

4. Considerações Finais

Os micronutrientes podem trazer vários benefícios à saúde, níveis adequados de vitaminas e minerais sugerem menos suscetibilidade a qualquer processo de infecção, incluindo a COVID-19. O uso de suplementos com a combinação dos micronutrientes citados nesta revisão, associados à doença causada pelo coronavírus podem agir como um aliado no tratamento

e na terapia nutricional, podendo favorecer resultados benéficos na regulação do sistema imunológico e melhorando a redução dos danos relacionados a doença. Nesse viés, a falta destes, merece uma atenção maior em pessoas que já possuem a doença, pois podem agravar as condições de saúde.

É imprescindível que pesquisas mais aprofundadas sejam realizadas para melhor compreensão da influência da suplementação de micronutrientes na doença estudada. Sugere-se que sejam realizados estudos que avaliem de maneira mais detalhada sobre como a terapia nutricional pode proteger de maneira segura e eficaz contra as gravidades da COVID-19. Além disso, faz-se necessário a realização de pesquisas mais aprofundadas sobre como a suplementação combinada de micronutrientes pode favorecer na recuperação da pessoa acometida pela doença. Ademais, é imprescindível que mais evidências sejam estudadas sobre a medida terapêutica em pacientes com riscos nutricionais, com agravos de saúde ou hospitalizados, tendo em vista que estes indivíduos possuem maior suscetibilidade a déficits de vitaminas e minerais, como observado na maioria dos estudos selecionados nesta revisão. Tais pesquisas poderiam contribuir para práticas nutricionais mais seguras, com a finalidade de prevenir complicações nos pacientes infectados com o Coronavírus.

Referências

- Abioye, A. I., Bromage, S., & Fawzi, W. (2021). Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*, 6(1), e003176. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003176>
- Aslam, M. F., Majeed, S., Aslam, S. & Irfan, J. A. (2017). Vitamins: Key Role Players in Boosting Up Immune Response-A Mini Review. *Vitamins & Mineirals*, 6(1), 153-161. <https://doi.org/10.4172/2376-1318.1000153>
- Bellmann-Weiler, R., Lanser, L., Barket, R., Rangger, L., Schapfl, A., Schaber, M., Fritsche, G., Wöll, E., & Weiss, G. (2020). Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2429. <https://doi.org/10.3390/jcm9082429>
- Bassatne, A., Basbous, M., Chakhtoura, M., El Zein, O., Rahme, M., & El-Hajj Fuleihan, G. (2021). The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*, 119, 154753. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753>
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A. & Macedo, M. (2014). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11), ISSN: 1980-5756. <http://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>.
- Calder, P. C. (2013). Feeding the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 72(3), 299-309. <https://doi.org/10.1017/S0029665113001286>
- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020). Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, 12(4), 1181. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>
- Elham, A. S., Azam, K., Azam, J., Mostafa, L., Nasrin, B., & Marzieh, N. (2021). Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clinical Nutrition ESPEN*, 43, 276-282. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.040>
- Gammoh, N. Z. & Rink, L. (2017). Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, 9(6), 624. <https://doi.org/10.3390/nu9060624>
- Ganz T. (2013). Systemic iron homeostasis. *Physiological reviews*, 93(4), 1721–1741. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2013>
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 12(1), 236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- Haryanto, B., Suksmasari, T., Wintergerst, E., & Maggini, S. (2015). Multivitamin supplementation supports immune function and improves conditions triggered by reduced air quality. *Vitamins & Mineirals*, 4, 1-15. <http://dx.doi.org/10.4172/2376-1318.1000128>
- Heller, R. A., Sun, Q., Hackler, J., Seelig, J., Seibert, L., Cherkezov, A., ... & Schomburg, L. (2021). Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox biology*, 38, 101764. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>
- Hemilä H. (2003). Vitamin C, respiratory infections and the immune system. *Trends in immunology*, 24(11), 579-580. <https://doi.org/10.1016/j.it.2003.09.004>
- Hiedra, R., Lo, K. B., Elbashesheh, M., Gul, F., Wright, R. M., Albano, J., Azmaiparashvili, Z., & Patarroyo Aponte, G. (2020). The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(12), 1259-1261. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, Z., Liu, Y., Qi, G., Brand, D., & Zheng, S. G. (2018). Role of Vitamin A in the Immune System. *Journal of clinical medicine*, 7(9), 258. <https://doi.org/10.3390/jcm7090258>
- Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M. H., Kwon, H. Y., & Lee, J. S. (2020). Nutritional status of patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 390-393. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>

INSTITUTE OF MEDICINE - IOM. (2011). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: *The National Academies Press*.

Kalantar-Zadeh, K., & Moore, L.W. (2020). Impact of Nutrition and Diet on COVID-19 Infection and Implications for Kidney Health and Kidney Disease Control. *Journal of Renal Nutrition: the Official Journal of Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 30 (3), 179-181. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.03.006>

Liu, N., Sun, J., Wang, X., Zhang, T., Zhao, M., & Li, H. (2021). Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 104, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.077>

Lichtenstein, A., Ferreira-Júnior, M., Sales, M. M., Aguiar, F. B., Fonseca, L. A. M., Sumita, N. M., ... & do Hospital, R. D. L. C. (2013). Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(5), 495-506. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>

Maggini, S., Pierre, A. & Calder, P.C. (2018). Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*, 10(10), 1531. <https://doi.org/10.3390/nu10101531>

Majeed, M., Nagabhushanam, K., Gowda, S., & Mundkur, L. (2021). An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. *Nutrition*, 82, 111053. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111053>

Mayor-Ibarguren, A., Busca-Arenzana, C., & Robles-Marhuenda, Á. (2020). A Hypothesis for the Possible Role of Zinc in the Immunological Pathways Related to COVID-19 Infection. *Frontiers in immunology*, 11, 1736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01736>

Molla, G. K., Uzun, Ö. Ü., Koç, N., Yeşil, B. Ö., & Bayhan, G. İ. (2021). Evaluation of nutritional status in pediatric patients diagnosed with COVID-19 infection. *Clinical Nutrition ESPEN*, 44, 424-428. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.04.022>

Oz, H. S. (2017). Nutrients, infectious and inflammatory diseases. *Nutrients*, 9(10), 1085. <https://doi.org/10.3390/nu9101085>

Petrelli, F., Luciani, A., Perego, G., Dognini, G., Colombelli, P. L., & Ghidini, A. (2021). Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 211, 105883. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105883>

Sabico, S., Enani, M. A., Sheshah, E., Aljohani, N. J., Aldisi, D. A., Alotaibi, N. H., Alshingetti, N., Alomar, S. Y., Alnaami, A. M., Amer, O. E., Hussain, S. D., & Al-Daghri, N. M. (2021). Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 13(7), 2170. <https://doi.org/10.3390/nu13072170>

Santiago, M. B. & Souza, M. L. R. (2020). Uma revisão sobre a deficiência de selênio e a suscetibilidade às infecções virais com ênfase particular no novo coronavírus. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(5), 11509-11520. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-012>

Segal A. W. (2005). How neutrophils kill microbes. *Annual review of immunology*, 23, 197–223. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653>

Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature reviews Molecular cell biology*, 21(7), 363–383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>

Teymoori-Rad, M., Shokri, F., Salimi, V. & Marashi, S. M. (2019). The interplay between vitamin D and viral infections. *Reviews in medical virology*, 29(2), e2032. <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>

Theurl, I., Aigner, E., Theurl, M., Nairz, M., Seifert, M., Schroll, A., Sonnweber, T., Eberwein, L., Witcher, D. R., Murphy, A. T., Wroblewski, V. J., Wurz, E., Datz, C., & Weiss, G. (2009). Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*, 113(21), 5277–5286. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195651>

Thomas, S., Patel, D., Bittel, B., Wolski, K., Wang, Q., Kumar, A., ... & Desai, M. Y. (2021). Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA network open*, 4(2), e210369-e210369. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>

Velthuis, A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*, 6(11), e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>

Wang, M. X., Gwee, S. X. W., & Pang, J. (2021). Micronutrients deficiency, supplementation and novel coronavirus infections - a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(5), 1589. <https://doi.org/10.3390/nu13051589>

Wessling-Resnick M. (2010). Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annual review of nutrition*, 30, 105–122. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104804>

Wishart, K. (2017). Increased micronutrient requirements during physiologically demanding situations: review of current evidence. *Vitamins & Minerals*, 6(166), 2376-1318. <https://doi.org/10.4172/2376-1318.1000166>

Xing, Y., Zhao, B., Yin, L., Guo, M., Shi, H., Zhu, Z., Zhang, L., He, J., Ling, Y., Gao, M., Lu, H., Mao, E., & Zhang, L. (2021). Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 196, 113927. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113927>

Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology*, 92(5), 479–490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>

Zhao, B., Ling, Y., Li, J., Peng, Y., Huang, J., Wang, Y., Qu, H., Gao, Y., Li, Y., Hu, B., Lu, S., Lu, H., Zhang, W., & Mao, E. (2021). Beneficial aspects of high dose intravenous vitamin C on patients with COVID-19 pneumonia in severe condition: a retrospective case series study. *Annals of palliative medicine*, 10(2), 1599–1609. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1387>