

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**O USO DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS E POLIVITAMÍNICOS NO CONTEXTO  
PANDÊMICO DA COVID-19**

**Daniela Siqueira Balero**

Orientador(a): Prof. Dr. Uelinton Pinto, Ph.D.

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

São Paulo, 2022.

## RESUMO

BALERO, D. S. **O uso de suplementos vitamínicos e polivitamínicos no contexto pandêmico da COVID-19.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de FarmáciaBioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

**Palavras-chave:** Suplemento alimentar, COVID-19, pandemia, hipervitaminose, coronavírus, hipovitaminose.

**INTRODUÇÃO:** O consumo de suplementos vitamínicos e polivitamínicos aumentou desde o início da pandemia ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2 com a intenção de prevenir ou, até mesmo, tratar a doença. Tendo em vista o exposto, há a necessidade de averiguação da utilização exacerbada, aliada ao desconhecimento a respeito dos suplementos vitamínicos e seu real papel nas funções do sistema imune, visando tanto os benefícios da utilização, como também os malefícios potencialmente causados. **OBJETIVO:** Este trabalho buscou na literatura científica dados sobre o efeito da carência de vitaminas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, assim como o uso demasiado de suplementos vitamínicos durante a pandemia da COVID-19. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Buscas por artigos científicos publicados entre o período de 2020 a 2022 foram realizadas em bases de dados como Pubmed®, ISI Web of Science®, Scielo®, Scopus® e Google Acadêmico®, relacionados à pandemia da COVID-19 quanto à suplementação alimentar, hipervitaminose e hipovitaminose. **RESULTADOS:** Os artigos utilizados como referência deste trabalho indicam a utilização exacerbada de suplementos vitamínicos durante o contexto pandêmico; entretanto, não existem dados que comprovem a eficácia

da hipervitaminose no sistema imunológico, de maneira oposta, pode ocasionar diversas reações adversas. Entretanto, a suplementação, em casos de deficiência, teve desfecho positivo. **CONCLUSÃO:** É compreendido que as vitaminas e minerais exercem papel essencial em manter o equilíbrio do metabolismo, englobando as funções celulares da imunocompetência, e, desta forma, auxiliando na prevenção de doenças. Em paralelo, é importante ressaltar que a suplementação deve ocorrer apenas sob real necessidade e com orientações de profissionais especializados, conjuntamente à uma vida saudável.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>10</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>10</b>
<b>Pesquisas do uso de suplementos vitamínicos e o sistema imunológico</b>	<b>10</b>
VITAMINA A	14
VITAMINA C	18
VITAMINA D	21
ZINCO	24
SELÊNIO	27
SUPLEMENTAÇÃO E O SISTEMA IMUNOLÓGICO	29
<b>5. PERSPECTIVAS E CONCLUSÃO</b>	<b>31</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019 um surto provocado pelo vírus SARS-CoV-2 teve início na província de Wuhan na China, levando a primeira morte reportada no mundo. Posteriormente, no início de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou este surto, gerado pelo novo coronavírus, como a pandemia da COVID19 (Coronavirus disease – 2019), por apresentar elevados índices de infectados e óbitos em curtos intervalos de tempo, em múltiplos países do globo (OMS, 2020; LU et al., 2020). O coronavírus pertence à família Coronaviridae e provoca uma infecção respiratória similar ao resfriado comum, mas que pode causar doenças respiratórias graves, como pneumonia e insuficiência pulmonar, e em pessoas com comorbidades pré-existentes, o vírus pode ser fatal (CONSELHO DE FARMÁCIA, 2020). O vírus da família Coronaviridae, o SARS-CoV-2 é pertencente ao grupo beta-coronavírus e é responsável por doenças respiratórias graves, como a que desencadeou a pandemia vivenciada desde 2020, de grande proporção: a síndrome respiratória aguda severa (SARS - Severe Acute Respiratory Syndrome) (Gheblawi et al., 2020; Zhou et al., 2020) devido, também, à sua agilidade em se propagar. Isso se deve ao fato de que mesmo pacientes assintomáticos são capazes de transmitir o vírus. Um estudo publicado no periódico Science pelos autores Ruiyun Li, et al., 2020, demonstrou que dois terços das infecções foram transmitidas por pacientes sem sintomas. Adicionalmente, deve-se levar em consideração que o coronavírus é capaz de manter a infectividade até 72 horas em algumas superfícies, como plástico e alumínio.

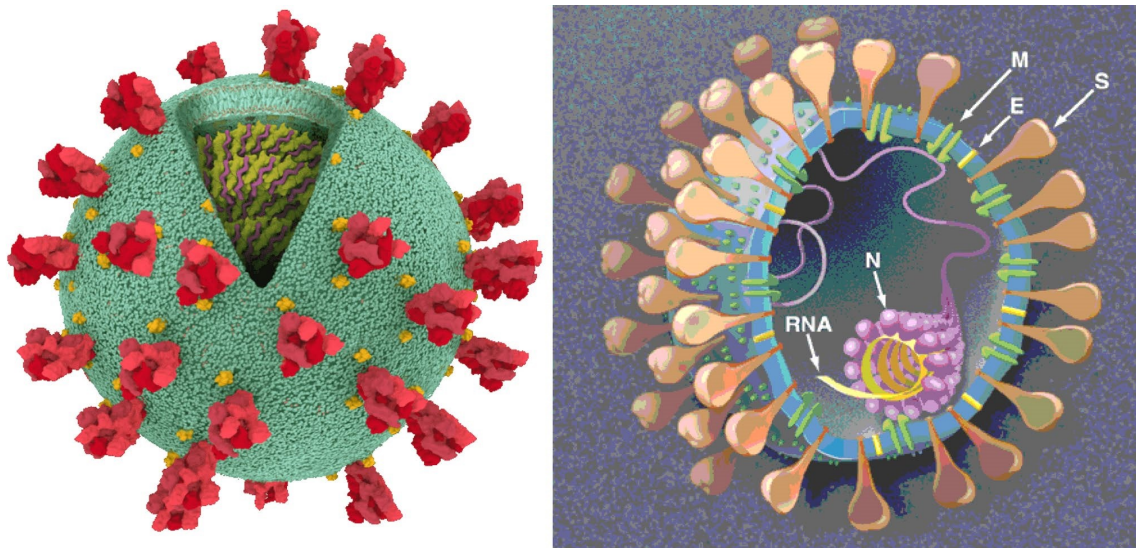
O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), no qual o material genético é caracterizado por uma molécula de RNA fita positiva (senso)<sup>1</sup> (RNA+) individual. Seu genoma contém um número inferior a 30.000 nucleotídeos, cada um deles formado por uma molécula de açúcar (ribose), um ácido fosfórico e uma base nitrogenada (as bases nitrogenadas são adenina, citosina, guanina e uracila). Aproximadamente 29 diferentes proteínas virais foram identificadas; entre elas, as mais relevantes são a glicoproteína *spike*, reconhecida como proteína S, e a proteína N, do nucleocapsídeo viral (Ceraolo et al., 2020). A proteína S permite a entrada do vírus na célula hospedeira pela ligação ao receptor celular e à fusão na membrana (trata-se de um vírus envelopado). A proteína do nucleocapsídeo, por sua vez, regula o processo de replicação viral.

A infecção pelo vírus SARSCoV-2 se dá a partir da enzima conversora de angiotensina 2: uma vez que este vírus tem um estrutura membranosa composta por proteínas em forma de espinhos que lembram uma coroa, e penetra na célula a partir de receptores celulares, enzima conversora de angiotensina 2 (Gheblawi et al., 2020). A infecção pelo coronavírus tem início com a ligação da proteína S no receptor alvo das células hospedeiras. As vias são determinadas pela localização das proteases necessárias para a ativação da proteína *spike* (proteína S) de SARS-CoV-2. A fusão do coronavírus ao receptor celular, ACE2 (ECA2), pode suceder na absorção de virions nos endossomos, onde a proteína *spike* é ativada pela protease principal (3CLpro). Alternativamente, nas células com proteases na membrana citoplasmática, a proteína *spike* pode ser ativada pela protease TMPRSS2<sup>1</sup> na superfície da célula, posterior à sua ligação ao

---

<sup>1</sup> É uma enzima protease serina, um elemento necessário à infecção pelo vírus SARS-CoV-2; tem sido associada a processos fisiológicos e patológicos tais como digestão, remodelação de tecidos, coagulação do sangue, fertilidade, respostas inflamatórias, invasão de células tumorais, apoptose, entre outros (THUNDERS et al, 2020).

receptor ACE2 (ECA2), resultando na fusão da membrana viral com a membrana plasmática (FREITAS et al., 2021). Desta forma, é importante destacar que as terapias sejam elaboradas para interrupção do ciclo viral ou nos receptores de proteínas das moléculas para inibição dos vírus, como os inibidores de protease (Shanmugaraj, Siriwattananom, Wangkanont, & Phoolcharoen, 2020).



*Figura 1 - Estrutura do vírus SARS-Cov-2: M: membrana lipídica; S: espícula de contato do vírus com receptores celulares; E: envoltório glicoproteico; RNA+: material genético viral; N: nucleocapsídeo proteico). Fonte: Corum J, Zimmer C (2020); Holmes KV, Enjuanes L (2003).<sup>2</sup>*

A transmissão do SARS-COV-2 pode ocorrer principalmente de pessoa a pessoa. O contágio se deve, principalmente, pelo contato próximo (aproximadamente dois metros), no qual partículas respiratórias são compartilhadas; o vírus é expelido através de secreções respiratórias, assim,

uma pessoa portando a infecção pode tossir, espirrar ou falar e, desta forma, infectar outra pessoa com o vírus expelido através da inalação ou em contato direto com as membranas mucosas (MEYEROWITZ, 2020). Em contrapartida, a contaminação indireta, às vezes subestimada, se dá pelo contato com superfícies ou objetos utilizados pela pessoa infectada que depositou ali partículas contaminadas com o coronavírus (Ministério da Saúde, 2021). Isto posto, a melhor forma para prevenção do contágio é cumprindo a quarentena estabelecida. Adicionalmente, é relevante a contínua higienização das mãos e ambientes, que se cubra o nariz e a boca ao falar, espirrar e tossir, através da utilização de máscaras, que se evite aglomerações e optar por ambientes ventilados e o não compartilhamento de objetos pessoais (BRASIL, 2020; WATKINS, 2020).

Segundo dados coletados em agosto de 2022, através do repositório COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University, o número de casos de COVID-19 no Brasil era de 33,8 milhões; e o número de mortos, 678 mil; as pessoas infectadas e não hospitalizadas sintomáticas costumam apresentar os sinais mais comuns como: tosse, febre, coriza, dor de garganta e dispneia (ANNWEILER, 2021).

Desde o momento da disseminação das primeiras notícias sobre a COVID19, o assunto vem sendo exposto de forma exaustiva em redes sociais e veículos de comunicação em massa. Levando em consideração a nutrição, as informações que objetivam direcionar a população ao consumo de vitaminas, polivitamínicos ou alimentos no combate ou prevenção da doença também ganharam repercussão. A nutrição é um componente crucial para o desenvolvimento e a saúde humana. É de conhecimento comum que uma alimentação equilibrada e saudável está relacionada, dentre outras, com o crescimento adequado na infância, melhor resposta imune, menor risco de

desenvolvimento de doenças e, também, à uma expectativa de vida maior. Desta forma, uma dieta saudável e equilibrada tem a capacidade de promover a saúde, assim como prevenir doenças (BARTRINA et al., 2006; WHO, 2018). Uma alimentação desequilibrada, tanto quantitativamente quanto qualitativamente, pode gerar uma série de consequências, em especial, as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), que podem estar diretamente ligadas aos hábitos alimentares. As DCNTs são um grupo de enfermidades que incluem obesidade, diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, câncer e algumas enfermidades pulmonares que diminuem a qualidade e expectativa de vida (ABARCAGÓMEZ et al., 2017). É relevante também o fato de que pacientes portadores de DCNTs estão entre os mais suscetíveis a ação de doenças oportunistas, como algumas doenças virais e bacterianas. Deste modo, essas pessoas compõem o grupo de risco de indivíduos que estão mais vulneráveis à ação de infecções, como por exemplo, a COVID-19 (GASMI et al., 2020; CDC, 2020).

A preservação do sistema imunológico tem como coadjuvante os nutrientes obtidos através da alimentação; desta maneira, qualquer desequilíbrio nutricional pode afetar a integridade do funcionamento do sistema imunológico (LÓPEZ; BERMEJO, 2017). Entretanto, não existe um superalimento ou fórmula nutricional, com comprovação científica, capaz de impedir ou curar o corpo de contaminações virais (CFN, 2020). Alguns nutrientes como Vitaminas A, C, D, zinco e selênio têm potencial de agir beneficemente no sistema imunológico. A vitamina A, por exemplo, auxilia na preservação da integridade estrutural e funcional das células da pele, do trato respiratório, entre outros. É também importante para o bom funcionamento das células do sistema imune (MAGGINI et al., 2018). Já a vitamina C, dentre as suas diversas funções, age como um

importante antioxidante, auxiliando no aumento de anticorpos, e, ainda, atua na diferenciação e proliferação de células do sistema imune (CARR; MAGGINI, 2017). O Ferro possui diversas funções, como por exemplo, ser fundamental para diferenciação e crescimento celular e componente de enzimas críticas para o funcionamento das células imunes (MAGGINI et al., 2018). O zinco tem um papel importante como antioxidante e exerce um papel central no crescimento celular e diferenciação de células imunes que demonstram rápida diferenciação e renovação (MAGGINI et al., 2018). O selênio auxilia na regulação do sistema imunológico (MAGGINI et al., 2018).

Estudos demonstram a relação entre inflamação e concentrações séricas de vitaminas (A, C, D e E) e minerais (zinco e selênio) (IMDAD et al., 2019; MCGILL et al., 2019; Pedruzzi et al., 2015; TURECK et al., 2017). Desta forma, pacientes que apresentam diminuição sérica considerável destes micronutrientes podem apresentar pior evolução clínica de doenças infecciosas, que causam inflamações, como é o caso da COVID-19. Em virtude do demonstrado anteriormente, a averiguação através de dados coletados de artigos e documentos científicos publicados é de acentuada importância, tendo em vista a extensa utilização de suplementos vitamínicos no contexto pandêmico com a finalidade de tratamento/prevenção ao SARS-COV-2, a real necessidade ou não, além da dimensão contagiante do coronavírus globalmente e a íntima proximidade da imunidade com a alimentação.

## **2. OBJETIVOS**

Este trabalho teve como objetivo buscar na literatura científica dados sobre

o efeito da carência de vitaminas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, assim como o uso demasiado de suplementos vitamínicos durante a pandemia da COVID-

19.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram realizadas buscas em bases de dados como Pubmed®, ISI Web of Science®, Scielo®, Scopus®, e Google Acadêmico®, por artigos científicos relacionados ao uso de vitaminas no contexto da COVID-19. Adicionalmente, para uma otimização da coleta de dados, pesquisas relacionadas à sobredosagem das vitaminas (Hipervitaminose), a relação terapêutica das vitaminas com a COVID-19 e a imunidade afetada por essa doença foram realizadas.

O acervo de palavras-chave utilizadas para a pesquisa foi: COVID-19, vitamina (vitamin), vitaminas e COVID-19 (vitamins and COVID-19), coronavírus (coronavirus), hipervitaminose (hypervitaminosis), prevenção (prevention), tratamento (treatment) e SARS-CoV-2. Estas palavras foram utilizadas de forma combinada ou separadamente. Os critérios de busca estabelecidos foram trabalhos publicados durante o período de 2020 a 2022, em idiomas inglês, português e espanhol e excluídos aqueles que não se enquadraram ao tema desenvolvido ou aos critérios estabelecidos.

### **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## **Pesquisas do uso de suplementos vitamínicos e o sistema imunológico**

Apesar dos benefícios acima relatados, com o propósito de potencializar a imunidade, minimizando os efeitos do coronavírus no organismo, a utilização de suplementos alimentares vem sendo amplamente divulgada através dos meios de comunicação social, em sua maior parte, por pessoas sem o conhecimento adequado para fazê-la e com embasamento científico inexistente (CFN, 2020).

As vitaminas e suplementos têm um papel primordial no sistema imunológico; a vitamina A auxilia no sistema imune, uma vez que modula a resposta de células fagocitárias, assim, auxiliando na fagocitose; O papel da vitamina A destaca-se na formação dos tecidos epiteliais e mucosas, proliferação e regulação da apoptose de timócitos, além de regular a diferenciação, maturação e função de células do sistema imune inato (macrófagos, natural T killer, células linfóides, linfócitos T, células B), bem como a ação direta em determinados distúrbios infecciosos, como tuberculose, HIV, malária e pneumonia.

A vitamina C possui um alto poder antioxidante, impactando direta e positivamente o sistema imune. Apesar desta vitamina ser indicada por décadas a fim de prevenir gripes e resfriados (HEMILÄ H., 2017) ainda não se chegou a um consenso de quais seriam as dosagens efetivas para quaisquer outras condições do trato respiratório, como fator preventivo ou tratamento. Através de uma revisão realizada a fim de definir o papel da vitamina C na prevenção da pneumonia, foi concluído que, mesmo que se utilizada para tal finalidade, as evidências não são sustentadas e algum efeito pode ser positivo para aqueles cuja ingestão diária esteja dentro dos limites recomendadas (HEMILÄ H e LOUHIALA P, 2008).

Dentre as vitaminas, possivelmente a que esteja em maior evidência, diante de muitas publicações que relatam potenciais efeitos na prevenção da COVID-19, seria a vitamina D. Sabe-se que a vitamina D apresenta efeitos positivos em relação à resposta imunológica (GREILLER CL, MARTINEAU AR, 2015). Diversas pesquisas demonstram que a hipovitaminose de vitamina D pode comprometer o metabolismo ósseo, além de causar o desenvolvimento de doenças metabólicas como diabetes mellitus, obesidade e hipertensão, adicionalmente, complicações gestacionais (BOUILLON R et al., 1995; GRANT et al., 2020). Essa deficiência também pode estar associada ao aumento do risco de infecção respiratória viral aguda e pneumonia adquirida na comunidade (MCCARTNEY DM, BYRNE DG, 2020). Alguns estudos destacam resultados positivos na utilização dessa vitamina para o tratamento da COVID-19 (GRANT et al., 2020). A hipovitaminose pode desencadear diversas patologias, provocando dores nos ossos e fraqueza muscular, assim, deve ser levada em consideração no diagnóstico principalmente dos pacientes com COVID-19, pois o diagnóstico diferencial pode melhorar o prognóstico dos pacientes (PREMAORO, FURLANETTO TW, 2006).

Por outro lado, a hipervitaminose por vitamina D pode causar o acúmulo dessa vitamina no tecido adiposo e provocar efeitos tóxicos no organismo humano (VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ et al., 1997), tendo como manifestação mais frequente a calcinose, que consiste na extensa mineralização dos tecidos moles e artérias, podendo causar um comprometimento do sistema cardiovascular (SCHUCHD NJ et al., 2009).

Nesse contexto, é importante ressaltar que no Brasil, os suplementos alimentares são definidos pela Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA nº 243/2018 como "produto para ingestão oral,

apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados", desta forma, não pode conter em seus rótulos alegações e/ou finalidades medicamentosa ou terapêutica, seja ela preventiva, paliativa ou curativa. Desta forma, devem fazer parte de uma estratégia que visa atender às necessidades de saúde do indivíduo, e sua utilização deve servir de recurso complementar, no contexto de um estilo de vida saudável.

Apesar do exposto, as vendas de suplementos vitamínicos e polivitamínicos aumentaram consideravelmente, desde o início da pandemia da COVID-19, na maioria dos países (HAMULKA et al., 2021), o que tem preocupado especialistas quanto aos riscos que a suplementação excessiva desses nutrientes pode trazer.

Em uma pesquisa realizada pela ABIAD (Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres) em 2020, foi constatado que, comparando-se ao ano de 2015, aumentou-se 10% o consumo de suplementos alimentares em sete capitais brasileiras [Porto Alegre (RS), São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Salvador (BA), Fortaleza (CE), Brasília (DF) e Belém (PA)], sendo que 68% dos entrevistados coletaram informações a respeito do uso de suplementos pela internet. Em um contexto pandêmico, extremamente delicado para a saúde pública, é necessária uma atenção especial à saúde alimentar da população, visto que os níveis necessários das vitaminas podem não ser alcançadas por meio da alimentação, e então, a suplementação torna-se uma alternativa (HARYANTO et al., 2015; MAGGINI et al., 2018).

Em um estudo complementar realizado pela ABIAD, "Pesquisa de Mercado ABIAD – Comportamento dos Consumidores de Suplementos Alimentares durante a pandemia de Covid-19", realizada também pela Toledo &

Associados, indicou que entre os cidadãos que consomem algum tipo de suplemento, um crescimento de 48% do consumo destes produtos durante a quarentena ocasionada pela pandemia, e desses 42%, o consumo foi visando o fortalecimento da alimentação e 91% desses, com a intenção de otimizar a imunidade (ABIAD, 2021).

Em uma entrevista concedida pela diretora geral da Medley (unidade de genéricos da farmacêutica Sanofi) em 2020, Joanna Adissi informou o crescimento do consumo de suplementos multivitamínicos, isso se deve, segundo a ela, pela procura constante por mais saúde e qualidade de vida neste novo cenário de pandemia. “As pessoas estão mais preocupadas com os cuidados pessoais. O consumidor busca as vitaminas na gôndola como uma forma de empoderamento do seu autocuidado”, diz Joana. Ainda, em dados coletados por uma pesquisa realizada pela Medley afirma que existe a intensão em 73% da população de introduzir o consumo de produtos para imunidade, sendo a vitamina C e os multivitamínicos os mais destacados nas buscas nos últimos meses (SEGS, 2020).

## VITAMINA A

A vitamina A trata-se de uma vitamina lipossolúvel e se dispõe em formas retinol, retinaldeído e ácido retinóico no organismo (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). A vitamina A não é sintetizada pelo organismo, desta forma, deve ser obtida por meio da alimentação. As principais fontes são: a préformada (retinol e éster de retinil) e pró vitamina A (carotenóides) (McGill et al., 2019). A vitamina A pré-formada é encontrada em

alimentos de origem animal, como laticínios (por exemplo, iogurte, leite e queijo), fígado, óleos de peixe e leite humano; enquanto que a provitamina A é encontrada em fontes vegetais: frutas, folhas e tubérculos, couve, abóbora, batata doce, espinafre, mamão, manga e óleo de palma vermelho (Institute of Medicine, 2019; World Health Organization, 2004).

Esta vitamina é um regulador base das funções de várias células imunes inatas e adaptativas e promove a homeostase imunológica, como também se descreve por modular a fagocitose, favorecendo a reação de células fagocitárias. Segundo estudos realizados por Huang et al., (2020) sobre a vitamina e a resposta imunológica, foi evidenciado seu papel na formação dos tecidos epiteliais e mucosas, na proliferação e regulação da apoptose de timócitos; Adicionalmente, a vitamina A contribui na regulação da diferenciação, maturação e função de células do sistema imune inato (como: macrófagos, linfócitos T, natural T killer, células linfóides, células B), e também contribui agindo diretamente em determinados distúrbios infecciosos. Sua importância também baseia-se no aumento da resposta imune inata baseada em interferon aos vírus de RNA, diminuindo a replicação desses vírus (Sarohan, et. al, 2022).

O RNA de fita dupla formado dentro das células por patógenos virais é detectado principalmente por receptores de reconhecimento de padrão, incluindo o gene I induzível por ácido retinóico (RIG-I) e receptores semelhantes a RIG-I (RLRs). Esses receptores induzem a via NFkB levando à produção de interferon alfa/beta. Assim, a vitamina A induz diretamente a resposta imune antiviral inata mais imediata nas células infectadas.

A carência de vitamina A está relacionada à deficiência do sistema imunológico, podendo gerar: ruptura das barreiras mucosas nos sistemas gastrointestinal e respiratório (Davidson, et. al., 2015). Adicionalmente, existe uma queda na função de monócitos, macrófagos e células natural killer, e um

decréscimo no número e função de células T auxiliares e linfócitos B. A resposta efetiva de anticorpos também é prejudicada pelo número e disfunção dos linfócitos T, linfócitos B e plasmócitos que apresentam antígenos (CHEN et al., 2019). As alterações descritas anteriormente ocorrem nas funções do sistema imunológico devido à deficiência de vitamina A também como são observadas em pacientes com COVID-19 (Chen et al., 2019). Na COVID-19 grave, os neutrófilos e os glóbulos brancos estão aumentados, já a contagem total de linfócitos, células T CD4 +, células T CD+8, células T reguladoras (Treg), células T de memória, natural killer e células B são diminuídas; desta maneira, a síntese de anticorpos e, portanto, o sistema imunológico humoral também são prejudicados (CHEN et al., 2019). A escassez de vitamina A pode prejudicar a barreira mucosa das vias aéreas, atraso no reparo e redução de antioxidantes das vias aéreas, possivelmente facilitando a infecção por patógenos invasores (CASSANI et al., 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). Ademais, 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, et al., 2020).

Nas revisões atuais dos artigos e outros documentos publicados, existe a averiguação da possibilidade de sobredoses de vitamina A como uma terapia associada acessível para a doença COVID-19 com eventos adversos inferiores e reversíveis. São fornecidas informações sobre o efeito da vitamina A na

expressão de ACE-2 (Enzima conversora da angiotensina no trato respiratório e sua associação com o prognóstico de pacientes com Covid-19. A suplementação de vitamina A pode auxiliar em um desenvolvimento de resposta imune protetora em conjunto às vacinas (Cárdenas, et. al., 2006).

Em um estudo realizado por Sarohan et al., 2022, foram utilizados 27 pacientes para a investigação. Dos 27 pacientes do grupo, 10 receberam vitamina A e ácidos graxos insaturados, enquanto 17 não os receberam. Apesar de não ter havido uma diferença significativa entre as concentrações de vitamina A entre os grupos, o nível médio de retinol foi maior encontrado no grupo que recebeu Vitamina A ( $P > 0,05$ ). Dos 10 pacientes que receberam Vitamina A, 9 (90%) morreram; entretanto parcela significativa (8 pacientes) portavam comorbidades (Sarohan, et. al., 2022).

Importante salientar que destes 9 pacientes que vieram a óbito, 8 deles também apresentavam comorbidade. Dos 17 pacientes que não receberam vitamina A, 4 (24%) morreram. Houve uma correlação significativa entre o uso de Vitamina A e as taxas de óbito entre o grupo que recebeu Vitamina A e o grupo que não recebeu Vitamina A ( $P < 0,001$ ).

Existem outros estudos que sugerem o uso de altas doses de vitamina A para regular o sistema imunológico durante infecções, apesar do exposto anteriormente, esse entendimento não contradiz a capacidade de vitamina A para otimizar as respostas imunes e a capacidade de ativação de células T patológicas (Berggren, et. al., 2005). Estudos mostraram que o efeito da vitamina A é dose-dependente. A vista disso, os ácidos retinóicos em baixas doses fisiológicas (1 nM) induzem a liberação de mediadores inflamatórios promovendo a conversão de T1 para T17, enquanto os ácidos retinóicos em doses farmacológicas ou altas (10 nM ou superiores) inibem a conversão de T1 para

T17 e suprimem a liberação de citocinas inflamatórias e causar infecções no hospedeiro (Wilkinson, et. al., 2020).

Sua função na imunidade é de extrema importância: o ácido retinóico regula a diferenciação, maturação e função das células do sistema imunológico inato (macrófagos e neutrófilos) e dão início à resposta imediata à invasão de patógenos por fagocitose. Ainda, o ácido retinóico ativa as células T *natural killer*, que exercem funções imunorreguladoras por atividade citotóxica (Wynn & Vannella, 2016). Esta vitamina é considerada um anti-inflamatório por sua participação na função imunológica, regulando tanto as respostas imunes celulares quanto os processos imunes humorais (Wynn & Vannella, 2016).

### VITAMINA C

A vitamina C (ou ácido ascórbico, como também pode ser denominada) tratase de um composto hidrossolúvel derivado do metabolismo da glicose (Santos et al., 2019). É um elemento essencial e, por não ser metabolizado pelo organismo humano, é indispensável a sua ingestão através de uma dieta balanceada ou através da suplementação (AGAWA et al., 2009). A vitamina C é encontrada principalmente em frutas e hortaliças (brócolis, couve pimentão amarelo, caju, goiaba, mamão, manga, acerola, kiwi, laranja, dentre outros) (MAHAN, ARLIN, 2002; GREDEL, 2012; SORICE et al., 2014).

Essa vitamina é detectada em altas concentrações em células pertencentes ao sistema imune; no entanto, na presença de infecções e distúrbios que aumentam o nível de estresse no organismo, a concentração dessa vitamina tende a possivelmente diminuir rapidamente. Em contrapartida, o ácido ascórbico possui ação antioxidante, a qual evita a danificação oxidativa

das células imunes. Não obstante, ainda sustenta diversas funções do sistema imunológico, como: funções dos fagócitos, a produção de citocinas, a proliferação de linfócitos T e a expressão gênica das moléculas de adesão dos monócitos (MAHAN, ARLIN, 2002; GREDEL, 2012; SORICE et al., 2014).

De acordo com um estudo realizado por Mendes et al., 2020, a vitamina C, juntamente à vitamina D, foi a forma de suplementação mais procurada e consumida durante o isolamento devido à pandemia ocasionada pelo coronavírus. Lima et. al., (2020) expuseram que, devido ao efeito antioxidante da vitamina C e sua capacidade de atuar reduzindo infecções do trato respiratório inferior, a sua utilização pode ser uma terapia eficaz para pacientes com COVID-19. Em contrapartida, Bonfim, et. al., (2020) descreveram em um estudo sobre o papel da vitamina C na prevenção da pneumonia, tendo como conclusão que, mesmo com este composto já sendo utilizado para esta finalidade, as evidências para a situação não se sustentam e algum efeito benéfico pode ser obtido para aqueles cuja ingestão diária esteja dentro dos limites máximos de Ingestão Diária de Vitamina C toleráveis e que, provavelmente, não apresentariam riscos de efeitos adversos (até 2g ao dia, ) (Bonfim et al., 2020).

A dose de ingestão diária recomendada da vitamina C para homens adultos é 90 mg, enquanto que para as mulheres adultas é de 75 mg, segundo Recommended Dietary Allowances (RDA) (RDA, 2000). Para crianças de 0 a 12 meses, a ingestão desta vitamina é de 20 mg/dia, segundo a Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos (EFSA, 2013). As principais fontes da vitamina C são: frutas cítricas, repolho, brócolis, couve, dentre outras fontes de origens vegetais - e em alimentos de origem animal como fígado, leite e carne, mas para estes em quantidades menores (Cavalari & Sanches, 2018).

A relação dos seres humanos com a vitamina C é de indispensabilidade visto que a carência de vitamina C (ascorbato) na dieta está associada a uma infinidade de sintomas, refletindo as diversas funções atribuídas à vitamina (Grosso, 2013). Conhecida por possuir efeitos imunoestimulantes, propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, antivirais e efeito antimutagênico (Dennis & Witting, 2017), a vitamina C exerce efeitos positivos no sistema imune, tanto inato quanto adquirido, podendo atuar estimulando a migração de neutrófilos para o local da infecção, otimizando a fagocitose, a geração de oxidantes e a morte microbiana. Simultaneamente, protege o tecido hospedeiro de danos excessivos, intensificando a apoptose e a depuração de neutrófilos pelos macrófagos e diminuindo a necrose de neutrófilos (A. Carr & Maggini, 2017; Hemilä, 2017).

A vitamina C apresenta diversas características que a tornam considerável na prevenção e cura de infecções virais. Sua utilização como medicamento contra doenças infecciosas também é bastante descrita. Distintos mecanismos fazem parte da ação antiviral da vitamina C, incluindo as imunomodulatórias (Allegra et al., 2020). Allegra et al., 2020 propõem que a vitamina C reduz a duração da gripe comum, mas os efeitos contra a COVID-19 não são conhecidos. Em uma análise de 12 estudos com 1.766 pacientes internados em UTI, revelou-se que a vitamina C diminuiu a duração da internação em 8%. Em outra análise, oito estudos demonstraram que a vitamina C reduziu o período de ventilação mecânica em pacientes que necessitaram desta intervenção (TONACCI et. al., 2020). Há evidências de que as concentrações de vitamina C reduzem drasticamente em pacientes acometidos por doença severa, e considera-se que a vitamina C é capaz de reduzir a tempestade de citocinas via mecanismos não completamente conhecidos (Murphy, 2015).

A vitamina C dá suporte a várias funções celulares, compreendendo a modificação da suscetibilidade a várias infecções virais e influenciando a inflamação; um dos principais direcionadores desse interesse é que os leucócitos acumulam a vitamina em altas concentrações intracelulares, sinalizando um importante papel para ela nessas células (Ang, 2018). A vitamina C aprimora a quimiotaxia dos neutrófilos, a fagocitose e a depuração microbiana (Carr & Maggini, 2017) além de promover aumento de células T, células *natural killer* e modular suas funções (Van Gorkom et al., 2018).

Estudos de meta-análise demonstraram que a vitamina C, pode reduzir o tempo de permanência do paciente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e encurtar o tempo de duração da ventilação mecânica (Hemilä & Chalker, 2019; Hemilä & Chalker, 2020). Entretanto, como já frisado, as evidências dos efeitos positivos podem ser obtidos através da ingestão diária dentro dos limites recomendados, já que apesar de não haver a hipervitaminose de vitamina C, uma vez que os excessos da mesma são eliminados na urina, eventos indesejáveis podem ocorrer, como a formação de cálculos em pessoas com problemas renais (com doses superiores a 4g). Acima de 10g causa mal-estar, diarreia e brotoejas (CAVALARI et al., 2018). Ainda, é importante ressaltar que o excesso de vitamina C não terá também um excesso de resposta positiva, ou seja, a recomendação diária é o que deve ser seguido (MANUAL MSD Versão para Profissionais de Saúde, 2022).

## VITAMINA D

Trata-se de uma vitamina lipossolúvel, com ampla distribuição, que abrange substâncias similares aos compostos esteróides, exemplos como a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalfiferol) (MCALINDON; LO, 2007). A

PróVitamina D (ou 7-deidrocolesterol) é sintetizada de modo não enzimática tanto pela derme quanto pela epiderme, e também pode ainda ser obtida por meio da alimentação e suplementação (DIMAKOPOULOS et al., 2020). As fontes alimentares de vitamina D equivalem às fontes de vitamina D2, obtidas em quantidades limitadas em cogumelos, leite e manteiga irradiados por luz ultravioleta. Já a vitamina D3 é encontrada, predominantemente em peixes gordurosos, como salmão, cavala e arenque e, em menor proporção, em carnes, gema de ovo, leite e manteiga (MATTILA et al., 1995).

A vitamina D sempre foi muito visada quanto aos seus efeitos ao metabolismo do cálcio e à saúde óssea. Ademais de sua participação no metabolismo ósseo, a vitamina D está relacionada a outros transtornos clínicos, como por exemplo, diabetes, doenças cardiovasculares, câncer, distúrbios psiquiátricos, doenças neuromusculares e infecções virais (Lichtenstein et al., 2013). Entretanto, com a confirmação da existência de receptores da vitamina D em várias células, novas eficiências da vitamina D foram descobertas aumentando, assim, sua atuação de prevenção ao tratamento de várias doenças crônicas. Dentre as diferentes células que a vitamina D tem ação, também integram as do sistema imunológico, ou seja, o receptor da vitamina D descoberto em células do sistema imune apresenta antígenos, macrófagos e células T, demonstrando a provável função da vitamina nesse sistema. A vitamina D vai agir inibindo a multiplicação e apoptose das células B ativadas, como também, a inibição e separação dos linfócitos B em células plasmáticas e de memória. Tendo em vista os linfócitos T, a vitamina D regula sua proliferação e função (MARTINI et al., 2017).

No sistema imunológico inato, a vitamina D tem a capacidade de reduzir as concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose

tumoral  $\alpha$  e interferon  $\gamma$  e ampliar a expressão de citocinas anti-inflamatórias por macrófagos (Gombart et al., 2019). Já na imunidade adquirida, a vitamina D atua na supressão das respostas mediadas pela célula auxiliar T tipo 1, em especial na produção de citocinas inflamatórias interleucina-2 e interferon gama, também promove a produção de citocinas pelas células T helper tipo 2, melhorando a supressão indireta das células T tipo 1 e proporciona a indução das células reguladoras T, inibindo assim os processos inflamatórios (Cantorna et al., 2015).

Nas doenças infecciosas é possível observar a produção de substâncias antimicrobianas que podem ampliar a eliminação de bactérias, fungos e invasores, como por exemplo, os vírus. Recentemente, são crescentes os números de estudos que demonstram o papel da vitamina D em processos infecciosos, contudo esses benefícios foram notáveis com mais ênfase no tratamento da tuberculose e da pneumonia, após a suplementação da vitamina D, observando-se um aumento da atividade antimicrobiana dos macrófagos. No âmbito das doenças pulmonares, estudos sugerem que níveis altos da vitamina D sejam associados, com objetivo de melhorar a função pulmonar. Na doença pulmonar obstrutiva crônica foram observados níveis baixos de receptores da vitamina D nos pacientes, sugerindo sua associação com enfisema e diminuição da função pulmonar. (SOUSA DOS SANTOS et al., 2020)

Miranda (2020) realizou um estudo demonstrando que a suplementação com vitamina D se mostrou protetiva contra infecções agudas do trato respiratório. Neste estudo, quando divididos em subgrupos, o subgrupo com níveis séricos  $< 25$  nmol/L mostrou se beneficiar das suplementações ( $P=0,002$ ), com um número necessário ao tratamento de 8 (5-21); porém o subgrupo com níveis de vitamina D  $> 25$  nmol/L não mostraram diferença estatisticamente significativa ( $P=0,15$ ). Quanto menor eram os níveis de vitamina D, abaixo de 25 nmol/L, maior era a proteção da suplementação de vitamina D contra infecções

do trato respiratório. A suplementação de vitamina D, portanto, se mostrou segura e com raros efeitos adversos, mantendo os níveis dentro dos valores de referência, (hipercalcemia 0,5% e nefrolitíase 0,2%).

Entretanto, apesar da vitamina D dispor da capacidade de reduzir as infecções, incluindo as do trato respiratório, levando em consideração principalmente através da modulação da resposta imune do hospedeiro, na imunidade celular, a vitamina D aumenta a secreção de peptídeos antimicrobianos e reduz a hipercitocinemia; já na imunidade adaptativa, a vitamina D modula a resposta, para aumentar o perfil Th2 (anti-inflamatório) e reduzir o perfil Th1 (pró-inflamatório). Ou seja, apesar do exposto, a vitamina D permite que a inflamação ocorra, mas sob controle, para evitar lesões teciduais.

Desta forma, a vitamina D pode ser uma aliada no combate à COVID-19 e, por esse motivo, é necessário o conhecimento clínico dos pacientes com COVID-19, visto que se apresentarem níveis insuficientes dessa vitamina D, deve-se realizar a suplementação adequada. O mecanismo da suplementação deve ser administrado a partir de uma orientação médica ou de profissionais habilitados, tendo em vista que a automedicação é um problema de saúde pública grave, principalmente pelo fato de se dosar as taxas para verificar a necessidade real da suplementação farmacológica ou até mesmo doses extras, pois os protocolos de investigação clínica buscam exatamente acompanhar a dosagem sanguínea para constatar a dosagem ideal para cada indivíduo. (SOUSA DOS SANTOS et al., 2020).

## ZINCO

O zinco é avaliado como um dos oligoelementos mais consideráveis do corpo humano por desempenhar inúmeras funções nas células, dentre elas, metabolismo intracelular, catálise enzimática e neurotransmissões (BLINOV et al., 2021). É um metal encontrado especialmente na clara de ovo, na carne de frango, nos mariscos, nas ostras, nas carnes vermelhas, no fígado, nas nozes e nas leguminosas (SANDSTRÖM, 1997). Refere-se a 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. A sua importância é tão expressiva que exemplo disso é a sua deficiência resultar na disfunção e números alterados de todas as células imunes; em consequência, indivíduos com níveis desse nutriente abaixo do recomendado como ideal têm um risco maior de terem diversas doenças, tais como câncer, distúrbios autoimunes e doenças infecciosas (ROOHANI, N. et al., 2013; SCHOMBURG et al., 2019; WESSELS et al., 2020). Adicionalmente, é importante ressaltar que o zinco tem funções antivirais e antioxidantes e regula a atividade inflamatória (READ et al., 2019).

A deficiência de zinco vem sendo relacionada a níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio e predisposição para progressão severa de doenças inflamatórias, particularmente àquelas que afetam o pulmão, e, frequentemente essas podem ser revertidas ao suplementar com zinco (SOUTO et. al., 2021).

As suas características antivirais atuam controlando a homeostase do organismo, fazendo com que haja um decréscimo das citocinas inflamatórias e, dessa forma, haja o equilíbrio e função das células T (KELLENI, 2021). Conforme exposto por Martins, Oliveira e Sales (2020), o zinco é um micronutriente estudado, principalmente em assuntos relacionados a resfriados comuns, confirmando melhora significativa nos sintomas. Já no que se refere à COVID-

19, existe a exposição por parte de alguns autores da associação à deficiência desse mineral em pessoas infectadas: demonstrando a piora do quadro geral de saúde (LEMOS et al., 2022; LACERDA et al., 2022). Ao decorrer do período infeccioso, o zinco possivelmente se desempenha como redutor da infecção do trato respiratório e, como resultado, na diminuição da carga viral dos pacientes gravemente acometidos pela COVID-19 (DHAWAN et al., 2022).

Estudos mostraram redução na gravidade dos sintomas, da frequência e duração do resfriado comum, boa parte causado por coronavírus (WESSELS; ROLLES; RINK, 2020), posterior a suplementação de zinco (GODFREY et al., 1992; HEMILÄ, 2017), dependente da dosagem, do composto molecular ligado a esse mineral e do momento de administração após os sintomas iniciais (WANG; WIN; PANG, 2020).

Uma função conhecida do zinco é a modulação da imunidade antiviral e antibacteriana e regular a resposta inflamatória. Experimentos *in vitro* demonstram que o  $Zn^{2+}$  executa atividade antiviral através da inibição da RNA polimerase do SARSCoV (ISHIDA, 2019).

Também pode otimizar a expressão de interferon alfa (efeito antiviral via sinalização JAK/STAT 1) (CAKMAN et al., 1997; BERG et al., 2001), a citotoxicidade das células NK e T citotóxicas (GAMMOH; RINK, 2017; WESSELS; MAYWALD; RINK, 2017; ROLLES; MAYWALD; RINK, 2018) e auxiliar na manutenção da integridade do tecido pulmonar (ROSCIOLI et al., 2017). Além disso, o zinco pode equilibrar a resposta imunológica diminuindo a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (WESSELS et al., 2020), de EROs induzida pela inflamação (PRASAD et al., 2007), e a ativação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1  $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (WESSELS; ROLLES; RINK, 2020). Todas essas ações descritas potencialmente atuariam como

adjuvante na luta contra a COVID-19, ou seja, a suplementação seria benéfica, caso houvesse a necessidade de suplementação por esse nutriente.

Para que haja a indicação da suplementação preventiva desse mineral em indivíduos, uma vez que existe a possibilidade de eventos adversos ocorrerem, são necessários mais estudos para avaliar o efeito do zinco como opção terapêutica no tratamento e/ou prevenção à COVID-19,

## SELÊNIO

Trata-se de mineral disponibilizado em altas concentrações em alimentos como alho, milho, repolho e cebola. Esse micronutriente é essencial uma vez que desempenha um papel indispensável em vários processos fisiológicos e no sistema imunológico (MRITYUNJAYA et al., 2020). A sua deficiência representa um fator de risco associado à infecção por diferentes tipos de vírus, desta forma, o organismo (a imunidade) apresenta uma maior vulnerabilidade ao contágio viral (GUILLIN et al., 2019). Além disso, espécies virais patogênicas demonstram um aumento nas taxas de mutação em indivíduos com deficiência de selênio, o que pode contribuir, decisivamente, para uma evolução rápida desses microrganismos (BECK; LEVANDER; HANDY, 2003).

O selênio é um indicador de inflamação e estado oxidativo. A baixa concentração desse oligoelemento tem sido associada à função imunológica deficiente, maior risco de mortalidade e declínio cognitivo. Já em concentrações de selênio adequadas ou suplementadas tem mostrado efeitos antivirais (CALDER et al., 2020; JAYAWARDENA et al., 2020).

Apesar dos escassos artigos de estudos clínicos com grupos controles para o selênio (até o momento não foi possível encontrar algo do gênero), foram realizados estudos transversais, com a finalidade de expor dados sobre os níveis

de selênio encontrados em pacientes acometidos por COVID-19, descobertos recentes e que relacionam as taxas de recuperação da doença com a quantidade de selênio no organismo humano (ZHANG et al., 2020). Exemplificando, em um recente estudo europeu foi mostrado que a concentração de selênio foi significativamente superior em amostras de pacientes que sobreviveram à COVID-19, quando em comparação aos não sobreviventes ( $53,3 \pm 16,2$  vs.  $40,8 \pm 8,1$   $\mu\text{g/L}$  , respectivamente), desta forma, podendo a deficiência desse nutriente estar associada ao risco de morte pela doença (MOGHADDAM et al., 2020). Outro estudo realizado na China mostrou que a taxa de cura da COVID-19 na cidade de Enshi (36,4%), conhecida pela alta ingestão de selênio pela população, foi muito maior do que em outras cidades da província de Hubei (média de 13,1%) (ZHANG et al., 2020). 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 em vista a importância do selênio e, ainda, levando em consideração que infecções virais tendem a diminuir consideravelmente a concentração de selênio sérico nos seres humanos (AVERY; HOFFMANN, 2018) nesse quadro pandêmico, a suplementação, em doses adequadas, em indivíduos que possuem níveis abaixo dos ideais, tem o potencial de trazer benefícios aos pacientes, como medida complementar no tratamento da COVID-19. O selênio pode atuar de forma positiva contra a patogênese do SARS-CoV-2 de variadas formas que incluem o aumento de linfócitos T, que são os responsáveis pela resposta imune antiviral, das funções inatas das células e da atividade das células natural killer (MRITYUNJAYA et al., 2020). Por outra via,

esse mineral pode suprimir a ativação de NF- $\kappa$ B e a liberação de citocinas pró-inflamatórias (DHANJAL et al., 2017).

Apesar de o selênio ter se apresentado capaz de aumentar a resistência a infecções respiratórias em humanos (KIELISZEK; LIPINSKI, 2020), dados sobre os efeitos da sua suplementação quanto à infecção pelo SARS-CoV-2 são limitadas, sendo necessários ainda estudos clínicos que comprovem o seu real benefício, visto ainda, que a suplementação deve ser realizada aos pacientes que apresentam deficiência do selênio, e que a sua exposição ao excesso não comprovou potencial tratamento para a COVID-19.

### SUPLEMENTAÇÃO E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Desde 2018, suplementos alimentares foram definidos pela ANVISA como “produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos, isolados ou combinados”. De acordo com a legislação brasileira, os suplementos alimentares não são medicamentos e, por isso, não servem para tratar, prevenir ou curar doenças. Os suplementos são destinados a pessoas saudáveis. Sua finalidade é fornecer nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos em complemento à alimentação. A finalidade principal do suplemento alimentar é complementar a dieta com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos. Os benefícios de seu uso estão relacionados à substância ou ao microrganismo fornecido (ANVISA, 2020).

Através de uma alimentação e sua proporção adequadas [de macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono, lipídios) e micronutrientes (vitaminas e minerais)] o organismo se dispõe de um melhor funcionamento

de suas funções fisiológicas, em especial, levando em consideração o sistema imunológico, preservando, desta forma, a manutenção da saúde (GOMBART et al., 2020). Entretanto, diferentemente do consumo rotineiro de alimentos ricos em vitaminas, a suplementação, que raramente causa nocividade à saúde, o consumo demasiado desses nutrientes através de suplementos, sem real deficiência, pode trazer danos em maior ou menor grau.

Reações adversas com o consumo em excesso de vitamina C são relatados, como náusea, diarreia, cólicas abdominais e outros distúrbios gastrointestinais, em função da sua ação osmótica quando não absorvida no trato gastrointestinal (JACOB et al., 2002). Ainda, outras reações adversas foram relacionadas ao consumo excessivo dessa vitamina, como demonstrado por alguns estudos, como a contribuição para a formação de cálculos renais, redução dos níveis de vitamina B12 e cobre, erosão do esmalte dentário e respostas alérgicas (CARR et al., 2017).

Segundo o Manual MSD (2022), as principais reações adversas constatadas pelo excesso de suplementação pela vitamina A foram dores de cabeça e erupções cutâneas. Ainda, a utilização excessiva dessa vitamina cronicamente pode provocar pelos grossos, perda parcial do cabelo e sobrancelhas, lábios rachados e pele seca e áspera e, ainda, a lesão hepática e defeitos congênitos em um feto. Ainda, em uma revisão bibliográfica realizada por Cahu, et al., 2003, sobre os componentes nutricionais que influenciam o desenvolvimento esquelético em larvas de peixes, foi demonstrado que a alta na dieta de vitamina A aumentava a incidência de deformidades ósseas, como a curvatura vertebral, fusão central e compressão de vértebra. Em outros estudos realizados foram demonstrados que o crescimento ósseo é influenciado pela ação da vitamina A (MACARI; FURLAN; GONZALES, 2002) e a ingestão

excessiva da mesma, proveniente da dieta ou suplementos, está associada negativamente com a densidade mineral óssea (CRANDALL, 2004). Além disso, de acordo com Genaro et al., 2004, foi demonstrado que uma vez que a vitamina A é ingerida em longo prazo ocorre a reabsorção e inibição da formação óssea (GENARO; MARTINI, 2004).

Quanto à vitamina D, por outro lado, aumenta a absorção de cálcio no trato gastrointestinal, desta forma, seu consumo em excesso resulta em hipercalcemia intensa, podendo ocorrer fraqueza muscular, vômitos, náuseas, perda de apetite, dor, sede em excesso, desidratação, poliúria, distúrbios neuropsiquiátricos, e cálculos renais (GALIOR et al., 2018; NIH, 2021).

A ingestão de 150-450 mg de zinco por dia tem sido associada a efeitos crônicos como função imunológica reduzida, função alterada do ferro e baixa concentração de cobre. As reações adversas do zinco, em sua forma de suplementação em excesso aguda, incluem diarreia, náuseas, perda de apetite, vômitos, dores de cabeça e cólicas abdominais (HAASE et al., 2019).

Tendo em vista o selênio, a ingestão cronicamente elevada desse nutriente pode causar a perda ou fragilização de cabelo e unhas, manchas nos dentes, diarreia, fadiga, erupções cutâneas, irritabilidade, anomalias ou lesões do sistema nervoso e náuseas. (BECK et al., 2003). Já a forma aguda da toxicidade do selênio pode provocar a síndrome do desconforto respiratório agudo, infarto do miocárdio, sensibilidade muscular, sintomas gastrointestinais e neurológicos graves, rubor facial, insuficiência renal, queda de cabelo, tremores, tontura, insuficiência cardíaca e, mais raramente, morte (INSTITUTE OF MEDICINE PANEL, 2000; SUNDE, 2006).

Diante do exposto anteriormente, é importante frisar o papel indispensável da orientação de um profissional da saúde qualificado quanto à suplementação, caso necessária, de acordo com a porção diária recomendada

de cada nutriente, também levando em consideração os níveis de ingestão máxima diária toleráveis para cada indivíduo.

## **5. PERSPECTIVAS E CONCLUSÃO**

Tendo em vista o crescente número de infectados e óbitos em decorrência da COVID-19 no mundo, diversos estudos foram realizados com a finalidade de compreender quais compostos poderiam ser utilizados para prevenção da infecção ou, até mesmo, a cura da doença. Estes agentes seriam ferramentas para potencializar a resposta imunológica ou, até mesmo, impedir a replicação viral, reduzindo assim, os casos de infecção pela COVID-19 globalmente. Paralelamente, a intensa exposição dos fatos ocorridos nos meios de comunicação, levou a variadas alegações exageradas e infundadas sobre os possíveis efeitos positivos dos suplementos alimentares no controle da doença. Ainda que o isolamento social, segundo Campos, 2020, tenha levado pessoas a buscarem uma alimentação adequada, demonstrado por uma pesquisa realizada de forma online, onde houve aumento na procura por alimentos e nutrientes que atuam no sistema imunológico - antes da pandemia, a procura nutricional correta era de 56,16%, evoluindo, para 71,63% (MENDES et al., 2020) - é importante ressaltar que, apesar de todos os dados promissores apresentados ao longo desse estudo, não há dados concretos satisfatórios, até o momento, que apoiem o uso de suplementos alimentares na prevenção e tratamento da COVID-19 em indivíduos saudáveis e bem nutridos, ou seja, a consequente hipervitaminose. Durante todo o estudo foi apresentado a forma que estado nutricional interfere diretamente na resposta imunológica, sendo que em populações onde, em sua alimentação, são observadas carências

nutricionais, existe uma maior incidência de expansão de diversas patologias, e o progresso da recuperação da doença, ter um período mais longo (CHANDRA et al., 1993). Neste contexto, o uso de suplementos alimentares como complemento da alimentação pode trazer benefícios em relação à resposta imunológica, reduzindo o poder de infecção de determinados patógenos, ou mesmo acelerando o processo de recuperação do indivíduo. Entretanto, apesar do mencionado, não existem estudos que validem que a dosagem excessiva das mesmas demonstre uma imunocompetência melhorada. Pelo contrário, a hipervitaminose pode ocasionar diversas reações prejudiciais ao organismo (MAGGINI; PIERRE; CALDER, 2018).

Vale lembrar que não há comprovação científica de benefícios do uso de vitaminas, nem de suplementos alimentares, na prevenção e tratamento da Covid-19 e nem no aumento da imunidade, exceto em pacientes que apresentam hipovitaminose ou carência mineral. Compreende-se que o uso de multivitamínicos deva-se a existência de carências de vitaminas que podem ser corrigidas com a utilização da suplementação. Mas, para corrigir uma carência, é preciso fazer o diagnóstico, o que não está ocorrendo, em sua maioria, segundo as pesquisas.

Ficou evidente após esse estudo a importância da manutenção de uma dieta alimentar saudável. Isso passa por uma dieta balanceada na ingestão de micro e macronutrientes, visando ao fortalecimento do sistema imunológico do indivíduo. Entretanto, a forma sensacionalista de como foi mostrada a função dos suplementos vitamínicos e polivitamínicos no contexto pandêmico, não está de acordo com a realidade. Eles devem ser utilizados com cautela, sempre sob a real necessidade e, logicamente, com a orientação de um profissional especializado e juntamente com uma vida saudável. Não existe um super suplemento que blindará a todos da COVID19. Atualmente existem vacinas,

normas de distanciamento, máscaras protetoras e também atos de higiene, que em conjunto, reforçarão a prevenção a esse vírus.

Por fim, é preciso frisar que as vitaminas e polivitamínicos não são infalíveis, contrabalanceando os maus hábitos de vida e promovendo uma melhora instantânea da saúde de quem utiliza. Ainda, cabe ressaltar que a decisão de suplementar ou não, bem com as doses e tempo de suplementação, cabe a um profissional da saúde qualificado, baseado em fundamentação científica para fazê-la e ainda, levando em consideração todo o histórico clínico do paciente. A suplementação de indivíduos saudáveis, que se orientam através de sites, televisão, entre outros meios de comunicação social, sem orientação de um profissional adequado, não é justificável.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- ALIMENTARES NO CONTROLE DA COVID-19. **Recital**, Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, 1 abr. 2021. Disponível em: <http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital>. Acesso em: 17 ago. 2022.
- ALLEGRA, A., TONACCI, A., PIOGGIA, G., MUSOLINO, C. & GANGEMI, S. Vitamin deficiency as risk factor for SARS-CoV-22 infection: correlation with susceptibility and prognosis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, p. 9721-9738, 2020.
- ANG, A., PULLAR, J. M., CURRIE, M. J., & VISSERS, M. C. M. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. **Biochem Soc Trans**, v. 46, ed. 5, p. 1147–59. 2018.

- AVERY, J. C.; HOFFMANN, P. R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. **Nutrients**, v. 10, ed. 9, p. 1203. 2018.
- AZIZ RODAN SAROHAN, HAKAN AKELMA, ESREF ARAÇ, OZGÜR ASLAN, OSMAN CEN. Retinol Depletion in COVID-19. **Clinical Nutrition Open Science**. 2019.
- BARAZZONI, R., BISCHOFF, S., BREDA, J., WICKRAMASINGHE, K., KRZANARIC, Z., NITZAN, D., PIRLICH, M., & SINGER, P. Experts statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV2 infection. **Clinical Nutrition Open Science**, v. 39, ed. 6, p. 1631-38. 2019.
- BECK, M. A.; LEVANDER, O. A.; HANDY, J. Selenium Deficiency and Viral Infection. **The Journal of Nutrition**, 133, n. 5, p. 1463S -1467S, 2003.
- BERGGREN SODERLUND M , FEX GA , NILSSON-EHLE P. Concentrações de retinóides no início da gravidez e em recém-nascidos e suas mães. **Am J Clin Nutr**. 2005; 81 (3): 633-636.
- BOWMAN TA, GOONEWARDENE IM, PASATIEMPO AM, ROSS AC, TAYLOR CE. Vitamin A deficiency decreases Natural Killer cells activity and interferon production in rats. **J Nutr** 1990; 120: 1264-73.
- CAHU, C.; INFANTE, J. Z.; TAKEUCHI, T. Nutritional components affecting skeletal development in larval fish larvae. **Aquaculture**, v. 227, n. 1-4, p. 245-258, 2003.
- CALDER, P. C., CARR, A. C., GOMBART, A. F., & EGGERSDORFER, M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. **Nutrients**, 12(4), 1181, 2020.
- CANTORNA, M., SNYDER, L., LIN, Y.-D., & YANG, L. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D Regulation of T cells. **Nutrients**, 7(4), 3011–3021, 2015.

- CHOUSTERMAN BG, SWIRSKI FK, WEBER GF . Tempestade de citocinas e patogênese da doença da sepse. **Seminários Imunopatol.**; 39 (5): 517 – 528, 2017.
- CARDENAS WB, LOO YM, GALE M, JR., HARTMAN AL, KIMBERLIN CR, MARTINEZ-SOBRIDO L, SAPHIRE EO, BASLER CF. 2006. Ebola virus VP35 protein binds double-stranded RNA and inhibits alpha/beta interferon production induced by RIG-I signaling. **J Virol** 80:5168–5178.
- CARR, A. C., & MAGGINI, S. Vitamin C and immune function. **Nutrients**, 9 p.121. 2017.
- CAVALARI, TAINAH G. F.; SANCHES, ROSELY ALVIM; OS EFEITOS DA VITAMINA C. 749-765. 2018.
- CASSANI, E. J. VILLABLANCA, J. DE CALISTO, S. WANG, AND J. R. MORA, Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. **Molecular Aspects of Medicine**, vol. 33, no. 1, pp. 63–76, 2012.
- CERAOLO C, GIORGI FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. **J Med Virol**. 2020.
- CHANDRA RK, SARCHIELLI P. Nutritional Status and Immune Responses. **Clinics in Laboratory Medicine**. 13(2): 455-461. 1993.
- CORUM J, ZIMMER C. Bad news wrapped in protein: inside the coronavirus genome. **New York Times.**, 2020. Disponível em: <<https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/03/science/coronavirusgenome-bad-news-wrapped-in-protein.html>> Acesso em: 13.Out.2022.
- CRANDALL, C. Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 13, n. 8, p. 939-953, 2004.

- DAVIDSON S, MAINI MK, WACK A. Efeitos promotores de doenças dos interferons tipo I em infecções virais, bacterianas e coinfeções. **J Interferon Citocina Res.** 35 ( 4 ): 252 - 264. 2015
- DENNIS, J. M., & WITTING, P. K. Protective role for antioxidants in acute kidney disease. **Nutrients.** 9, p. 718. 2017.
- ESTUDOS mostram mudanças de hábitos alimentares durante a pandemia. **Agência brasil.**, Agência brasil., p. <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-10/estudo-mostra-mudanca-de-habitos-alimentares-durante-pandemia>, 16 out. 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-10/estudo-mostra-mudanca-de-habitos-alimentares-durante-pandemia>. Acesso em: 17.ago.2022.
- IOANNIS DIMAKOPOULOS; EMMANUELLA MAGRIPLIS; ANASTASIA-VASILIKI MITSOPOULOU; DIMITRA KARAGEORGOU; IOANNA BAKOGIANNI; RENATA MICHA; GEORGE MICHAS; MICHAIL CHOURDAKIS; GEORGE P CHROUSOS; ELEFThERIA ROMA; DEMOSTHENES B PANAGIOTAKOS; ANTONIS ZAMPELAS; Intake and contribution of food groups to vitamin D intake in a representative sample of adult Greek population. **Nutrition**, v. 72, 2020.
- NOORPREET INDER KAUR DHANJAL; SIDDHARTH SHARMA; K. SANDEEP PRABHU & N. TEJO PRAKASH. Selenium supplementation through Se-rich dietary matrices can upregulate the anti-inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages. **Food and Agricultural Immunology**, 28, n. 6, p. 1374-1392. 2017.
- ZHU, Z. HUANG, L. SHI, L. WU, Y. LIU, Inferring spatial interaction patterns from sequential snapshots of spatial distributions. **Int. J. Geogr. Inf. Sci.** 32, 783–805. 2018.

- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the **European Union. EFSA Journal**, 11, 1-103. 2013
- FOGARTY, H., TOWNSEND, L., NI CHEALLAIGH, C., BERGIN, C., MARTIN-LOECHES, I., BROWNE, P. O'DONNELL, J. S. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. **British Journal of Haematology**. 2020
- FREITAS, SONIA M; MARTINS, JOAO B L; BARBOSA, ALEXANDRE R G; SOUZA, AMANDA A; VALADARES, NAPOLEÃO F; GARAY, AISEL V OLIVEIRA, GIDEANE M; NASCIMENTO, ERICA C M; DE OLIVEIRA, IZADORA C M; LIMA, JONATHAS C B; DE VIDA, JULIA F; PEREIRA, WASHINGTON A. Prevenção da infecção viral dos SARS-CoV mediante inibição das serinoproteases transmembrana II humana (TMPRSS2) e 3CLpro por um inibidor de proteases Bowman-Birk e peptídeos derivado. **Universidade de Brasília - COPEI**. 2021. Disponível em: [http://repositoriocovid19.unb.br/repositorio-projetos/prevencao-dainfeccao-viral-dos-sars-cov-mediante-inibicao-das-serinoproteasestransmembrana-ii-humana-tmprss2-e-3clpro-por-um-inibidor-de-proteasesbowman-birk-e-peptideos-derivados/?utm\\_source=rss&utm\\_medium=rss&utm\\_campaign=prevencaod-a-infeccao-viral-dos-sars-cov-mediante-inibicao-das-serinoproteasestransmembrana-ii-humana-tmprss2-e-3clpro-por-um-inibidor-de-proteasesbowman-birk-e-peptideos-derivados](http://repositoriocovid19.unb.br/repositorio-projetos/prevencao-dainfeccao-viral-dos-sars-cov-mediante-inibicao-das-serinoproteasestransmembrana-ii-humana-tmprss2-e-3clpro-por-um-inibidor-de-proteasesbowman-birk-e-peptideos-derivados/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=prevencaod-a-infeccao-viral-dos-sars-cov-mediante-inibicao-das-serinoproteasestransmembrana-ii-humana-tmprss2-e-3clpro-por-um-inibidor-de-proteasesbowman-birk-e-peptideos-derivados). Acesso em: 12.Out.2022.
- GALIOR, K.; GREBE, S.; SINGH, R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. **Nutrients**. 10, n. 8. 2018.

- GARBE A, BUCK J, HAMMERLING U. Retinoids are important cofactors in T cell activation. **J Exp Med.** 176: 109-17. 1992
- GOMBART, A. F., PIERRE, A., & MAGGINI, S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. **Nutrients.** 12(1), 236. 2020.
- GORDON DE, JANG GM, BOUHADDOU M. A SARS-CoV-2-human protein-protein interaction map reveals drug targets and potential drug-repurposing. **Nature.** 2020.
- GRANT, W. B., LAHORE, H., MCDONNELL, S. L., BAGGERLY, C. A., FRENCH, C. B., ALIANO, J. L., & BHATTOA, H. P. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. **Nutrients**, 12(4), E988. 2020.
- OLIVIA M GUILLIN; CAROLINE VINDRY ; THÉOPHILE OHLMANN; LAURENT CHAVATTE . Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. **Nutrients**, 11, n. 9, p. 2101, 2019.
- GENARO, P. S.; MARTINI, L. A. Vitamin A supplementation and risk of skeletal fracture. **Nutr Rev.**, v. 62, n. 2, p. 65-7, 2004.
- GOMBART, A. F.; PIERRE, A.; MAGGINI, S. A Review of Micronutrients and the Immune System Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. **Nutrients.** v. 12, n. 1, 2020.
- GROSSO, G., BEI, R., MISTRETTA, A., MARVENTANO, S., CALABRESE, G. & MASUELLI, L. Effects of vitamin C on health: a review of evidence. **Front. Biosci.** 18, 1017–1029. 2013.
- HAASE, H.; SCHOMBURG, L. You'd Better Zinc - Trace Element Homeostasis in Infection and Inflammation. **Nutrients** , 11, n. 9, p. 2078, 2019.
- MARKUS HOFFMANN; HANNAH KLEINE-WEBER; SIMON SCHROEDER; NADINE KRÜGER ; TANJA HERRLER; SANDRA

ERICHSEN; TOBIAS S SCHIERGENS; GEORG HERRLER; NAI-HUEI WU; ANDREAS NITSCHKE; MARCEL A MÜLLER; CHRISTIAN DROSTEN; STEFAN PÖHLMANN. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Science direct**. 2020.

- HUANG, AT, GARCIA-CARRERAS, B, HITCHINGS, MDT. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun* 11, 4704, 2020.
- INSTITUTE OF MEDICINE PANEL. Dietary, Antioxidants Related, Compounds.
- ISHIDA, T. Review on The Role of Zn<sup>2+</sup> Ions in Viral Pathogenesis and the Effect of Zn<sup>2+</sup> Ions for Host Cell-Virus Growth Inhibition. **Am J Biomed Sci & Res.**, 2, n. 1, 2019
- JACOB, R. A.; SOTOUDEH, G. Vitamin C function and status in chronic disease. **Nutr Clin Care**, 5, n. 2, p. 66-74. 2002.
- JAYAWARDENA, R., SOORIYAARACHCHI, P., CHOURDAKIS, M., JEEWANDARA, C., & RANASINGHE, P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. **Clinical Research & Reviews**, 14(4), 367–382. 2020
- JORDANA TRES SANTOS, MARISE WILSMANN KRUTZMANN, CAMILA CORREA BIERHALS, LUCIANE ROSA FEKSA; Os efeitos da suplementação com vitamina C; **Revista Conhecimento Online**, 2019.
- LEI, G. S., ZHANG, C., CHENG, B.-H., & LEE, C.-H. Mechanisms of action of vitamin D as supplemental therapy for pneumocystis pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(10). Li, E & Norris, AW.

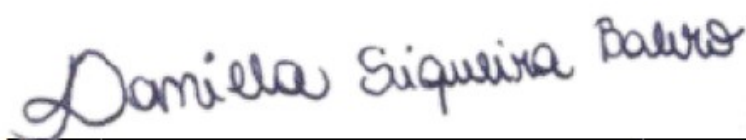
Structure/function of cytosolic vitamin A-binding proteins. **Annu Rev Nutr** 1996; 16: 205. 2017.

- LICHTENSTEIN, A., FERREIRA-JÚNIOR, M., SALES, M. M., AGUIAR, F. B., FONSECA, L. A. M., SUMITA, N. M., & DUARTE, A. J. S. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, 59(5), 495–506. 2013.
- LIMA, W. L., BATISTA, M. C. C., SILVINO, V. O., MOURA, R. C., MENDES, I. L., MOURA, M. S. B., BATISTA, N. K. C., SILVA, K. R., & BARBOSA, A. K. S. Importância nutricional das vitaminas e minerais na infecção da COVID-19. **Research Society and Development** , 9(8). 2020.
- MACARI, M.; FURLAN, R. L.; GONZALES, E. Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte. 2ª ed. [s.l.]: **Ed da FUNEP**, 2002.
- MARTINI, A. L.; PETERS, E. S. B. Cálcio e Vitamina D: Fisiologia, Nutrição e Doenças Associadas. São Paulo. **Editora Manole LTDA**. 2017.
- MATTILA, P. H. Contents of cholecalciferol, ergocalciferol, and their 25hydroxylated metabolites in milk-products and raw meat and liver as determined by Hplc. J. **Agric. Food Chem.**, v. 43, p. 2394- 2399, 1995.
- MCALINDON, T. E.; LO, G. H. Nutritional and Nutritional Supplement Interventions for Osteoarthritis. In: Osteoarthritis. **Mosby**. 2007.
- MCGILL, J. L., KELLY, S. M., GUERRA-MAUPOME, M., WINKLEY, E., HENNINGSON, J., NARASIMHAN, B., & SACCO, R. E. Vitamin A deficiency impairs the immune response to intranasal vaccination and RSV infection in neonatal calves. **Scientific Reports**, 9(1), 1–14. 2019
- MENDES, E. N., FIQUENE, J.C., BESSANI, L., SANTOS SILVA, F.C.M., MÁXIMO, N.F., & ALVAREZ, L. S. Hábitos de vida e consumo de alimentos pós pandemia de COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil. **Revista de Saúde Coletiva**. 10(58). 2020.

- MINISTÉRIO DA SAÚDE - GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/ptbr/coronavirus/como-e-transmitid>> Acesso em: 14.Out.2022.
- MIRANDA, V. Coronavírus: Qual A Relação Entre Vitamina D E Infecções Respiratórias? **PebMed**. 2020. Disponível Em: < [Coronavírus: qual a relação entre vitamina D e infecções respiratórias? - PEBMED](#)> Acesso em 12.Ago.2022.
- MOGHADDAM, A.et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*, 12, n. 7, p. 2098, 2020.
- **MSD (Versão para Profissionais de Saúde)**. Disponível em <[Anciadepend%C3%AAncia-e-toxicidade-das-vitaminas/toxicidade-da-vitaminac?query=vitamina%20cMANUAL](#)>. Acesso em: 14.Out.2022.
- MRITYUNJAYA M, PAVITHRA V, NEELAM R, JANHAVI P, HALAMI PM, RAVINDRA PV. Immune - Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. **Frontiers in immunology**, 11, p.570122 - 570122, 2020.
- MURPHY, K. Imunologia de Janeway. Ed. Artmed **Nutrients**, (8a ed.) 11(708). 2019.
- NIH. Vitamin D: Fact Sheet for Health Professionals. 2021. Disponível em: <<https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD>> Acesso em: 18.Ago.2022.
- NOY, N. Retinoid-binding proteins: mediators of retinoid action. *Biochemical Journal*, 348(3), 481. Olson JA. Carotenoids and human health. **Arch Latinoam Nutr**; 49: 7S-11S. 2000.
- SCOTT A READ; STEPHANIE OBEID; CHANTELE AHLENSTIEL; GOLO AHLENSTIEL. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. **Adv Nutr**, 10, n. 4, p. 696 - 710, 2019.

- ROOHANI, N. et al. Zinc and its importance for human health: An integrative review. **J ResMed Sci** 18, n. 2, p. 144 -157, Feb 2013.
- RUIYUN LI; SEN PEI; SEN PEI; SEN PEI; SEN PEI; WAN YANG; JEFFREY SHAMAN. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Science**. 2020 Vol 368, p 489-493, 2020.
- SANTOS, F. L., FERNANDES, P. A., RAMOS, M. J. Enzima TMPRSS2, **Rev. Ciência Elem.**, V9(4):065. 2021
- BUSCA POR MULTIVITAMÍNICOS PARA AUMENTO DA IMUNIDADE CRESCE 73% NO BRASIL EM MEIO À PANDEMIA. SEGS. 08/10/2020. Disponível em: <<https://www.segs.com.br/saude/256038-busca-por-multivitaminicos-para-aumentoda-imunidade-cresce-73-no-brasil-em-meio-a-pandemia>>. Acesso em: 11.Ago.2022.
- SEMBA RD; MUHIL AL; WARD BJ; GRIFFIN DE; SCOTT AL; NATADISASTRA G; WEST KP JR, SOMMER A. Abnormal T-cell subset proportions in vitamin-A-deficient children. **Lancet**; 341: 5-8. 1993.
- SOUZA DOS SANTOS, MARIA DE FÁTIMA; MOREIRA, UERISLEDA ALENCAR; SOUZA, FERNANDA; ANDRADE FILHO, ANTONIO DE SOUZA. Vitamina D durante a pandemia da covid-19: mudanças dos hábitos alimentares. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**. Set./Dez;24(3): 283-299. 2020.
- SUNDE, R. Selenium. In : BOWMAN, B. e RUSSELL, R. (Ed.). Present Knowledge in Nutrition. **Washington, DC: International Life Sciences Institute**,. p. 480-497. 2006
- THUNDERS, M. & B. DELAHUNT. Gene of the month: TMPRSS2
- (transmembrane serine protease 2), **Journal of clinical pathology**, 73, 12, 773-776. 2020.

- VAN GORKOM, G.N.Y.; KLEIN WOLTERINK, R.G.J.; VAN ELSEN, C.H.M.J.; WIETEN, L.; GERMERAAD, W.T.V.; BOS, G.M.J. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. **Antioxidants** 7, 41. 2018.
- ALLEGRA, TONACCI, G. PIOGGIA, C. MUSOLINO, S. GANGEMI. Vitamin deficiency as risk factor for SARS-CoV-2 infection: correlation with susceptibility and prognosis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**; 24: 9721-9738. 2020.
- UZUNIAN, ARMÊNIO; Coronavirus SARS-CoV-2 and COVID-19; **J Bras Patol Med Lab.**; 56: 1-4. 2020.
- Y. KAGAWA, SHIZU HIGASA, M. TSUJIMURA, F. KOMATSU, Y. YANAGISAWA, S. IWAMOTO, H. KUCHARSKI, J. ZAJAC. Human specific vitamin C metabolism and xenobiotic polymorphism: the optimal nutrition. **Medicine**. 2009.
- J. ZHANG, E. TAYLOR, K. BENNETT, R. SAAD, M. RAYMAN. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 111, n. 6, p. 1297-1299, 2020.



**Daniela Siqueira Balero**



Assinatura Prof. Dr. Uelinton Pinto, Ph.D

### **Agradecimentos**

Primeiramente meu agradecimento vai à pessoa que mais me apoiou em toda a minha trajetória de vida, e sem ela eu não estaria hoje defendendo meu trabalho de conclusão de curso: Minha irmã Tatiana, a qual deu de si a mim mesmo quando não havia nem para ela.

Meu agradecimento ao meu marido Fabio, que me apoiou grandemente durante todos os momentos difíceis nos quais pensei em não dar continuidade ao meu sonho de me formar.

Meu agradecimento ao Isaias, que vem colaborando com a minha visão de mim mesma e do mundo e, desta forma, me auxiliando a me tornar a pessoa que almejo ser.

Meus agradecimentos aos meus queridos pais por todo suporte dado durante a minha vida.

E por último e realmente não menos importante, meu agradecimento imenso ao meu orientador Uelinton: Muito obrigada! Não poderia ter escolhido pessoa melhor para me orientar. Muito obrigada por todo o comprometimento. O Senhor é grande e tive a honra de ter tido o senhor como professor e orientador.