

O papel da imunonutrição no combate à Covid-19: uma revisão integrativa

The role of immunonutrition in the fight against Covid-19: an integrative review

El papel de la inmunonutrición en la lucha contra el Covid-19: una revisión integradora

Recebido: 04/11/2022 | Revisado: 11/11/2022 | Aceitado: 11/11/2022 | Publicado: 18/11/2022

Dayvid Murilo de Souza Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7722-6521>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: dayvidmurillo@gmail.com

Ana Júlia da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3516-3294>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: anajuliadasilva78@gmail.com

Liejy Agnes dos Santos Raposo Landim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8214-2832>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: liejyagnes@gmail.com

Resumo

O objetivo desta presente revisão foi realizar uma busca acerca de evidências do papel da imunonutrição no enfrentamento de pacientes com covid-19. Trata-se de uma de revisão integrativa da literatura, as fontes de busca foram às bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online (Scielo)*, *National Library of Medicine (PubMed)*, e Google Acadêmico. Para a seleção da amostra foi estabelecido critérios de artigos originais indexados entres os anos de 2019 a 2022, a escolha deste período atendeu ao critério de temporalidade, em que foi considerado o recorte de três anos, por se tratar de uma doença viral recente, na língua inglesa e portuguesa. Nos estudos foram analisados a possível função dos nutrientes, glutamina, arginina, Ômega-3 e vitamina C e D na modulação do sistema imunológico. É válido ressaltar que estes nutrientes tem ligação direta com a resposta imune que nosso organismo libera contra infecções, portanto, a imunonutrição é um importante instrumento a ser utilizado contra a infecção viral do covid-19. Com base nos resultados dos artigos examinados, foi observado que estes nutrientes obtiveram efeito positivo na recuperação, redução das sintomatologias e da mortalidade de pacientes com a doença, isto devido ao fato dos imunonutrientes exercerem função na diminuição da inflamação causada por uma resposta exarcebada do corpo para combater o vírus, concomitante a isto, estes imunonutrientes fortaleceram o sistema imunológico modulando de forma equilibrada as respostas imunes liberadas pelo corpo. Dessa forma, a modulação do sistema imunológico através da nutrição tem ação proveitosa para a recuperação de pacientes com Covid-19.

Palavras-chave: Imunidade; Covid-19; Imunonutrição.

Abstract

The goal of this review was to carry out a search on the evidences of the role of immunonutrition in patients fighting covid-19. concerns an integrative literature review, as search sources were the databases: Scientific Eletronic Library Online (Scielo), National Library of Medicine (PubMed), Google Scholar. For the selection of the sample, original article criteria have been established indexed between the years 2019 to 2022, the choice of this period took into account the criterion of temporality, in which the cut-off of three years was considered, as it is a recent viral disease, in English and Portuguese. The studies analyzed the possible role of nutrients, glutamine, arginine, Omega-3 and vitamin C and D in the modulation of the immune system. It is worth to emphysize that these nutrients are directly linked to the immune response that our body releases against infections, therefore, immunonutrition is an important instrument to be used against the viral infection of covid-19. Based on the results of the articles examined, it was observed that these nutrients had a positive effect on recovery, reduction of symptoms and mortality of patients with the disease, this is due to the fact that immunonutrients play a role in reducing inflammation caused by an exacerbated response of the body to fight the virus, concomitantly with this, these immunonutrients strengthened the immune system by modulating in a balanced way the immune responses released by the body. In this way, the modulation of the immune system through nutrition has a beneficial action for the recovery of patients with Covid-19.

Keywords: Immunity; Covid-19; Immunonutrition.

Resumen

El objetivo de esta revisión fue llevar a cabo una búsqueda de pruebas del papel de la inmunonutrición para hacer frente a los pacientes con covid-19. Esta es una revisión integradora de la literatura, las fuentes de búsqueda

fueron a las bases de datos: Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) y Google Scholar. Para la selección de la muestra, se establecieron criterios para los artículos originales indexados entre los años 2019 y 2022, la elección de este período cumplió con el criterio de temporalidad, en el que se consideró el recorte de tres años, porque es una enfermedad viral reciente, en inglés y portugués. Los estudios analizaron la posible función de los nutrientes, la glutamina, la arginina, el Omega-3 y la vitamina C y D en la modulación del sistema inmunitario. Vale la pena señalar que estos nutrientes están directamente relacionados con la respuesta inmunitaria que nuestro cuerpo libera contra las infecciones, por lo tanto, la inmunonutrición es un instrumento importante para ser utilizado contra la infección viral por Covid-19. Sobre la base de los resultados de los artículos examinados, se observó que estos nutrientes tuvieron un efecto positivo en la recuperación, la reducción de los síntomas y la mortalidad de los pacientes con la enfermedad, debido al hecho de que los inmunonutrientes desempeñan una función en la reducción de la inflamación causada por una respuesta exacerbada del cuerpo para combatir el virus, concomitantemente con esto, estos inmunonutrientes fortalecieron el sistema inmunológico al modular de manera equilibrada las respuestas inmunitarias liberadas por el cuerpo. De esta forma, la modulación del sistema inmunológico a través de la nutrición tiene una acción beneficiosa para la recuperación de los pacientes con Covid-19.
Palabras clave: Inmunidad; Covid-19; Inmunonutrición.

1. Introdução

Em dezembro de 2019 surgiram diversos casos de pneumonia em uma cidade chamada Wuhan, na China. Após análises minuciosas foi descoberto que se tratava de um vírus que foi nomeado como síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), trata-se de outro vírus da família coronavírus que possui uma alta capacidade de infecção em humanos (Khan et al., 2020).

A doença Covid-19 inicia-se com manifestações mais comuns que consistem em sintomas gripais como, febre, tosse, fadiga, escarros, falta de ar, dores de garganta e dor de cabeça. Além disso, a infecção pode progredir e gerar complicações potenciais como pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, lesão hepática, lesão cardíaca, trombose, incluindo acidente vascular cerebral, doença renal, doença neurológica e sepse (Wiersinga et al., 2020).

Sua fisiopatologia ocorre quando o vírus invade o organismo e liga-se a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente no hospedeiro, essa afinidade é possível devido a glicoproteína estrutural do vírus chamada Spike (S). Após a aderência da glicoproteína S ao receptor ECA2 o vírus inicia o seu processo reprodutivo no sistema humano (Almeida et al., 2020).

Durante a infecção por Covid-19 o sistema imunológico busca combater a infecção causada pelo vírus, entretanto, uma resposta exacerbada chamada “tempestade de citocinas” é iniciada, através de espécies reativas de oxigênio, eicosanoides inflamatórios, quimiocinas e citocinas inflamatórias como, TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Calder, 2020).

A imunonutrição segundo Zapatera et al., (2015) é definida como uma ciência que busca evidenciar a relação da nutrição com a imunidade, infecções, inflamações e danos teciduais. Partindo deste pressuposto, a imunonutrição configura-se como uma importante ferramenta de manejo contra o combate a infecção.

Seguindo esta linha, sabe-se que uma ingestão adequada de nutrientes apresenta uma influência direta contra infecções virais, tendo em vista que a imunidade saudável requer a contribuição sinérgica de diversos nutrientes, e um único nutriente em deficiência pode comprometer toda a função imunológica. É notório que uma alimentação equilibrada fornece um aporte de nutrientes chave, em especial as vitaminas C e E, oligoelementos como o zinco e selênio e imunonutrientes como o Omega-3 que interagem diretamente na resposta imunológica tornando-a adequada (Gasmi et al., 2020).

Portanto, visando o combate contra a infecção viral do Covid-19 sugere-se que a imunonutrição promovida por estes nutrientes através de uma alimentação saudável e equilibrada configuram-se em pontos positivos, e que podem determinar a gravidade e a recuperação de pacientes acometidos com esta doença. Nesse sentido, o objetivo geral deste artigo é identificar os benefícios da ingestão dos imunonutrientes arginina, glutamina, Ômega-3, vitamina C e vitamina D, para uma resposta imunológica adequada.

2. Metodologia

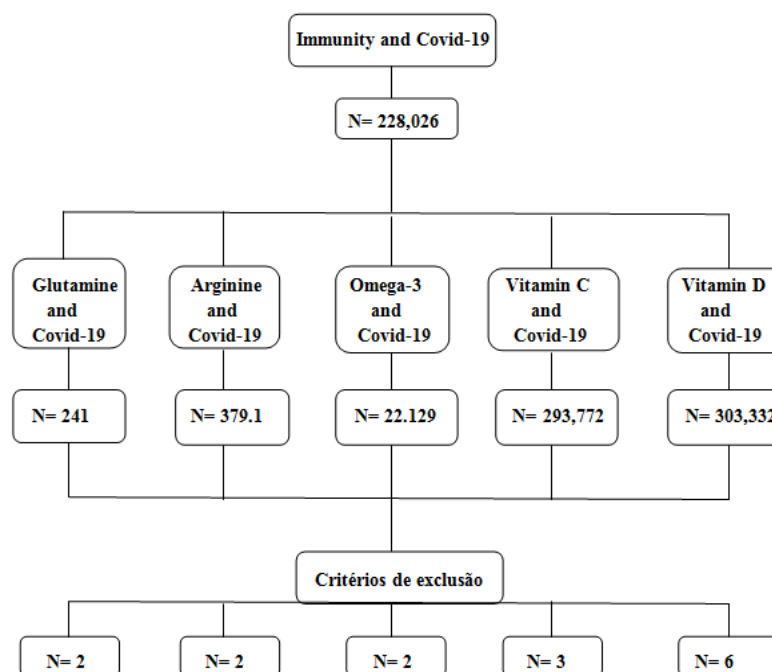
O presente estudo trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e exploratória com abordagem teórica, visto que essa metodologia possibilita a avaliação e síntese de evidências científicas, com informações da literatura teórica e empírica, proporcionando uma visão ampliada acerca do objeto de estudo escolhido (Souza, et al., 2010).

A busca de dados foi efetuada em quatro bases de dados eletrônicas, *Scidentific Eletrônica Library Online (SCIELO)*, *National Library of Medicine (PUBMED)* e Google Acadêmico. Para a obtenção dos dados foram empregues os descritores: “Immunity and covid-19”, “Omega-3 and covid-19”, “vitamin C and covid-19”, “vitamin D and covid-19”, “glutamine and covid-19” e “arginine and covid-19”.

Para seleção da amostra, foram designados os seguintes critérios de inclusão: estar em concordância com o objetivo do estudo; está indexado nas bases de dados selecionados, nos idiomas inglês e português e publicados entre os anos 2019 a 2022. A escolha nesse período atendeu ao critério de temporalidade em que a doença surgiu, em que foi totalizado o recorte de três anos, por se tratar de publicações mais atuais. Os critérios de exclusão foram estudos que não se correlacionavam com a linha de pesquisa e que os quais não se tratavam de estudos clínicos.

Após a utilização dos critérios de exclusão, 15 artigos foram selecionados na base de dados *National Library of Medicine (PUBMED)* no idioma inglês, constatou-se que as publicações se concentraram entre os anos de 2020 e 2022, cujos objetivos buscaram descrever a relação entre a suplementação de nutrientes específicos (glutamina, arginina, ômega 3, vitamina C e vitamina D) com a melhora do quadro clínico de pacientes com covid-19. O fluxograma da Figura 1 demonstra de forma detalhada as etapas do processo de seleção dos artigos.

Figura 1 - Fluxograma para o levantamento de dados para a seguinte revisão integrativa.



Fonte: Dado da Pesquisa (2022).

3. Resultados e Discussão

Nutrientes e sua relação com o sistema imunológico e o Covid-19.

Segundo oliveira et al. (2021) e Silva et al. (2022) em seus estudos analisaram e demonstraram que uma alimentação completa contendo todos os nutrientes imprescindíveis para o bom funcionamento do metabolismo humano e sistema imunitário são favoráveis para uma menor suscetibilidade contra as infecções virais, incluindo o covid-19.

- **Glutamina**

A glutamina é um nutriente de suma importância para o sistema imunológico, trata-se de um substrato para células imunes como os linfócitos, macrófagos e neutrófilos. Além disso, este nutriente atua na inibição do fator nuclear kappa-beta (NF-KB), possibilitando uma menor produção de citocinas pró-inflamatórias diminuindo, portanto, a inflamação exacerbada (Weber et al., 2020).

- **Arginina**

A arginina é um aminoácido que em condições de estresse metabólico é condicionalmente essencial. Sua função inclui a secreção de hormônios anabólicos, auxilia as células imunes, principalmente o linfócito T e contribui para a melhora da cicatrização tecidual. Sabe-se que sua deficiência provoca anormalidades nos receptores das células T, proporcionando uma maior chance de infecção e na dificuldade de cicatrização (Bansal & Ochoa, 2003).

- **Ômega-3**

O Ômega-3 consiste em um ácido graxo de importantes funções no organismo humano. Sabe-se que este nutriente apresenta excelentes capacidades inflamatórias que se manifestam através de mecanismos como, remoção do ácido araquidônico que viabiliza uma menor produção de substância pró-inflamatória, reduz a adesão plaquetária e leucocitária no endotélio, reduz as lesões oxidativas e melhora a síntese de substâncias anti-inflamatórias (Glatzle et al., 2007).

- **Vitamina C**

A vitamina C, também chamada de ácido ascórbico é um nutriente que têm alta capacidade de ação na imunidade. Devido sua função antioxidante, ataca os radicais livres presentes no organismo, e como consequência melhora os níveis de inflamação presentes no corpo, diminuindo a produção substancial de citocinas pró-inflamatórias e promovendo a imunorregulação (Zhang et al., 2020).

- **Vitamina D**

A vitamina D, também denominada calciferol, desempenha um papel essencial na modulação do sistema imunológico. Este nutriente apresenta receptores em algumas células imunológicas, dentre as quais são as dendríticas, os monócitos, macrófagos e linfócitos B e T, além disso, mantém a integridade da barreira imunológica e sua deficiência está associada à desregulação da inflamação e do sistema imune (Galmés et al., 2020).

Segundo Calder (2020) o vírus do Covid-19 desencadeia uma resposta descontrolada do sistema imunitário promovendo a inflamação dos tecidos, em virtude de citocinas inflamatórias. Com base nos resultados dos artigos supracitados a respeito do papel de cada nutriente no mecanismo do sistema imunológico, conclui-se que todos influenciam de forma positiva na diminuição de citocinas pró-inflamatórias, portanto, são excelentes imunonutrientes para o manejo da infecção.

Logo, a junção destes nutrientes pode favorecer uma melhora do quadro clínico de pacientes com Covid-19. A Tabela 1 descreve os efeitos do nutriente no tratamento da Covid-19.

Tabela 1 - Distribuição dos artigos de acordo com nutriente, título, objetivos, tipos de estudo, resultados e autor/ano.

Nutriente	Título	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados	Autor/ano
Glutamina	The effect of glutamine supplementation on serum levels of some inflammatory factors, oxidative stress, and appetite in COVID-19 patients: a case-control study	Avaliar e comparar os níveis séricos de alguns fatores inflamatórios, estresse oxidativo e apetite em pacientes com Covid-19 com infecções respiratórias que recebem tratamento com glutamina.	Caso-controle	Diminuição do nível sérico de interleucina- β , nível de fator tumoral de necrose alfa, nível sérico de hs-CRP e aumento do apetite de pacientes com Covid-19.	Mohajeriet al., 2021
Glutamina	Effect of oral L-Glutamine supplementation on Covid-19 treatment	Investigar o efeito da suplementação oral de L-Glutamina no tempo de internação, necessidade de unidade de terapia intensiva e mortalidade em pacientes com Covid-19, acima de 50 anos de idade internados com comprometimento do trato respiratório inferior.	Retrospectivo, não controlado, não cego e transversal	O tempo de internação foi menor e a necessidade de cuidados intensivos foi menor do que aqueles que não usaram L-Glutamina.	Cengizet al., 2020
Arginina	Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis	Testar a hipótese de que, em comparação ao placebo, a adição de L-arginina oral à terapia padrão hospitalar é um tratamento eficaz para pacientes hospitalizados por Covid-19.	Duplo-cego, randomizado e controlado	Reduziu significativamente a necessidade de suporte respiratório e o tempo de hospitalização.	Fioentino et al., 2021
Arginina	Clinical Study on the Efficacy and Safety of Arginine Administered Orally in Association with Other Active Ingredients for the Prevention and Treatment of Sarcopenia in Patients with COVID-19-Related Pneumonia, Hospitalized in a Sub-Intensive Care Unit	Avaliar o benefício e a eficácia da arginina na prevenção e tratamento da sarcopenia em pacientes com Covid-19 em comparação com um grupo com tratamento padrão sem suplementação de arginina.	Clínico retrospectivo randomizado	Redução de 58,40% no tempo de ventilação não invasiva e, consequentemente, menor tempo de permanência na unidade de terapia semi-intensiva e melhores parâmetros de mortalidade	Bologna &Pone, 2022
Ômega-3	The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial	Examinar o efeito da suplementação de n3-PUFA em marcadores inflamatórios e bioquímicos em pacientes críticos com Covid-19.	Ensaio clínico randomizado	A suplementação de ômega-3 melhorou os níveis de vários parâmetros da função respiratória e renal em pacientes críticos com Covid-19.	Doaei et al., 2021
Ômega-3	Circulating polyunsaturated fatty acids and COVID-19: a prospective cohort study and Mendelian randomization analysis	Investigar as associações observacionais e causais de PUFAs circulantes com a suscetibilidade e gravidade do Covid-19.	Coorte prospectivo e análise de randomização mendeliana	PUFAs ômega-3 e DHA foram associados a menor suscetibilidade da doença.	Sun et al., 2022
Vitamina C	The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study	Determinar a eficácia e segurança de altas doses de vitamina C na doença de Coronavírus 2019.	Coorte retrospectivo	As altas doses de vitamina C reduziram a mortalidade e melhoraram o status de suporte de oxigênio em pacientes com doença de Coronavírus 2019.	Gao et al., 2021
Vitamina C	The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial	Investigar o efeito da suplementação de vitamina C nos parâmetros patológicos e na duração da sobrevida de pacientes críticos com Covid-19.	Clínico randomizado	Maior duração média de sobrevida em comparação com o grupo controle.	Majidi et al., 2021
Vitamina C	Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial	Avaliar a eficácia da adição de altas doses de vitamina C intravenosa (HDIVC) aos regimes para pacientes com doença grave de Covid-19.	Clínico randomizado aberto	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.	Siahkaiet al.,2021
Vitamina D	Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients	Correlacionar as concentrações séricas de 25OH-Vitamina D com parâmetros clínicos de envolvimento pulmonar em pacientes idosos hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2	Transversal retrospectivo	A vitamina D foi encontrada significativamente menor em pacientes com Covid-19 com envolvimento pulmonar mais grave do que naqueles com envolvimento leve.	Sulliet al., 2021

Vitamina D	Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study	Comparar a administração ou não de calcifediol oral sobre o risco de mortalidade de pacientes internados por Covid-19.	Coorte	O tratamento com calcifediol foi significativamente associado à menor mortalidade hospitalar.	Alcalá-Díaz et al., 2021
Vitamina D	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	Determinar os efeitos da suplementação oral diária de vitamina D3 de 5.000 UI versus 1.000 UI na recuperação de sintomas e outros parâmetros clínicos entre pacientes com Covid-19 leve a moderado com status de vitamina D abaixo do ideal	Clínico randomizado	A suplementação de vitamina D3 foi superior a 1.000 UI na resolução de tosse e perda sensorial gustativa entre pacientes com Covid-19.	Sabico et al., 2021
Vitamina D	High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study.	Determinar se a mortalidade por Covid-19 foi afetada pelos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, status de vitamina D ou terapia com colecalciferol e elucidar quaisquer outros preditores de mortalidade por Covid-19.	Observacional multicêntrico transversal	O tratamento com terapia de reforço com colecalciferol parece estar associado a um risco reduzido de mortalidade em pacientes internados agudos com Covid-19.	Ling et al., 2020
Vitamina D	Is There a Crucial Link Between Vitamin D Status and Inflammatory Response in Patients With COVID-19?	Analisar a relação entre o status da vitamina D e um painel bioquímico de marcadores inflamatórios em uma coorte de pacientes com Covid-19.	Retrospectivo observacional	Uma correlação inversa significativa foi encontrada entre 25OHD e marcadores inflamatórios.	Saponaro et al., 2022
Vitamina D	Positive Effects of Vitamin D Supplementation in Patients Hospitalized for COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Investigar o efeito da suplementação de vitamina D no tempo de internação e melhora clínica em pacientes com deficiência de vitamina D hospitalizados com Covid-19.	Randomizado, duplo-cego e controlado.	O tempo de permanência hospitalar diminuiu significativamente no grupo vitamina D em comparação com o grupo placebo	Niet et al., 2022

Fonte: Dado da Pesquisa (2022).

Na análise de Mohajeri et al., (2021) a suplementação de glutamina para pacientes com Covid-19 demonstrou significativa redução nos níveis séricos de alguns fatores inflamatórios (interleucina β -1, fator de necrose tumoral- α e hs-CRP), redução do estresse oxidativo, e além disso, o estudo constatou aumento considerável no apetite durante os 5 dias de suplementação. Corroborando com o estudo anterior, os resultados de Cengiz et al., (2020) mostram que o uso de L-Glutamina no período inicial da infecção por Covid-19 estimula positivamente o sistema imunológico inibindo as respostas inflamatórias, o que resulta na diminuição do tempo de internação hospitalar, menor necessidade de cuidados intensivos e mortalidade em pacientes com Covid-19, comparado com aqueles que não usaram a L-Glutamina. Portanto, a suplementação de glutamina pode ser eficaz para pacientes com Covid-19, diminuindo as complicações dessa doença, favorecendo mais rapidamente seu estado de saúde e menor tempo de internação.

Segundo Fiorentino et al., (2021) o endotélio é um alvo primário do SARS-CoV-2. Associando a L-arginina a melhora da disfunção endotelial, este estudo avalia os efeitos da L-arginina na Covid-19. Diante disso, a administração de L-arginina em pacientes hospitalizados por Covid-19 grave juntamente com o tratamento padrão em comparação ao tratamento padrão sozinho, reduziu de forma significativa a necessidade de suporte respiratório e o tempo de hospitalização após o início do tratamento. Confirmando os resultados de Fiorentino et al., (2021), Bologna e Pone (2022) demonstraram a eficácia da arginina na prevenção e tratamento da sarcopenia em pacientes com Covid-19, resultando em melhores prognósticos para esses pacientes, onde os dados constataram melhora no desempenho muscular e respiratório através da redução significativa da necessidade de suporte respiratório, tempo de permanência em unidade de terapia sub-intensiva e melhores parâmetros de mortalidade. Vale salientar que a suplementação de arginina utilizada foi associada à creatina, L-carnitina, ácido aspártico, magnésio, selênio e vitaminas C e E, e pode influenciar positivamente nos resultados descritos acima.

Doaei et al., (2021) sugerem a suplementação de ômega-3 para melhoria dos marcadores bioquímicos e inflamatórios em pacientes críticos com Covid-19, visando seus efeitos benéficos em pacientes com infecções virais. Dito isto, os resultados do estudo manifestaram melhora significativa no PH arterial, HCO_3 e Be e níveis mais baixos de BUN, Cr e K, indicadores

positivos para acidose e função renal, podendo gerar efeitos promissores no quadro clínico de portadores de Covid-19, quanto a diminuição das complicações decorrente da Covid-19.

Nos resultados de Sun et al., (2022) observaram a relação entre os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs totais, PUFAs ômega-3, PUFAs ômega-6, ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido linoleico (LA)), onde foram associados a um menor risco de Covid-19 grave, e de forma mais específica, o PUFAs ômega-3 e DHA também foram associados a um menor risco de testar positivo para Covid-19, ou seja, menor suscetibilidade a Covid-19. Ressaltando a importância da suplementação das PUFAs, DHA e LA na prevenção da Covid-19 e gravidade da doença.

Em uma nova perspectiva, Gao et al., (2021) demonstrou que altas doses de vitamina C intravenosa apresentou resultados positivos no quadro clínico de pacientes com Covid-19. Podendo reduzir risco de mortalidade e melhorar o status de suporte de oxigênio. Seguindo essa perspectiva, Majidi et al., (2021) evidenciaram que a suplementação de 500 mg de vitamina C diária pode aumentar a duração média de sobrevivência dos pacientes com Covid-19. Já os resultados de Siahkali et al., (2021) não constataram evidências estatisticamente relevantes no grupo que foi tratado com altas doses de vitamina C intravenosa além do tratamento principal, não apresentando diferença significativa com relação ao tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e mortalidade entre os dois grupos. Portanto, a vitamina C administrada de forma intravenosa em altas doses para pacientes infectados por Covid-19 apresenta resultados promissores quanto a melhora respiratória, contudo, mais estudos são necessários, pois ainda há controvérsias quanto a essa ação da Vitamina C na Covid-19.

Sulli et al., (2021) defendem que a vitamina D em pacientes infectados por SARS-CoV-2 é deficiente. Os resultados mostram níveis séricos de vitamina D significativamente baixos em pacientes com o vírus. Também foi observada uma correlação negativa com a gravidade da doença, onde a vitamina D foi encontrada significativamente mais baixa em pacientes com Covid-19 com envolvimento pulmonar intersticial grave do que naqueles com envolvimento leve. Além disso, foram descritos menores níveis séricos de vitamina D nos pacientes que vieram a óbito, comparados com os que sobreviveram, confirmando relação direta entre a deficiência de vitamina D e risco de morte por Covid-19.

Os demais estudos seguindo o contexto da suplementação de vitamina D em pacientes portadores de Covid-19 corroboram com a análise anterior. Alcalá-Díaz et al., (2021) e Ling et al., (2020) encontraram resultados semelhantes, onde demonstraram um menor risco de mortalidade em pacientes que receberam tratamento com calcifediol/colecalciferol e Sabico et al., (2021) sugerem que a suplementação diária de vitamina D3 de 5000 UI por duas semanas apresenta potencial para melhora significativa nos sintomas de tosse e perda sensorial gustativa, principalmente em pacientes com níveis abaixo do ideal.

O estudo de Saponaro et al., (2022) apresenta resultados que comprovam os efeitos da vitamina D na diminuição da inflamação provocada pela covid-19. Os autores encontraram uma relação inversa entre os níveis de 25OHD e marcadores inflamatórios. A hipovitaminose D foi associada a IL-6 significativamente maior em 65% dos pacientes, sendo prevalente em pacientes graves. Observaram ainda que os níveis de 25OHD foram mais baixos em pacientes não sobreviventes. Por fim, sugerem que taxas reduzidas da vitamina D pode ser um marcador de mau prognóstico, e possíveis benefícios através da suplementação tanto para redução da mortalidade com nas complicações respiratória e sintomas com tosse e perda sensorial gustativa.

Na análise de Niet et al., (2022) a suplementação de colecalciferol, revalidando os demais estudos, demonstrou resultados significativamente positivos no tempo de internação hospitalar, melhora do estado clínico e redução da utilização do oxigênio suplementar. Resultados obtidos a partir da dosagem de 25.000 UI de Vitamina D durante quatro dias, seguido de 25.000 UI por semana durante o período de hospitalização, de forma concomitante ao tratamento padrão medicamentoso. Com isso, foi possível elevar rapidamente o nível de calcifediol, melhorando o estado clínico dos pacientes acometidos pela Covid-19.

Nos estudos analisados a suplementação de glutamina, arginina, ômega 3, vitamina C e vitamina D demonstrou efeitos positivos significativos na recuperação, redução dos sintomas e de mortalidade em pacientes com Covid-19 através do potencial efeitos desses imunonutrientes na diminuição da inflamação e fortalecimento do sistema imunológico. Apenas um estudo sobre vitamina C não apresentou resultados significativos, enquanto os demais apresentaram, evidenciando a necessidade de mais pesquisas sobre essa temática que comprovem a real eficiência desses compostos no tratamento de pacientes portadores de SARS-CoV-2.

4. Conclusão

Com base nos estudos analisados, pode-se concluir que a suplementação de glutamina, arginina, ômega 3, vitamina D e vitamina C possui potencial para auxiliar de forma direta no tratamento da Covid-19, por serem capazes de melhorar o estado nutricional dos pacientes, bem como diminuir a taxa de desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), o risco de mortalidade e gerar um prognóstico positivo, assim como a deficiência desses nutrientes pode estar relacionada com a gravidade da doença e até maior mortalidade.

As análises revelam diversos benefícios associados a suplementação dos nutrientes descritos em terapias para tratamento da Covid-19, dentre os quais, diminuição nos níveis séricos de interleucinas, no tempo de internação hospitalar, da necessidade de suporte respiratório, menor risco de Covid-19 grave e de suscetibilidade da doença, menor tempo de permanência na unidade de terapia semi-intensiva e intensiva, aumento do apetite, resolução de tosse e perda sensorial gustativa, melhora nos níveis de vários parâmetros da função respiratória e renal e uma correlação inversa significativa entre os marcadores inflamatórios.

Contudo, apesar dos resultados significativamente positivos encontrados quanto a suplementação de imunonutrientes no tratamento da covid-19, são necessárias mais pesquisas, visto que os artigos não apresentam consenso entre as dosagens utilizadas, sendo essa última, uma proposta para novas pesquisas. Portanto, sugere-se o desenvolvimento de mais estudos abordando a presente temática, no intuito de contribuir para a produção científica sobre o tema, bem como para estudiosos e profissionais da área.

Referências

- Alcala-Diaz, J. F., Limia-Perez, L., Gomez-Huelgas, R., Martin-Escalante, M. D., Cortes-Rodriguez, B., Zambrana-Garcia, J. L., Entrenas-Castillo, M., Perez-Caballero, A. I., López-Carmona, M. D., Garcia-Alegria, J., Lozano Rodríguez-Mancheño, A., Arenas-de Larriva, M. del S., Pérez-Belmonte, L. M., Jungreis, I., Bouillon, R., Quesada-Gomez, J. M., & Lopez-Miranda, J. (2021). Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients*, 13(6), 1760. <https://doi.org/10.3390/nu13061760>
- Bansal, V., & Ochoa, J. B. (2003). Arginine availability, arginase, and the immune response. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 6(2), 223–228. <https://doi.org/10.1097/00075197-200303000-00012>
- Bologna, C., & Pone, E. (2022). Clinical Study on the Efficacy and Safety of Arginine Administered Orally in Association with Other Active Ingredients for the Prevention and Treatment of Sarcopenia in Patients with COVID-19-Related Pneumonia, Hospitalized in a Sub-Intensive Care Unit. *Healthcare*, 10(1), 162. <https://doi.org/10.3390/healthcare10010162>
- Calder, P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ nutrition, prevention & health*, 3(1), 74–92. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>
- Cengiz, M., Borku Uysal, B., Ikitimur, H., Ozcan, E., Islamoğlu, M. S., Aktepe, E., Yavuzer, H., & Yavuzer, S. (2020). Effect of oral L-Glutamine supplementation on Covid-19 treatment. *Clinical Nutrition Experimental*, 33, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.cynlex.2020.07.003>
- De Niet, S., Trémège, M., Coffiner, M., Rousseau, A.-F., Calmes, D., Frix, A.-N., Gester, F., Delvaux, M., Dive, A.-F., Guglielmi, E., Henket, M., Staderoli, A., Maesen, D., Louis, R., Guiot, J., & Cavalier, E. (2022). Positive Effects of Vitamin D Supplementation in Patients Hospitalized for COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 14(15), 3048. <https://doi.org/10.3390/nu14153048>
- Doaei, S., Gholami, S., Rastgoo, S., Gholamalizadeh, M., Bourbour, F., Bagheri, S. E., Samipoor, F., Akbari, M. E., Shadnoush, M., Ghorat, F., Mosavi Jarrahi, S. A., Ashouri Mirsadeghi, N., Hajipour, A., Joola, P., Moslem, A., & Goodarzi, M. O. (2021). The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Journal of Translational Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02795-5>

- Fiorentino, G., Coppola, A., Izzo, R., Annunziata, A., Bernardo, M., Lombardi, A., Trimarco, V., Santulli, G., & Trimarco, B. (2021). Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EClinicalMedicine*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101125>
- Gao, D., Xu, M., Wang, G., Lv, J., Ma, X., Guo, Y., Zhang, D., Yang, H., Jiang, W., Deng, F., Xia, G., Lu, Z., Lv, L., & Gong, S. (2021). The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging*, 13(5), 7020–7034. <https://doi.org/10.18632/aging.202557>
- Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2020). Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/nu12092738>
- JamaliMoghadamSiahkali, S., Zarezade, B., Koolaji, S., SeyedAlinaghi, S., Zendehehdel, A., Tabarestani, M., Sekhavati Moghadam, E., Abbasian, L., Dehghan Manshadi, S. A., Salehi, M., Hasannezhad, M., Ghaderkhani, S., Meidani, M., Salahshour, F., Jafari, F., Manafi, N., & Ghiasvand, F. (2021). Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *European Journal of Medical Research*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00490-1>
- Ling, S. F., Broad, E., Murphy, R., Pappachan, J. M., Pardesi-Newton, S., Kong, M.-F., & Jude, E. B. (2020). High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/nu12123799>
- Majidi, N., Rabbani, F., Gholami, S., Gholamalizadeh, M., BourBour, F., Rastgoo, S., Hajipour, A., Shadnoosh, M., Akbari, M. E., Bahar, B., Ashoori, N., Alizadeh, A., Samipoor, F., Moslem, A., Doaei, S., & Suzuki, K. (2021). The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717816>
- Mohajeri, M., Horriatkah, E., & Mohajery, R. (2021). Correction to: The effect of glutamine supplementation on serum levels of some inflammatory factors, oxidative stress, and appetite in COVID-19 patients: a case–control study. *Inflammopharmacology*, 30(1), 353–353. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00898-5>
- O. de Almeida, J., T. de Oliveira, V. R., Lucas dos S. Avelar, J., Simões Moita, B., & Moreira Lima, L. (2020). COVID-19: Physiopathology and Targets for Therapeutic Intervention. *Revista Virtual de Química*. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200115>
- Oliveira, D. H. de S., Silva, M. I. de O., Fonseca, R. G., & Ferreira, J. C. de S. (2021). A importância de uma alimentação saudável como forma de aumento da imunidade através das vitaminas e minerais. *Research, Society and Development*, 10(12), e103101220305–e103101220305. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20305>
- Pimentel, R. F. W., Mercês, M. C. das, Silva, D. A. R. da, Souza, M. C. de, Cerqueira, M. M. B. F., Figueiredo, P. C. M., Santana, A. I. C., Silva, D. de S. e, Fernandes, S. L., Maduro, I. P. de N. N., Soriano, E. de A., & Sousa, A. R. de. (2020). The role of oral supplementation with immunonutrients in the inflammatory response in patients with COVID-19. *Research, Society and Development*, 9(9), e126997115. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>
- Rocha, I. H. S. & Landim, L. A. dos S. R. (2021). Evidências científicas sobre a suplementação de vitamina D em pacientes acometidos por COVID-19: uma revisão bibliográfica integrativa. *Research, Society and Development*, 10(14), e485101422188. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22188>
- Saponaro, F., Franzini, M., Okoye, C., Antognoli, R., Campi, B., Scalese, M., Neri, T., Carrozzi, L., Monzani, F., Zucchi, R., Celi, A., Paolicchi, A., & Saba, A. (2021). Is There a Crucial Link Between Vitamin D Status and Inflammatory Response in Patients With COVID-19? *Frontiers in Immunology*, 12, 745713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.745713>
- Silva, L. M. B. da, Oliveira, M. G. C. de, Nunes, A. C. da F., Silva, R. M. da, Felinto, R. da S., Soares, B. K. P., Araújo, F. D. de, Soares, A. de A., Lira, J. M. de, Silva, J. A., & Clemente, H. A. (2022). Influência da suplementação de micronutrientes em pacientes com COVID-19. *Research, Society and Development*, 11(4), e42811427601. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i4.27601>
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8, 102-106.
- Sun, Y., Chatterjee, R., Ronanki, A., & Ye, K. (2022). Circulating polyunsaturated fatty acids and COVID-19: a prospective cohort study and Mendelian randomization analysis. <https://doi.org/10.1101/2022.02.06.22270562>
- Sulli, A., Gotelli, E., Casabella, A., Paolino, S., Pizzorni, C., Alessandri, E., Grosso, M., Ferone, D., Smith, V., & Cutolo, M. (2021). Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*, 13(3), 717. <https://doi.org/10.3390/nu13030717>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Weber, T. K., Leandro-Merhi, V. A., Bernasconi, I., & Oliveira, M. R. M. de. (2020). Nutritional therapy in hospital care of in-patients with Covid-19: evidence, consensus and practice guidelines. *Revista de Nutrição*, 33. <https://doi.org/10.1590/1678-9865202033e200212>
- Zhang, J., Rao, X., Li, Y., Zhu, Y., Liu, F., Guo, G., Luo, G., Meng, Z., Backer, D. D., Xiang, H., & Peng, Z.-Y. (2020). High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v1>