

Importância nutricional das vitaminas e minerais na infecção da COVID-19
Nutritional importance of vitamins and minerals against the COVID-19 infection
Importancia nutricional de las vitaminas y minerales en la infección por COVID-19

Recebido: 28/06/2020 | Revisado: 12/07/2020 | Aceito: 15/07/2020 | Publicado: 20/07/2020

Wenna Lúcia Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5682-2498>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: wennanutricao@gmail.com

Mara Cristina Carvalho Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7743-7516>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: maracristinacb@hotmail.com

Valmir Oliveira Silvino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1992-5199>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: valmirsilvino@live.com

Rayane Carvalho de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0188-9385>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: rayane_cm@hotmail.com

Islanne Leal Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1864-398x>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: islanne@gmail.com

Mayara Storel Beserra de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2012-1291>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mayarastorel@hotmail.com

Nadya Kelly Carvalho Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0586-2956>

Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: nadyakael@hotmail.com

Kael Rafael Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9146-0472>

Centro Universitário ITEPAC, Brasil

E-mail: kaelrafael@hotmail.com

Anne Karynne da Silva Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5993-8453>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: karynnutri@gmail.com

Resumo

No final de 2019, surgiu em Wuhan, o novo coronavírus 2019, responsável pela doença COVID-19, causador de um quadro clínico múltiplo, variando de sintomas inespecíficos leves à pneumonia grave com danos na função orgânica. Sabendo-se que uma alimentação balanceada pode beneficiar significativamente pacientes no controle de doenças infectocontagiosas crônicas, objetivou-se com este estudo, discutir e apresentar dados recentes sobre o papel das vitaminas A, C, D e E, e os minerais zinco e selênio associados à COVID-19. Trata-se de uma revisão narrativa, sobre os aspectos da pandemia da COVID-19 e dados relacionados às vitaminas e minerais, bem como sua importância nutricional para essa doença. As alterações provocadas pela deficiência das concentrações plasmáticas de vitaminas e minerais, envolvem a redução do bom desempenho do sistema imunológico, sendo um dos fatores que levam ao estado imunitário deficiente. No entanto, são necessários mais estudos para elucidar a relação dos micronutrientes com a infecção causada pelo COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Infecção; Vitaminas; Minerais.

Abstract

At the end of 2019, the new coronavirus 2019 emerged in Wuhan, China, being responsible for the COVID-19 disease, which causes several clinical conditions ranging from mild nonspecific symptoms to severe pneumonia with damage to organic function. Taking into consideration that a balanced diet can significantly help patients in the control of chronic infectious diseases, the aim of this study was to discuss and present recent data regarding the role of vitamins A, C, D, and E, and the minerals zinc and selenium in the treatment of COVID-19. This is a narrative review concerning the aspects of the COVID-19 pandemic and data related to vitamins and minerals, as well as its nutritional importance for the treatment of the disease. The alterations caused by the deficiency of plasma concentrations of vitamins and

minerals involve the reduction of the good performance of the immune system, which is one of the factors that lead to a deficient immune state. However, further studies are needed to elucidate the relationship between micronutrients and infection caused by COVID-19.

Keywords: COVID-19; Infection; Vitamins; Minerals.

Resumen

A finales de 2019, apareció el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, responsable de la enfermedad COVID-19, que causa un cuadro clínico múltiple, que varía desde síntomas no específicos leves hasta neumonía grave con daño a la función orgánica. Sabiendo que una dieta equilibrada puede beneficiar significativamente a los pacientes en el control de enfermedades infecciosas crónicas, el objetivo de este estudio fue discutir y presentar datos recientes sobre el papel de las vitaminas A, C, D y E, y los minerales de zinc y selenio asociados a COVID-19. Es una revisión narrativa sobre los aspectos de la pandemia de COVID-19 y los datos relacionados con vitaminas y minerales, así como su importancia nutricional para esta enfermedad. Las alteraciones causadas por la deficiencia de las concentraciones plasmáticas de vitaminas y minerales, implican la reducción del buen desempeño del sistema inmune, siendo uno de los factores que conducen a un estado inmune deficiente. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar la relación entre los micronutrientes y la infección causada por COVID-19.

Palabras-clave: COVID-19; Infección; Vitaminas; Minerales.

1. Introdução

A COVID-19 é uma doença respiratória contagiosa causada pela síndrome respiratória aguda coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Ela foi inicialmente reportada na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019 e rapidamente se espalhou ao redor do mundo (Pan et al., 2020). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a pandemia é uma emergência em saúde pública de alerta preocupante mundialmente. As pessoas infectadas apresentam como sintomas mais frequentes: febre, tosse, cansaço, falta de ar, além de dores musculares e perda do paladar. A maioria dos casos fatais de COVID-19 estão associados a pacientes idosos e/ou com a presença de outras comorbidades que afetam o sistema imune (Kimball et al., 2020).

A saúde de um indivíduo é influenciada por diversos fatores, dentre os quais se destacam a idade, sexo, condições socioeconômicas, prática de exercício físico, saúde emocional, ambiente em que vive e alimentação. Nesse contexto, a dieta adequada é um dos

fatores essenciais para o crescimento e desenvolvimento saudável em todas as etapas da vida (Carrapato, Correia, & Garcia, 2017). A alimentação adequada pode beneficiar significativamente pacientes no controle de doenças infectocontagiosas crônicas, como a COVID-19. Enquanto o consumo de alimentos processados afeta o sistema imune inato e adaptativo, desencadeando inflamação crônica que poderá prejudicar a defesa contra o vírus. Portanto, o hábito de consumir alimentos saudáveis deve ser estimulado, visando a redução da vulnerabilidade e de complicações em longo prazo causadas pela COVID-19 (Butler & Barrientos, 2020).

Diversos estudos têm demonstrado a relação entre inflamação e concentrações séricas de vitaminas (A, C, D e E) e minerais (zinco e selênio) (Imdad, Herzer, Mayo-Wilson, Yakoob, & Bhutta, 2010; Mawson & Croft, 2019; McGill et al., 2019; Pedruzzi, Cardozo, Medeiros, Stockler-Pintom, & Mafra, 2015; Tureck, Locateli, Corrêa, & Koehnlein, 2017). Desta forma, pacientes que apresentam diminuição sérica considerável destes micronutrientes podem apresentar pior evolução clínica da doença. Com base no exposto, este estudo teve por objetivo discutir e apresentar dados recentes sobre o papel das vitaminas e minerais associados à COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa pautada nos critérios estabelecidos por Pereira et al. (2018), sobre os aspectos da COVID-19 e sua relação com vitaminas e minerais. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PUBMED, SCIELO, LILACS e WEB OF SCIENCE, nos meses de maio e junho de 2020. As palavras-chave utilizadas foram: *Coronavirus Infections*, *Vitamin*, *Minerals* e *Immunity*, selecionadas a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores foram inseridos no campo de busca sozinhos ou em combinação usando os operadores booleanos *AND* e *OR*.

A seleção dos artigos foi baseada na originalidade e relevância, preferindo artigos mais recentes. Dessa forma, foram selecionados primeiramente os artigos por meio da leitura breve dos títulos e resumos em cada base de dados e, posteriormente, do texto completo. Foram excluídos editoriais, teses e dissertações e textos não relevantes para o estudo ou que não versavam sobre a temática.

3. Surgimento da COVID-19

No final do ano de 2019 na cidade de Wuhan, China, foram relatados diversos casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Investigações constataram que se tratava de uma doença causada por um vírus da família Coronavírus (Guan et al., 2020). Após se espalhar rapidamente pela China, a doença se alastrou ao redor do mundo e, em 12 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde anunciou a COVID-19 como uma pandemia (Muscogiuri, Pugliese, Barrea, & Colao, 2020). As principais rotas de contágio da pandemia incluem transmissão direta através da tosse, espirro e saliva, bem como contato com as mucosas do olho, oral e nasal (Tuñas, Silva, Santiago, Maia, & Silva-Júnior, 2020).

A COVID-19 causa uma infecção respiratória caracterizada por sintomas leves como tosse seca, febre e dificuldade em respirar, que podem surgir cerca de 14 dias após a exposição ao vírus (Rokni, Ghasemi, & Tavakoli, 2020). Pessoas com mais de 70 anos com complicações imunológicas ou comorbidades como diabetes tipos 1 ou 2, obesidade severa (IMC > 40 kg/m²), hipertensão, doenças cardiovasculares e respiratórias fazem parte do grupo de maior risco para a severidade da doença, com aumento da mortalidade em cerca de 2%, podendo chegar até 8% em pacientes acima dos 70 anos (Huang et al., 2020; Kimball et al., 2020; Petrilli et al., 2020).

Um estudo recente que avaliou 262 pacientes chineses contaminados com COVID-19 observou que 17.6% eram casos severos e 5.0% assintomáticos. Além disso, os autores também constataram que os principais sintomas foram febre (82.1%), tosse (45.8%), fadiga (26.3%), dispneia (6.9%) e dor de cabeça (6.5%) (Tian et al., 2020). Pacientes com COVID-19 também podem apresentar sintomas não específicos, como mialgia, dor de cabeça, diarreia e náusea, além de concentrações elevadas da proteína C-reativa e baixas de linfócitos (M. Wang, Guo, Chen, Xia, & Wang, 2020).

A pandemia COVID-19 continua a se espalhar ao redor do mundo de forma rápida e silenciosa, uma vez que a transmissão viral pode partir de pessoas assintomáticas ou com sintomas leves (C. H. Yan, Faraji, Prajapati, Boone, & DeConde, 2020). Até o começo de junho, o painel de estimativa em tempo real da Universidade John Hopkins apontavam mais de 6,2 milhões de casos confirmados de COVID-19 em todo o mundo, com mais de 500 mil casos apenas no Brasil (John Hopkins University, 2020).

Apesar de pessoas acima de 70 anos e que tenham comorbidades sejam consideradas o principal grupo de risco, a COVID-19 tem intrigado pesquisadores, pois diversos jovens e saudáveis vieram a óbito. A COVID-19, como já relatado pelos autores acima, é uma doença

silenciosa e que pode acometer qualquer pessoa, independente de idade, sexo, classe econômica. Por isso devem-se reforçar as medidas básicas de proteção (uso de máscara, uso de álcool em gel, manter o distanciamento social), já que ainda não existe um tratamento para essa doença.

3.1. SARS-CoV-2 e MERS-CoV

Os vírus da família coronavírus, SARS-CoV-2 e MERS-CoV, pertencem ao grupo chamado beta-coronavírus e são responsáveis por doenças respiratórias graves e foram responsáveis por duas pandemias de grandes proporções nas últimas duas décadas: a síndrome respiratória aguda severa (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), respectivamente (Gheblawi et al., 2020; Zhou et al., 2020). Similarmente à SARS, a infecção da MERS pode se manifestar como uma doença de severidade leve, provocando distúrbios respiratórios agudos, falhas nos órgãos e até mesmo morte (Iwata-Yoshikawa et al., 2019).

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, também é considerado um vírus beta e pode causar infecções respiratórias e se espalhar mais rapidamente que o vírus anterior. Esse microrganismo possui estrutura membranosa composta por proteínas em forma de espinhos e penetra na célula a partir de receptores celular enzima conversora de angiotensina 2 (Gheblawi et al., 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta mais de 50% de características semelhantes com o MERS-CoV, indicando considerável equivalência genética entre eles. Em modelos experimentais com contágio por SARS-CoV-2 e MERS-CoV, observou-se respostas inflamatórias com produção de citocinas, apoptose de células epiteliais e respostas anormais de células T e macrófagos (L. Zhang & Liu, 2020).

A infecção pelo coronavírus tem início com a ligação entre os receptores e os ligantes da proteína S no receptor alvo das células hospedeiras. Enquanto a infecção do vírus SARS-CoV-2 se dá a partir da enzima conversora de angiotensina 2. O vírus MERS-CoV invade a célula hospedeira a partir da dipeptidil peptidase-4. Desta forma, é importante destacar que as terapias sejam elaboradas para interrupção do ciclo de vida viral ou nos receptores de proteínas das moléculas para inibição dos vírus, como inibidores da protease (Shanmugaraj, Siri wattananom, Wangkanont, & Phoolcharoen, 2020).

Entender os mecanismos de ação do vírus na célula do hospedeiro é de fundamental importância para encontrar um tratamento eficaz para COVID-19, além disso, é interessante investigar as mutações desse vírus de acordo com cada região.

4. Importância Nutricional de Vitaminas sobre Infecções

4.1. Vitamina A

A vitamina A foi a primeira vitamina lipossolúvel a ser estudada e conhecida, e suas formas no organismo são: retinol, retinaldeído e ácido retinóico (McGill et al., 2019). O retinol é a forma alcoólica da vitamina A e dá origem ao ácido retinóico, que é a forma metabolicamente ativa da vitamina (Noy, 2000). O ácido retinóico regula a diferenciação, maturação e função das células do sistema imunológico inato, que são compostas por macrófagos e neutrófilos e iniciam as respostas imediatas à invasão de patógenos por fagocitose. Além disso, o ácido retinóico ativa as células T natural killer, que desempenham funções imunorreguladoras por atividade citotóxica (Wynn & Vannella, 2016).

A vitamina A não é sintetizada pelo organismo, por isso deve ser obtida por meio da alimentação. Suas principais fontes são: a pré-formada (retinol e éster de retinil) e provitamina A (carotenóides) (McGill et al., 2019). A vitamina A pré-formada é encontrada em alimentos de origem animal, como laticínios (por exemplo, leite, iogurte e queijo), fígado, óleos de peixe e leite humano. Já a provitamina A é encontrada de fontes vegetais: em frutas, folhas e tubérculos, como cenoura, abóbora, couve, espinafre, batata doce, mamão, manga e óleo de palma vermelho (Institute of Medicine, 2019; World Health Organization, 2004).

A vitamina A é importante para a função ocular, pois está envolvida na diferenciação celular, na manutenção da integridade ocular e na prevenção da xeroftalmia, também promove o crescimento, o desenvolvimento e protege a integridade do epitélio e muco no organismo (D'Ambrosio, Clugston, & Blaner, 2011).

Esse micronutriente é considerado uma vitamina anti-inflamatória por sua participação na função imunológica, regulando tanto as respostas imunes celulares quanto os processos imunes humorais. Por essa razão, é crucial para o tratamento de várias doenças infecciosas. A deficiência de vitamina A pode causar o comprometimento da barreira mucosa das vias aéreas, atraso no reparo e redução de antioxidantes das vias aéreas, que pode facilitar a infecção por patógenos invasores (Cassani, Villablanca, De Calisto, Wang, & Mora, 2012).

A hipovitaminose A tornou-se relevante na saúde pública, visto que pode desencadear diversos quadros patológicos, e sua suplementação tem ação importante nos processos infecciosos virais, redução da morbimortalidade em diferentes doenças como sarampo, diarreia, pneumonia relacionada ao sarampo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e malária (Semba, 1999). Além disso, a isotretinoína (derivado da vitamina A) medeia

a regulação negativa da enzima conversora de angiotensina 2, que é uma proteína celular hospedeira chave necessária para a entrada da SARS-CoV-2 no organismo (Sinha, Cheng, Aldape, Schiff, & Ruppin, 2020). Desta forma, o desenvolvimento de estudos envolvendo a vitamina A e a COVID-19 podem ser relevantes no enfrentamento dessa nova doença.

4.2. Vitamina D

A vitamina D é um precursor hormonal encontrado nas formas de vitamina D2 (Ergocalciferol), presente em alguns peixes e plantas, e a vitamina D3 (Colecalciferol), produzida a partir da exposição do indivíduo à luz solar. A quantidade adequada de vitamina D pode ser adquirida por meio da exposição ao sol, que deve ser realizada de duas a três vezes semanais, por um período médio de trinta minutos no início da manhã ou ao final da tarde, sem a utilização de filtro solar, e/ou pela ingestão de alimentos fontes como salmão, óleo de fígado de bacalhau, atum, sardinha, gema de ovo, fígado de boi e cogumelos (Kulie, Groff, Redmer, Hounshell, & Schragger, 2009).

Essa vitamina é fundamental na manutenção dos níveis de cálcio sérico, exercendo essa ação por meio da promoção da absorção de cálcio e fósforo a partir do intestino e da reabsorção óssea de cálcio. Além da sua participação no metabolismo ósseo, a vitamina D está associada a outras situações clínicas, como por exemplo, diabetes, doenças cardiovasculares, câncer, distúrbios psiquiátricos, doenças neuro-musculares e infecções virais (Lichtenstein et al., 2013).

Esse micronutriente aumenta a imunidade celular, atua modulando o sistema imunológico inato e adquirido (Aranow, 2011). No sistema imunológico inato, a vitamina D é capaz de reduzir as concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral α e interferon γ e aumentar a expressão de citocinas anti-inflamatórias por macrófagos (Gombart, Pierre, & Maggini, 2020; Sharifi, Vahedi, Nedjat, Rafiei, & Hosseinzadeh-Attar, 2019). Na imunidade adquirida, a vitamina D atua na supressão das respostas mediadas pela célula auxiliar T tipo 1, principalmente a produção de citocinas inflamatórias interleucina-2 e interferon gama, promove a produção de citocinas pelas células T helper tipo 2, melhorando a supressão indireta das células T tipo 1 e promove a indução das células reguladoras T, inibindo assim os processos inflamatórios (Cantorna, Snyder, Lin, & Yang, 2015).

Nesse contexto, a vitamina D é um importante nutriente para redução do risco de infecções do trato respiratório pelo COVID-19, pois pode promover a indução de peptídeos

antimicrobianos, contribuindo para a redução da taxa de replicação viral; impedir a produção de citocinas pró-inflamatórias que causam inflamação e prejudicam o revestimento dos pulmões, levando à pneumonia; e aumentar as concentrações de citocinas anti-inflamatórias (Grant et al., 2020).

A vitamina D também atua melhorando a expressão de genes da subunidade modificadora da glutatona redutase e do modificador da glutamato-cisteína ligase, que desempenham atividade antioxidante (Lei, Zhang, Cheng, & Lee, 2017). O aumento da produção de glutatona poupa o uso de ácido ascórbico (vitamina C), que possui atividades antimicrobianas e pode ajudar na prevenção e tratamento da COVID-19 (Wimalawansa, 2020).

Assim a vitamina D pode ser uma aliada no combate à COVID-19, por isso é necessário saber se pessoas acometidas por esse vírus se apresentam níveis insuficientes dessa vitamina D, para realizar a adequada suplementação.

4.3. Vitamina E

A vitamina E é um micronutriente lipossolúvel e inclui quatro tocoferóis e quatro tocotrienóis, designados como α , β , γ e δ . O alfa-tocoferol é essencial, devido à sua maior atividade antioxidante biológica encontrada em maior concentração nas células imunológicas em comparação com outras células do sangue (Suzuki, Kume, & Herbas, 2018). Por essa razão, é considerada um dos nutrientes mais eficazes para modular a função imunológica. Os óleos vegetais são as principais fontes dessa vitamina, sendo que os óleos de soja, milho, gérmen de trigo e palma, possuem grandes quantidades de vitamina E na proporção de 50 mg/100 g, quando são relacionados com outros tipos de óleos que também contém essa vitamina, cada óleo possui proporção diferente no que tange a quantidade de tocoferóis e tocotrienóis, a vitamina E também está presente em nozes (Lewis, Meydani, & Wu, 2018).

A vitamina E protege os ácidos graxos poliinsaturados da membrana plasmática de danos oxidativos; regula a produção de espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio e modula a transdução de sinal (Lee & Han, 2018). Na imunidade a vitamina E atua no aumento da multiplicação da quantidade de linfócitos, na redução da produção de interleucina-6, no aumento expressivo na atividade da interleucina-2, na redução de doenças inflamatórias respiratórias e na proteção contra várias doenças infecciosas (Suzuki et al., 2018).

Os efeitos imunomoduladores da vitamina E demonstraram ser benéficos na mitigação de várias doenças virais, bacterianas e alérgicas, como a asma. É capaz de modular a resposta imune inata à infecção por pneumonia e melhorar patologia pulmonar (Lewis et al., 2018). As características clínicas da COVID-19 são muito semelhantes a outras pneumonias causadas por outros vírus, além disso, pacientes com COVID-19 apresentam concentrações mais elevadas das citocinas interleucina-6 e interleucina-10 e mais baixas de CD4 + T e CD8 + T, agravando a progressão da doença (Wan et al., 2020; M. Wang et al., 2020). Desta forma, a vitamina E pode ser uma aliada em aumentar a resistência contra essa doença (Nonnecke et al., 2014). Por isso, é importante ter uma alimentação saudável para manter os níveis adequados dessa vitamina.

4.4. Vitamina C

A vitamina C é um potente antioxidante, pois atua protegendo moléculas, como proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos e lipídios dos danos causados por radicais livres, exerce a função de cofator para muitas enzimas e age de forma eficaz na eliminação de espécies reativas de oxigênio (Bianchi & Antunes, 1999). Além disso, essa vitamina atua na formação da cartilagem, do colágeno, dos músculos e das veias do sangue (Haza, García, & Morales, 2008). As principais fontes alimentares de vitamina C são frutas cítricas (laranja, acerola, limão, tangerina), hortaliças brássicas (couve-flor, espinafre, brócolis, nabo e rúcula), tomates e várias outras frutas e legumes (Forastiere et al., 2000).

Com relação a função imune, a vitamina C exerce efeitos benéficos no sistema imunológico inato e adquirido, pode atuar estimulando a migração de neutrófilos para o local da infecção, melhorando a fagocitose e a geração de oxidantes e a morte microbiana. Ao mesmo tempo, protege o tecido hospedeiro de danos excessivos, aumentando a apoptose e a depuração de neutrófilos pelos macrófagos e diminuindo a necrose de neutrófilos (A. Carr & Maggini, 2017; Hemilä, 2017).

A vitamina C parece ser capaz de prevenir e tratar infecções respiratórias e sistêmicas mediante modulação do sistema imune, podendo resultar no alívio dos sintomas gripais como espirros, coriza ou nariz entupido (A. Carr & Maggini, 2017). Em animais com lesão pulmonar induzida por sepse, a suplementação com vitamina C foi capaz de melhorar a função pulmonar, sendo verificado pelo aumento da depuração do líquido alveolar, melhora da função da barreira epitelial broncoalveolar e atenuação do sequestro de neutrófilos (Fisher et al., 2012). As concentrações séricas de vitamina C podem ficar esgotadas durante

infecções, por isso, em casos graves, avalia-se a necessidade da sua administração intravenosa (A. C. Carr, 2020).

As infecções virais, como a COVID-19, provocam o aumento de citocinas com consequente ativação das células endoteliais capilares pulmonares, infiltração de neutrófilos e aumento do estresse oxidativo. A síndrome respiratória aguda (SARS), característica da hipoxemia grave, geralmente é acompanhada de inflamação exacerbada, lesão oxidativa e danos à barreira alvéolo-capilar (Meng, Zhao, & Zhang, 2019). O aumento do estresse oxidativo pode causar lesão pulmonar, incluindo lesão pulmonar aguda e SARS, duas manifestações clínicas de insuficiência respiratória aguda com morbimortalidade substancialmente alta (Hecker, 2018; X. Yan et al., 2019). Assim, levando em consideração o efeito antioxidante da vitamina C e sua capacidade de atuar reduzindo infecções do trato respiratório inferior, o seu uso pode ser uma terapia eficaz para pacientes com COVID-19.

5. Relação dos Minerais sobre o Sistema Imunológico e as Infecções

Não há na literatura evidência científica relacionando diretamente os efeitos dos minerais com o novo coronavírus (COVID-19). Entretanto, sabe-se que pacientes com essa doença apresentam possível declínio da função imunológica caracterizada pela neutropenia, hipoalbuminemia, linfopenia, redução de linfócitos T CD8 + e exacerbção da inflamação, sendo esta última uma das características marcantes nos pacientes infectados (R. Zhang et al., 2020).

Nesse contexto, o estado nutricional pode ter impacto significativo na saúde geral do indivíduo, podendo auxiliar na função imunológica de pacientes acometidos pelo vírus ou preparar o sistema imune de indivíduos não infectados pelo COVID-19. Desta forma, estratégias farmacológicas e nutricionais estão sendo medidas oportunas, sugerindo o uso de uma dieta caracterizada por propriedades anti-inflamatórias, com minerais que se destacam pelas suas funções significativas no sistema imunológico e na proteção do dano oxidativo ao organismo. Entre os minerais dietéticos com ações antioxidantes e imunomoduladoras destacam-se o zinco e selênio (Zabetakis, Lordan, Norton, & Tsoupras, 2020). Por isso é relevante o estudo desses micronutrientes, já que podem ter ser eficazes em impedir a proliferação do SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro.

5.1. Zinco

O zinco é um micronutriente essencial para a manutenção e desenvolvimento das células do sistema imune inato e adaptativo, além de importante cofator enzimático de mais de 300 metaloenzimas. Participa da atividade catalítica de enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, a exemplo da anidrase carbônica, álcool desidrogenase e fosfatase alcalina (Bonaventura, Benedetti, Albarède, & Miossec, 2015).

O zinco promove equilíbrio estrutural às membranas celulares e atua como regulador do sistema endócrino e da expressão gênica, além de participar da sensibilização da ação da insulina, ser antioxidante e anti-inflamatório (Fung, Gildengorin, Talwar, Hagar, & Lal, 2015). A ação anti-inflamatória desse micronutriente e sua ação reguladora da transcrição do fator nuclear kappa B por meio da proteína antiinflamatória A20 e do PPAR- α , reduzindo a síntese de interleucina-6 e prostaglandinas via NF- κ B o torna um mineral essencial para o bom funcionamento do sistema imunológico (Prasad, Bao, Beck, & Sarkar, 2011).

A ação do zinco no sistema imunológico está relacionado com a atividade de células T auxiliares, atraso na hipersensibilidade, aumento de linfócitos T auxiliares, morte celular mielóide e linfóide e formação de interleucina-2, sendo o zinco fundamental para o crescimento, desenvolvimento e função imunológica (Rosenkranz et al., 2015).

Além disso, o zinco participa de mecanismos ligados à destruição de espécies reativas de oxigênio, visto que é um elemento fundamental da enzima superóxido dismutase, responsável por ser a primeira linha de defesa antioxidante, que transforma superóxidos em peróxido de hidrogênio que impede a multiplicação de radicais livres mediante ligações seletivas com íons pró-oxidantes. Desta forma, pode ser considerado um antioxidante indireto por participar do sistema de defesa juntamente com a glutathione peroxidase e na expressão de metalotioneína (Albuquerque et al., 2018; Cruz, 2015).

A deficiência de zinco pode contribuir para o aumento da susceptibilidade a infecções, lesões cutâneas, ativação e maturação de linfócitos prejudicada, comunicação intercelular via citocinas alterada e defesa inata do hospedeiro enfraquecida (Calder, Carr, Gombart, & Eggersdorfer, 2020). O consumo de até 50 mg de zinco diariamente pode promover a função protetora contra vírus, como o novo coronavírus e a influenza, devido sua participação na modulação imunológica e na resposta à infecção viral (Gasmi et al., 2020). Esse mineral pode ser encontrado em fontes alimentares como ostras, carnes, peixes, aves, mariscos, laticínios, legumes, feijões, ervilhas, sementes de abóbora, nozes e em suplementos de zinco, encontrados em farmácias com indicação para gripes e resfriados (Zabetakis et al., 2020).

O zinco reduz infecções do trato respiratório e até mesmo reduzir atividades virais do SARS-CoV-2 devido ao seu efeito antiviral, entretanto suas atividades antivirais não são claras, podendo ocorrer através da inibição da ligação viral à mucosa, supressão do efeito inflamatório e/ou inibição de importantes enzimas na replicação viral (Shittu & Afolami, 2020). Estudos adicionais são necessários para investigar os mecanismos de ação do zinco para impedir o aumento da carga viral, especialmente o coronavírus.

5.2. Selênio

O selênio é um micronutriente indispensável para o funcionamento adequado do corpo humano, representando cerca de 10 mg /60 kg de peso corporal. Sua descoberta aconteceu em 1817, pelo químico sueco Jons Jakob Berzelius (Gonzaga, Martens, & Cozzolino, 2016). Em 1973, foi aceito como elemento essencial devido sua participação na enzima glutathione peroxidase (Papp, Lu, Holmgren, & Khanna, 2007). Dentre as funções deste mineral, destacam-se: função antioxidante, proteção contra metais tóxicos e preservação do sistema imune (Navarro-Alarcón & López-Martínez, 2000).

Os solos em geral contém entre 1,0 e 1,5 $\mu\text{g/g}$ deste nutriente, exceto os solos muito pobres em selênio e os seleníferos (Skröder et al., 2015). A deficiência desse mineral pode ocorrer devido a baixas concentrações no solo, pois se a quantidade no solo for inferior a 0,05 $\mu\text{g/g}$ de selênio, são produzidos alimentos com concentrações inferiores a 0,1 $\mu\text{g/g}$. Entretanto, se o solo contiver mais de 5 $\mu\text{g/g}$ de selênio, pode ocasionar intoxicação por este elemento. O selênio apresenta-se em 4 quatro estados de oxidação: selênio elementar (0), selenido (+2) e selenito (+4), em solos ácidos, sendo esses menos solúveis e assimiláveis; em contrapartida, nas terras alcalinas o selenato (+6) é mais comum, por ser mais solúvel e assimilável pelas plantas e animais (Gonzaga et al., 2016).

As principais funções biológicas do selênio se dão através das selenoproteínas, que são enzimas redox, e de alguns produtos metabolismo do próprio mineral. Papel antioxidante, atuação no metabolismo dos hormônios tireoidianos, proteção contra ação prejudicial dos metais pesados e xenobióticos, além de reduzir o risco contra doenças crônicas não transmissíveis, melhorar resistência imunológica, fertilidade e reprodução, função neurológica e estabilidade genômica (Burk & Hill, 2015).

O selênio é um indicador de inflamação e estado oxidativo. O baixo status desse oligoelemento tem sido associado à função imunológica deficiente, maior risco de mortalidade e declínio cognitivo, enquanto concentrações de selênio adequadas ou

suplementadas tem mostrado efeitos antivirais (Calder et al., 2020; Jayawardena, Sooriyaarachchi, Chourdakis, Jeewandara, & Ranasinghe, 2020).

O mecanismo imunológico do selênio é complexo, principalmente por sua incorporação em selenoproteínas. Esse mineral possui efeito protetor sobre a proteína C-reativa, a interleucina-6, interleucina 1 beta, proteína ligadora de retinol e fator de necrose tumoral-alfa (Calder et al., 2020; Jayawardena et al., 2020). Desta forma, o seu consumo influencia distintamente diversos tipos de respostas imunes, ressaltando um papel eficiente da suplementação desse mineral em enfermidades virais (Gasmi et al., 2020; Jayawardena et al., 2020).

Este micronutriente contribui na formação de enzimas de atividade antioxidante, desse modo, desempenha função essencial em atenuar o desenvolvimento de doenças que apresentem quadro inflamatório, pois diminui a atividade pró inflamatória e favorece o sistema de defesa antioxidante (Calder et al., 2020; Jayawardena et al., 2020).

Kieliszek & Lipinski (2020) sugerem que o termo "oxidação" é um pouco equivocado, pois nem sempre átomos de oxigênio estão envolvidos no processo. Um oxidante é uma molécula e/ou átomo que aceita elétrons e um redutor é quem doa. Assim, a capacidade oxidante do selênio na forma de selenito pode ter implicações relevantes na sua propriedade antiviral. O selenito reage com os grupos sulfidril no lugar da dissulfeto isomerase de proteína viral inativando o dissulfeto, assim o pico hidrofóbico viral perde a habilidade de reagir a troca com grupos dissulfeto de proteínas da membrana celular, impedindo a entrada de vírus na célula saudável. Portanto, parece coerente supor que o selenito de sódio seja um potencial agente contra infecções virais, incluindo o coronavírus.

De acordo com o *Institute of Medicine/IOM* (2019), a recomendação de selênio é de 55 µg/dia para a homens e mulheres. Dentre as principais fontes dietética desse mineral incluem ostras, linguado, atum, cereais integrais, semente de girassol e nozes brasileiras, com destaque para a castanha do Brasil, por ser um alimento com maior quantidade de selênio (J. Wang, Um, Dickerman, & Liu, 2018). Entretanto, é importante lembrar que o selênio pode ser tóxico, dependendo da forma química desse elemento (Jayawardena et al., 2020).

A deficiência extrema desse mineral pode causar doença de Keshan, um tipo de cardiomiopatia, que começou no nordeste da China. A suplementação com selênio nessa população incidiu significativamente na doença, mostrando a possível relevância desse elemento para vários vírus evolutivamente distintos por meio de efeitos imunomodulatórios e sua capacidade de influenciar a mutação e evolução virais, especialmente na deficiência (J. Zhang, Taylor, Bennett, Saad, & Rayman, 2020).

Vale ressaltar que o selênio em combinação com algumas vitaminas como D e E, tem efeito positivo (Delesderrier et al., 2019). O selênio também contribui para a redução na formação de trombos nos vasos sanguíneos, pois os distúrbios de coagulação associados a COVID-19 contribuem para o aumento da mortalidade (Fogarty et al., 2020).

Tendo como base a disfunção imunológica da COVID-19 e participação das vitaminas e minerais apresentados no sistema imunológico, destaca-se a importância de estudos que visem elucidar essa relação bem como a ação desses micronutrientes como terapias adjuvantes para o tratamento da doença.

6. Considerações Finais

De acordo com os resultados apresentados nos estudos, foram observados que as vitaminas e minerais possuem papel fundamental quando se trata do combate à infecções, por intermédio da sua ação no sistema imunológico, no entanto, ainda são necessários mais pesquisas que possam responder às questões de prevenção e tratamento a fim de auxiliar os profissionais da saúde em sua prática clínica.

Por isso, perspectivas futuras incluem estudos clínicos controlados que avalie os níveis séricos de vitaminas e minerais em pacientes com covid-19 e estudos de nutrigenômica e nutrigenética, para descobrir a interação entre esses micronutrientes e o gene de pessoas que tiveram covid-19.

Referências

Albuquerque, F. M., Filgueiras, M. D. S., Rocha, N. P., Castro, A. P. P., Milagres, L. C., Pessoa, M. C., & Novaes, J. F. (2018). Associação das concentrações séricas de zinco com hipercolesterolemia e resistência à insulina em crianças brasileiras. *Cadernos de Saúde Pública*, 34(1), e00175016. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00175016>

Aranow, C. (2011). Vitamin D and the Immune System. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 881–886. <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e31821b8755>

Bianchi, M. L. P., & Antunes, L. M. G. (1999). Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de Nutrição*, 12(2), 123–130. <https://doi.org/10.1590/s1415-52731999000200001>

- Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarède, F., & Miossec, P. (2015). Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity Reviews*, 14(4), 277–285.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.008>
- Burk, R. F., & Hill, K. E. (2015). Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annual Review of Nutrition*, 35(1), 109–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034250>
- Butler, M. J., & Barrientos, R. M. (2020). The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1–2.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>
- 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>
- Cantorna, M., Snyder, L., Lin, Y.-D., & Yang, L. (2015). Vitamin D and 1,25(OH)₂D Regulation of T cells. *Nutrients*, 7(4), 3011–3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>
- Carr, A. C. (2020). A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Critical Care*, 24(1), 1–2. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02851-4>
- Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Carrapato, P., Correia, P., & Garcia, B. (2017). Determinante da saúde no Brasil: a procura da equidade na saúde. *Saúde e Sociedade*, 26(3), 676–689. <https://doi.org/10.1590/s0104-12902017170304>
- Cassani, B., Villablanca, E. J., De Calisto, J., Wang, S., & Mora, J. R. (2012). Vitamin A and immune regulation: Role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(1), 63–76.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.11.001>
- Cruz, K. J. C. (2015). Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. *World Journal of*

Diabetes, 6(2), 333. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.333>

D'Ambrosio, D. N., Clugston, R. D., & Blaner, W. S. (2011). Vitamin A Metabolism: An Update. *Nutrients*, 3(1), 63–103. <https://doi.org/10.3390/nu3010063>

Delesderrier, E., Cople-Rodrigues, C. S., Omena, J., Kneip Fleury, M., Barbosa Brito, F., Costa Bacelo, A., & Citelli, M. (2019). Selenium Status and Hemolysis in Sickle Cell Disease Patients. *Nutrients*, 11(9), 2211. <https://doi.org/10.3390/nu11092211>

Fisher, B. J., Kraskauskas, D., Martin, E. J., Farkas, D., Wegelin, J. A., Brophy, D., ... Natarajan, R. (2012). Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 303(1), L20–L32. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00300.2011>

Fogarty, H., Townsend, L., Ni Cheallaigh, C., Bergin, C., Martin-Loeches, I., Browne, P., ... O'Donnell, J. S. (2020). COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *British Journal of Haematology*. <https://doi.org/10.1111/bjh.16749>

Forastiere, F., Pistelli, R., Sestini, P., Fortes, C., Renzoni, E., Rusconi, F., & Bisanti, L. (2000). Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. *Thorax*, 55(4), 283–288. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.4.283>

Fung, E., Gildengorin, G., Talwar, S., Hagar, L., & Lal, A. (2015). Zinc Status Affects Glucose Homeostasis and Insulin Secretion in Patients with Thalassemia. *Nutrients*, 7(6), 4296–4307. <https://doi.org/10.3390/nu7064296>

Gasmi, A., Noor, S., Tippairote, T., Dadar, M., Menzel, A., & Bjørklund, G. (2020). Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology*, 215, 108409. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108409>

Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J., & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation Research*, 126(10), 1456–1474.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>

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>

Gonzaga, I. B., Martens, A., & Cozzolino, S. M. F. (2016). Selênio. In *Cozzolino, S. M. F. (org.). Biodisponibilidade de nutrientes* (5th ed., pp. 539–577). Barueri: Manole.

Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, *12*(4), E988.

<https://doi.org/10.20944/preprints202003.0235.v2>

Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., & Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, *382*(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

Haza, A., García, A., & Morales, P. (2008). Vitamin C Protects from Oxidative DNA Damage and Apoptosis Caused by Food N-Nitrosamines. In *Kucharski, H., Zajac, J. (org.). Handbook of Vitamin C Research: Daily Requirements, Dietary Sources and Adverse Effects* (87–125). New York: Nova Science Publishers, Inc.

Hecker, L. (2018). Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: therapeutic implications for an aging populace. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, *314*(4), L642–L653.

<https://doi.org/10.1152/ajplung.00275.2017>

Hemilä, H. (2017). Vitamin C and Infections. *Nutrients*, *9*(4), 339.

<https://doi.org/10.3390/nu9040339>

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)

Imdad, A., Herzer, K., Mayo-Wilson, E., Yakoob, M. Y., & Bhutta, Z. A. (2010). Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children six months to five years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(3), CD008524.

<https://doi.org/10.1002/14651858.cd008524>

Institute of Medicine. (2019). Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes. *Institute of Medicine*.

Iwata-Yoshikawa, N., Okamura, T., Shimizu, Y., Kotani, O., Sato, H., Sekimukai, H., & Nagata, N. (2019). Acute Respiratory Infection in Human Dipeptidyl Peptidase 4-Transgenic Mice Infected with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Virology*, 93(6), 1–22. <https://doi.org/10.1128/jvi.01818-18>

Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., & Ranasinghe, P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 367–382. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>

John Hopkins University. (2020). COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering. Retrieved June 1, 2020, from <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Kieliszek, M., & Lipinski, B. (2020). Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Medical Hypotheses*, 143, 109878. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109878>

Kimball, A., Hatfield, K. M., Arons, M., James, A., Taylor, J., Spicer, K., & Jernigan, J. A. (2020). Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(13), 377–381. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>

Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J., & Schrager, S. (2009). Vitamin D: An evidence-based review. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(6), 698–706. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.06.090037>

- Lee, G., & Han, S. (2018). The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, *10*(11), 1614. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>
- Lei, G. S., Zhang, C., Cheng, B.-H., & Lee, C.-H. (2017). Mechanisms of action of vitamin D as supplemental therapy for pneumocystis pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(10). <https://doi.org/10.1128/aac.01226-17>
- Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2018). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, *71*(4), 487–494. <https://doi.org/10.1002/iub.1976>
- Lichtenstein, A., Ferreira-Júnior, M., Sales, M. M., Aguiar, F. B., Fonseca, L. A. M., Sumita, N. M., & Duarte, A. J. S. (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>
- Mawson, A. R., & Croft, A. M. (2019). Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(19), 3543. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193543>
- McGill, J. L., Kelly, S. M., Guerra-Maupome, M., Winkley, E., Henningson, J., Narasimhan, B., & Sacco, R. E. (2019). Vitamin A deficiency impairs the immune response to intranasal vaccination and RSV infection in neonatal calves. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51684-x>
- Meng, L., Zhao, X., & Zhang, H. (2019). HIPK1 Interference Attenuates Inflammation and Oxidative Stress of Acute Lung Injury via Autophagy. *Medical Science Monitor*, *25*, 827–835. <https://doi.org/10.12659/msm.912507>
- Muscogiuri, G., Pugliese, G., Barrea, L., & Colao, A. (2020). Obesity: the “Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism*, 1–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154251>
- Navarro-Alarcón, M., & López-Martínez, M. C. (2000). Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Science of The Total Environment*, *249*(1–3), 347–371. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(99\)00526-4](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(99)00526-4)

Nonnecke, B. J., McGill, J. L., Ridpath, J. F., Sacco, R. E., Lippolis, J. D., & Reinhardt, T. A. (2014). Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. *Journal of Dairy Science*, 97(9), 5566–5579. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8293>

Noy, N. (2000). Retinoid-binding proteins: mediators of retinoid action. *Biochemical Journal*, 348(3), 481. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3480481>

Pan, A., Liu, L., Wang, C., Guo, H., Hao, X., Wang, Q., & Wu, T. (2020). Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *Jama*, 1–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6130>

Papp, L. V., Lu, J., Holmgren, A., & Khanna, K. K. (2007). From Selenium to Selenoproteins: Synthesis, Identity, and Their Role in Human Health. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9(7), 775–806. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1528>

Pedruzzi, L. M., Cardozo, L. F. M. F., Medeiros, R. F., Stockler-Pintom, M. B., & Mafra, D. (2015). Association between serum ferritin and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 37(2), 171–176. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150028>

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L. F., Chernyak, Y., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *MedRxiv*, 1–24. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>

Prasad, A. S., Bao, B., Beck, F. W. J., & Sarkar, F. H. (2011). Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor- κ B. *Nutrition*, 27(7–8), 816–823. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.08.010>

Rokni, M., Ghasemi, V., & Tavakoli, Z. (2020). Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology*, 1–6. <https://doi.org/10.1002/rmv.2107>

Rosenkranz, E., Hilgers, R.-D., Uciechowski, P., Petersen, A., Plümäkers, B., & Rink, L. (2015). Zinc enhances the number of regulatory T cells in allergen-stimulated cells from atopic subjects. *European Journal of Nutrition*, 56(2), 557–567. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1100-1>

Semba, R. D. (1999). Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58(3), 719–727. <https://doi.org/10.1017/s0029665199000944>

Shanmugaraj, B., Siri wattananom, K., Wangkanont, K., & Phoolcharoen, W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.*, 38, 10–18. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>

Sharifi, A., Vahedi, H., Nedjat, S., Rafiei, H., & Hosseinzadeh-Attar, M. J. (2019). Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. *APMIS*, 127(10), 681–687. <https://doi.org/10.1111/apm.12982>

Shittu, M. O., & Afolami, O. I. (2020). Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Le Infezioni in Medicina*, 28(2), 192–197.

Sinha, S., Cheng, K., Aldape, K., Schiff, E., & Ruppin, E. (2020). Systematic Cell Line-Based Identification of Drugs Modifying ACE2 Expression. *Preprints*, 1–9. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0446.v1>

Skröder, H. M., Hamadani, J. D., Tofail, F., Persson, L. Å., Vahter, M. E., & Kippler, M. J. (2015). Selenium status in pregnancy influences children's cognitive function at 1.5 years of age. *Clinical Nutrition*, 34(5), 923–930. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.09.020>

Suzuki, H., Kume, A., & Herbas, M. (2018). Potential of Vitamin E Deficiency, Induced by Inhibition of α -Tocopherol Efflux, in Murine Malaria Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 64. <https://doi.org/10.3390/ijms20010064>

Tian, S., Hu, N., Lou, J., Chen, K., Kang, X., Xiang, Z., & Zhang, J. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*, 80(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>

Tuñas, I. T. de C., Silva, E. T. da, Santiago, S. B. S., Maia, K. D., & Silva-Júnior, G. O. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Preventive Approach to Dentistry. *Revista Brasileira de Odontologia*, 77(e1766), 1–6.

Tureck, C., Locateli, G., Corrêa, V. G., & Koehnlein, E. A. (2017). Avaliação da ingestão de nutrientes antioxidantes pela população brasileira e sua relação com o estado nutricional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 20(1), 30–42. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010003>

Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., Guo, L., & Chen, Y. (2020). Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*, 20021832. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>

Wang, J., Um, P., Dickerman, B., & Liu, J. (2018). Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients*, 10(5), 584. <https://doi.org/10.3390/nu10050584>

Wang, M., Guo, L., Chen, Q., Xia, G., & Wang, B. (2020). Typical radiological progression and clinical features of patients with coronavirus disease 2019. *Aging*, 12, 1–8. <https://doi.org/10.18632/aging.103170>

Wimalawansa, S. J. (2020). Global epidemic of coronavirus–COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*, 7, 432–438.

World Health Organization. (2004). Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition.

World Health Organization: Geneva, Switzerland.

Wynn, T. A., & Vannella, K. M. (2016). Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, 44(3), 450–462. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>

Yan, C. H., Faraji, F., Prajapati, D. P., Boone, C. E., & DeConde, A. S. (2020). Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 1–18. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>

Yan, X., Fu, X., Jia, Y., Ma, X., Tao, J., Yang, T., & Wei, J. (2019). Nrf2/Keap1/ARE Signaling Mediated an Antioxidative Protection of Human Placental Mesenchymal Stem Cells of Fetal Origin in Alveolar Epithelial Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/2654910>

Zabetakis, I., Lordan, R., Norton, C., & Tsoupras, A. (2020). COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*, 12(5), 1466. <https://doi.org/10.3390/nu12051466>

Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(6), 1297–1299. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa095>

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>

Zhang, R., Wang, X., Ni, L., Di, X., Ma, B., Niu, S., & Reiter, R. J. (2020). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences*, 250, 117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>

Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Wenna Lúcia Lima – 11,11%

Mara Cristina Carvalho Batista – 11,11%

Valmir Oliveira Silvino – 11,11%

Rayane Carvalho de Moura – 11,11%

Islanne Leal Mendes – 11,11%

Mayara Storel Beserra de Moura – 11,11%

Nadya Kelly Carvalho Batista – 11,11%

Kael Rafael Silva – 11,11%

Anne Karynne da Silva Barbosa – 11,11%