

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

Arthur Silva Melem

**Estudo do uso de suplementos vitamínicos e minerais no
tratamento da infecção causada pelo coronavírus**

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

Orientador(a):

Prof. Dr. João Paulo Fabri

São Paulo

2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGIA	11
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
5. CONCLUSÃO	18
6. BIBLIOGRAFIA	18

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FIO2	Fração inspirada de oxigênio
IDR	Ingestão Diária Recomendada
IN	Instrução Normativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Se	Selênio

RESUMO

MELEM, A. S. **Estudo do uso de suplementos vitamínicos e minerais no tratamento da infecção causada pelo coronavírus.** 2022. no. X. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

INTRODUÇÃO: Baixos níveis de micronutrientes têm sido associados a resultados clínicos adversos durante infecções virais. Portanto, para maximizar a defesa imunológica contra infecções, uma dose diária de vitaminas e oligoelementos para pacientes desnutridos ou diagnosticados com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) pode ser benéfica. Estudos recentes em pacientes com COVID-19 mostraram que as deficiências de vitamina D e selênio são evidentes em pacientes com infecções agudas do trato respiratório. **OBJETIVO:** O presente trabalho teve o objetivo de revisar na literatura o papel e importância das vitaminas C e D e do mineral Selênio (Se) durante o tratamento de COVID-19. **MÉTODO:** Foram revisados artigos científicos internacionais e/ou nacionais publicados, através da busca em bases de dados como Pubmed, ISI Web of Science, SciVerse, SciELO, utilizando-se de descritores: “*covid vitamin deficiency*”, “*covid C vitamin deficiency*”, “*covid D vitamin deficiency*”, “*covid selenium deficiency*”, “*vitamin C and D in immune system*” e os mesmos descritores na língua portuguesa. **RESULTADOS:** Os dados aqui apresentados sugerem que o estado nutricional é fator determinante para uma boa resposta imunológica podendo ser a razão para o agravamento da doença que leva à fatalidade. **CONCLUSÃO:** A terapia nutricional deve fazer parte do atendimento ao paciente com COVID-19 e risco de vida, bem como para uma recuperação melhor e mais curta. Mais importante ainda, verificar a desnutrição e fornecer suplementação nutricional ideal são etapas críticas para o funcionamento ideal do sistema imunológico no corpo humano.

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 (KIMBALL et al., 2020). O número de casos da doença no mundo já ultrapassa o valor de 500 milhões de pessoas e o número de mortes é de mais de 6 milhões de pessoas, segundo dados disponibilizados pela OMS em Maio de 2022 (WHO, 2022). Atualmente, a população mundial, em grande parte, já tem acesso à vacina contra a doença, porém o aparecimento de novas cepas, associado com mobilizações anti-vacinas, ainda tornam a pandemia como uma realidade longe do fim.

Fatores de risco para o agravamento da COVID-19

É de conhecimento global que o estado nutricional interfere diretamente na resposta imunológica, sendo que em populações onde em sua alimentação são observadas carências nutricionais, há uma maior incidência de desenvolvimento de diversas patologias, e o processo de recuperação da doença tende ser mais longo (CHANDRA et al., 1993). Na literatura, relata-se que a gravidade do COVID-19 pode ser influenciada por diversos fatores, como idade, sexo, etnia e comorbidades subjacentes. Diante disso, a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) propôs 10 recomendações práticas para a prevenção da COVID-19. As recomendações incluem a prevenção da desnutrição, fornecendo quantidades

adequadas de macronutrientes para manter as necessidades de energia, proteína, gordura e carboidratos (OZ, 2017). Além disso, a suplementação suficiente com vitaminas e minerais é importante para a prevenção da infecção viral.

A alimentação adequada pode beneficiar significativamente pacientes no controle de doenças infectocontagiosas crônicas, como a COVID-19, enquanto que 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).

Regulamentação para suplementação nutricional no Brasil (ANVISA)

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", não podendo conter em seus rótulos alegações/finalidade medicamentosa ou terapêutica, seja ela preventiva, paliativa ou curativa. Tais componentes 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 (dieta, atividade física, saúde mental, bem-estar social).

De acordo com a Resolução da ANVISA descrita acima, se enquadram nesta definição suplementos de vitaminas e minerais, substâncias bioativas e probióticos, novos alimentos, alimentos com alegação de propriedade funcional, suplementos para

atletas e complementos alimentares para gestantes e nutrizes. Os valores mínimos e máximos de utilização dos compostos, na recomendação diária de consumo e por grupo populacional indicado pelo fabricante, bem como as alegações de uso dos compostos, cuja segurança fora comprovada, estão descritos na Instrução Normativa nº 28 de 2018, também publicada pela ANVISA.

A legislação vigente para requisitos sanitários para suplementos alimentares (RDC nº 243/2018 e IN nº 28/2018), permite a alegação de uso em rótulos dos produtos classificados como “auxiliares no funcionamento do sistema imune”. Dentre todos os compostos destacados na legislação, os que possuem tal alegação e são possíveis candidatos para a prevenção de doenças respiratórias como a causada pela COVID-19 constituem: vitamina C, vitamina D e selênio (BAE & KIM, 2020).

Efeitos biológicos e mecanismos de ação da vitamina C, vitamina D e selênio

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel fundamental para o organismo humano, com um alto poder antioxidante o que impacta positivamente no sistema imune (PAVLOVIC & SARAC, 2011). Apesar desta vitamina ser indicada há décadas para prevenção de gripes e resfriados, não existe atualmente um consenso de quais seriam as dosagens efetivas e se, realmente, a suplementação da Vitamina C atua nas condições de gripes, resfriados ou quaisquer outras condições do trato respiratório, seja como prevenção ou tratamento (MANELA-AZULAY et al., 2003).

A ação da vitamina C no organismo humano, dentre outros mecanismos, está relacionada à prevenção da hiperativação de células imunes por meio da inibição de proteína gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), enzima que pode regular a

taxa de glicólise em células mieloides e linfoides ativadas. Porém, em altas doses pode desenvolver atividade pró-oxidante diminuindo os sistemas de eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS), incluindo glutathione (GSH) e fosfato de nucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADPH) (BAE & KIM, 2020).

A vitamina D é um hormônio esteroide cuja principal função é a regulação do metabolismo ósseo. É produzida de forma endógena nos tecidos cutâneos após a exposição solar, bem como obtida pela ingestão de alimentos específicos ou por suplementação. Os receptores de vitamina D estão presentes em vários tipos celulares e, nos últimos anos, várias ações não calcêmicas da vitamina D estão sendo estudadas (LIMA *et al.*, 2020). Diversos estudos recentes mostram deficiência de vitamina D em proporções epidêmicas em várias partes do mundo e acompanhada de diversos agravos à saúde que vão além do comprometimento do metabolismo ósseo, ou seja, há também aumento do risco de ocorrer diversas afecções, como diabetes melitus, doenças cardiovasculares, alguns tipos de cânceres, deficiência de cognição, depressão, complicações gestacionais, autoimunidade e alergia (GALVÃO *et al.*, 2013).

Um de seus principais efeitos da vitamina D é modular as respostas das células T *helper*, reduzindo respostas imunes do tipo 1 (Th1), induzindo respostas do tipo 2 (Th2). As células Th1 produzem citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral beta (TNF- β), enquanto células Th2 produzem citocinas antiinflamatórias como interleucinas (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13). Devido a vitamina D induzir a mudança do fenótipo Th2, diminui as citocinas Th1, mas aumenta as citocinas Th2. O efeito antiinflamatório da vitamina D pode ser atribuído à inibição da ativação do fator nuclear kB (NF-kB). O receptor de vitamina D interage com a

quinase inibidora de kB para inibir a ativação de NF-kB, cuja interação é melhorada pela vitamina D (BAE & KIM, 2020).

A utilização do selênio (Se) na alimentação humana e animal tem despertado a atenção de vários pesquisadores ao redor do mundo devido ao seu duplo status: como nutriente essencial ou como componente altamente tóxico quando ingerido em altas concentrações. O Se está envolvido em diversos processos metabólicos e desempenha funções variadas. As principais funções incluem a capacidade antioxidante indireta (VIARO et al., 2001), a participação na conversão do T4 em T3, a proteção contra a ação nociva de metais pesados e xenobióticos, a redução dos riscos de doenças crônicas não transmissíveis e o aumento da resistência do sistema imunológico (DANIELS, 1996).

O mecanismo imunológico do selênio é complexo, principalmente pela incorporação em selenoproteínas. Esse mineral possui efeito protetor sobre a IL-6, IL-1 β e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Deste modo, o seu consumo influencia diretamente em diversos tipos de respostas imunes, o que implica num papel importante da suplementação deste mineral em enfermidades virais (LIMA et al., 2020).

Tabela 1 - O efeito de micronutrientes no sistema imune contra doenças infecciosas virais.

Micronutriente	Propriedades Imunomoduladoras	Consequências da deficiência / Efeitos da suplementação em doenças infecciosas, incluindo COVID-19
Vitamina C	• Citocinas antivirais como IFN-α/β • Aumentando a formação de radicais livres para diminuição da ação viral • Atenuando excessiva resposta inflamatória • Melhorando hiperativação de células imunológicas por meio da alteração do metabolismo energético	• Diminuição dos sintomas de gripe ou resfriado por tratamento com alta dose de vitamina C • Diminuição de marcadores/mediadores inflamatórios devido à administração de vitamina C em pacientes com COVID-19.

Vitamina D	• Melhorando as barreiras físicas corporais por regulação da produção de proteínas para junções de oclusão, junções aderentes e junções comunicantes. • Estimulando a produção de peptídeos antimicrobianos como catelicidina e defensinas. • Modulando respostas de células T helper para induzir uma mudança de Th1 para Th2 • Prevenindo a tempestade de citocinas por meio da diminuição de citocinas inflamatórias e ativação de NF-kB	• Correlação inversa entre nível de vitamina D e infecção viral do trato respiratório • Deficiência de vitamina D observada em pacientes com COVID-19 • Correlação inversa entre nível de vitamina D ou exposição solar e mortalidade por COVID-19 • Pior prognóstico em pacientes com COVID-19 com baixos níveis de vitamina D
Selênio	• Prevenindo mutações no genoma viral • Aumentando a ativação de células T CD4+, proliferação e diferenciação induzindo o fenótipo Th1 • Melhorando o funcionamento de células efectoras citotóxicas por meio do aumento da citotoxicidade de células T CD8+ e atividade lítica de células Natural Killers • Mantendo maturação e funções de células T, incluindo células T dependentes de produção de anticorpos • Prevenindo vasoconstrição e coagulação, o que pode aumentar a mortalidade por COVID-19	• Maior nível de selênio em pacientes sobreviventes ao COVID-19 do que fatalidades • Maior recuperação de pacientes com COVID-19 com maior nível de selênio

Fonte: (BAE M., Kim H., 2020).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão descritiva e atual sobre os possíveis efeitos do uso de suplementos alimentares providos de vitamina C, vitamina D e selênio na resposta imunológica, quando utilizados nas dosagens determinadas pela legislação vigente, e sua relação com patógenos virais no tratamento da infecção respiratória causada pelo coronavírus.

3. METODOLOGIA

Realizado a partir da revisão de artigos científicos internacionais e/ou nacionais publicados, através da busca em bases de dados como Pubmed, ISI *Web of Science*, SciVerse, SciELO, utilizando-se de descritores: “*covid vitamin deficiency*”, “*covid C vitamin deficiency*”, “*covid D vitamin deficiency*”, “*covid selenium deficiency*”, “*vitamin C and D in immune system*” e os mesmos descritores na língua portuguesa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados seis artigos publicados em revistas científicas no ano de 2020, dentre eles dois analisam a vitamina D, dois a vitamina C e dois o selênio. Os estudos foram realizados em indivíduos que contraíram a doença COVID-19 e todos possuem uma amostra de pelo menos 10 pessoas. Foram investigadas as ações destes nutrientes para o tratamento da doença.

Tabela 2. Estudos que demonstram os efeitos da suplementação de Vitaminas C e D e de Se em pacientes com COVID-19.

Estudo	Amostra	Objetivo	Método	Conclusão
(CARPAGNARO et al., 2020)	42 pacientes com falha respiratória aguda causada por COVID.	Analisar os níveis de vitamina D nos pacientes para avaliar quaisquer correlações com a gravidade e o prognóstico da doença.	Análise de dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes.	Alto índice de hipovitaminose D em pacientes com COVID-19. Um maior risco de mortalidade foi encontrado em pacientes com deficiência grave de vitamina D. Mais estudos precisam ser realizados em uma população maior.
(PINZON et al., 2020)	10 pacientes com COVID (5 homens e 5 mulheres).	Analisar os níveis de vitamina D nos pacientes para avaliar quaisquer correlações com a gravidade e o prognóstico da doença.	Análise de dados clínicos e laboratoriais dos pacientes.	Todos os pacientes apresentaram um quadro de hipovitaminose D.

(HOLFORD et al., 2020)	• 54 pacientes de COVID-19 em fase crítica.	• Verificar se a suplementação de vitamina C por via venal auxilia no tratamento e prevenção de morte.	• 54 pacientes foram tratados com placebo (água estéril) ou vitamina C intravenosa na dose de 24 g/dia por 7 dias.	• Os benefícios potenciais da vitamina C, tornam-na um candidato terapêutico atraente na redução da carga viral com suplementação oral na faixa de 2 a 8 g/dia para ajudar a atenuar a conversão para a fase crítica do COVID-19.
(HIEDRA et al., 2020)	• 17 pacientes com COVID-19 que receberam suplementação de vitamina C.	• Verificar se o uso de vitamina C auxilia na recuperação dos pacientes.	• Análise de dados demográficos e clínicos dos pacientes.	• O uso de vitamina C em pacientes com doença COVID-19 moderada a grave pode ser viável.
(MOGHADAM et al., 2020)	• 33 pacientes de COVID-19.	• Verificar se o nível de mortalidade é inversamente proporcional ao nível de Se.	• Amostras de Se foram coletadas e analisadas através de um experimento de fluorescência com raio-X.	• Análise do status do Se em pacientes com COVID-19 fornece informações diagnósticas. Os resultados fortalecem a noção de um papel relevante do Se para a convalescença de COVID-19 e apoiam a discussão sobre a suplementação adjuvante de Se em pacientes gravemente doentes e com deficiência de Se.
(MEJEED M. et al., 2020)	• 30 infectados por COVID e 30 indivíduos saudáveis (indianos).	• Verificar a diferença no nível de Selênio entre pacientes saudáveis e não saudáveis.	• Sangue e urina foram analisados cin espectroscopia de plasma-massa.	• Notou-se uma diferença significativa nos níveis de Se dos grupos.

Nos artigos selecionados, investigou-se as concentrações dos nutrientes estudados de forma direta (detecção) ou indireta (busca de evidências) em indivíduos com e sem a doença e (ou) a ação da suplementação desses nutrientes em pacientes enfermos. O espaço amostral varia consideravelmente (de 10 até 42) e os estudos foram realizados em diversas localidades do mundo, dentre elas: China, Índia, Irã,

Alemanha e Estados Unidos da América. Ao total, foram estudados 52 indivíduos para vitamina D; 42 para vitamina C; e 63 para o selênio. Nenhum dos participantes havia recebido alguma suplementação antes do início do estudo.

Os estudos que visam entender a diferença de concentrações dos nutrientes estudados entre os indivíduos infectados e saudáveis, sendo utilizado, basicamente, uma análise clínica e laboratorial dos pacientes. Os dois trabalhos que analisaram a vitamina D, determinaram a concentração de vitamina D através do método de quimioluminescência (CARPAGNANO et al., 2020; PINZON et al., 2020). Concentrações abaixo de 10 ng/mL indicam deficiência nutricional; entre 10-29 ng/mL indicam insuficiência; e acima de 29 ng/mL suficiência. Os trabalhos que exploraram o Selênio também se dedicaram a entender essa diferença. A medição foi feita através de espectroscopia de massa, utilizando amostras de sangue e urina de pacientes (MEJEED et al., 2020) e através de fluorescência por raio-X (MOGHADDAM et al., 2021).

A vitamina C foi administrada na dose de de 1 g a cada 8 horas durante 3 dias e mediu-se as taxas de dímero D, Ferritina e média de FiO₂% antes e após a suplementação. (HIEDRA et al., 2020). No estudo analisado por HOLFORD et al. (2020) foram administradas a suplementação de 24 g/dia de vitamina C por 7 dias em pacientes de Wuhan, China.

Os estudos que analisaram a concentração de vitamina D e Se (direta ou indiretamente) no organismo dos pacientes internados são considerados observacionais, uma vez que nenhuma intervenção foi realizada nestes pacientes. Por outro lado, os estudos que analisaram a vitamina C são considerados de intervenção, pois os pacientes estudados poderiam receber uma suplementação dessa vitamina com o objetivo de verificar se o organismo reagia de forma benéfica

ou não. Todos os estudos foram realizados em hospitais que tratavam de indivíduos com a doença causada pelo COVID-19. Diante disso, a principal limitação desses trabalhos está ligada ao tamanho das amostras, que é modesto e pode influenciar os resultados estatísticos. Portanto, mais estudos precisam ser realizados com uma população maior, que busquem demonstrar se o tratamento adjuvante com os compostos estudados pode ou não ser eficaz para a melhoria dos sintomas dos pacientes internados e na redução do risco de mortalidade.

A tabela abaixo contém os resultados dos artigos estudados.

Tabela 3. Resultados da suplementação de Vitaminas C e D e de Se em pacientes com COVID-19.

Estudo	Resultados
(CARPAGNARO et al., 2020)	• 81% dos pacientes apresentavam hipovitaminose D. • Não foram encontradas diferenças quanto às características demográficas e clínicas. • Uma análise de sobrevivência destacou que, após 10 dias de internação, pacientes com deficiência grave de vitamina D tiveram 50% de probabilidade de mortalidade, enquanto aqueles com vitamina D ≥ 10 ng/mL tiveram 5% de risco de mortalidade
(PINZON et al., 2020)	• 90% dos pacientes apresentaram deficiência nos níveis de vitamina D (níveis de vitamina D < 20 ng/mL) e 10% de insuficiência (níveis de vitamina D < 30 ng/mL).
(HOLFORD et al., 2020)	• Após 7 dias de tratamento, a relação PaO₂ /FiO₂ no grupo vitamina C foi de 229 mmHg versus 151 mmHg no grupo controle, e isso também melhorou ao longo do tempo no grupo vitamina C, mas caiu no grupo controle. • Os pacientes mais graves no grupo vitamina C apresentaram redução da mortalidade em 28 dias: 18% versus 50%.
(HIEDRA et al., 2020)	• A taxa de mortalidade de pacientes internados foi de 12% e 17,6% de intubação e ventilação mecânica. • Observou-se uma diminuição significativa nos marcadores inflamatórios, incluindo ferritina e dímero D, e uma tendência à diminuição das necessidades de FiO₂, após a administração de vitamina C.
(MOGHADDAM et al., 2020)	• Ambos os biomarcadores mostraram a forte correlação esperada, apontando para uma disponibilidade insuficiente de Se. • Em comparação com dados de referência de uma análise transversal europeia, os pacientes mostraram um déficit pronunciado no Se sérico total (média $\pm 50,8 \pm 15,7$ vs. $84,4 \pm 23,4$ µg/L) e SELENOP (selenoproteína) ($3,0 \pm 1,4$ vs. $4,3 \pm 1,0$ mg/L).

	O status de Se foi significativamente maior em amostras de pacientes sobreviventes com COVID em comparação com não sobreviventes (Se; $53,3 \pm 16,2$ vs. $40,8 \pm 8,1$ $\mu\text{g/L}$, SELENOP; $3,3 \pm 1,3$ vs. $2,1 \pm 0,9$ mg/L).
(MEJEED et al., 2020)	Os infectados apresentaram um nível de Se de $69,2 \pm 8,7$ ng/mL contra $79,9 \pm 10,9$ ng/mL do grupo de controle.

A suplementação de vitamina C em indivíduos infectados pela COVID-19 se mostrou benéfica no tratamento de COVID-19 uma vez que foi capaz de diminuir a taxa de mortalidade em indivíduos com casos severos da doença de 50 para 12%, como apontou HOLFORD et al. (2020). Além disso, o uso dessa substância não apresentou nenhum caso adverso. Ao longo dos últimos anos, a suplementação com a vitamina C foi identificada como uma metodologia de prevenção e tratamento de febre e gripe (GORTON et al., 1999). Entretanto, estudos recentes mostram que essa correlação é inexistente (NUNES et al., 2021). Apesar dos resultados da suplementação com vitamina C em pacientes com COVID-19 tenham sido muito promissores, ainda é necessário um maior espaço amostral para confirmar tais observações, ou seja, mais trabalhos devem ser realizados com mais pacientes com o objetivo de verificar tais descobertas. Por fim, as dosagens estabelecidas para o tratamento foram de 1 g a cada 8 horas durante 3 dias (HIEDRA et al., 2020). No estudo analisado por HOLFORD et al. (2020) foram administradas a suplementação de 24 g/dia de vitamina C por 7 dias em pacientes de Wuhan, China – dosagens que estão bem acima do estipulado pela ANVISA como mostra a tabela abaixo, e portanto, só devem ser prescritas por um profissional da saúde.

Tabela 2 – Lista dos limites máximos de nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos que não podem ser ultrapassados pelos suplementos alimentares na recomendação diária de consumo e por grupo populacional indicado pelo fabricante.

Nutriente	Dosagem Máxima
Vitamina C	1.916,02 mg

Fonte: ANVISA, 2018.

Os estudos envolvendo a suplementação e vitamina D sugerem uma possível associação entre o nível de vitamina D e a gravidade ou prognóstico da doença em pacientes afetados por SARS-CoV-2 com insuficiência respiratória aguda. Pacientes em estado grave da doença apresentam uma alta prevalência de hipovitaminose D (cerca de 81% segundo CARPAGNARO et al., 2020). Essas considerações apoiam a recomendação de que pessoas em risco de influenza e/ou COVID-19 considerem a suplementação de vitamina D para aumentar suas concentrações de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) acima de 40-60 ng/mL, e que o tratamento de pacientes infectados com influenza e /ou COVID-19 inclui doses mais altas de vitamina D. No entanto, ensaios clínicos randomizados e grandes estudos populacionais devem ser conduzidos para avaliar essas recomendações especificamente em pacientes com COVID-19.

Por fim, os trabalhos que analisaram o efeito do selênio constataram que pacientes que sofrem de COVID-19 apresentam uma deficiência de selênio no sangue, juntamente com baixas concentrações do transportador de selênio e baixa atividade enzimática. Porém, a análise de selênio não está prontamente disponível em todas as clínicas e hospitais, e muitos sistemas de testes analíticos comerciais ou experimentais para a quantificação de selenoproteína não estão produzindo resultados precisos (SAITO et al., 2018), causando confusão. Por esta razão, evitar a deficiência grave de Se nos ambientes preventivo e clínico utilizando uma dieta balanceada ou suplementos adequados pode ser interessante. No entanto, ensaios

clínicos randomizados e grandes estudos populacionais devem ser conduzidos para avaliar essas recomendações especificamente em pacientes com COVID-19.

De uma maneira geral, os potenciais benefícios da vitamina C na COVID-19 incluem seu baixo custo, perfil de segurança e múltiplas ações modificadoras da doença (efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores). Esses fatos fazem da vitamina C um candidato terapêutico atraente na redução da carga viral com suplementação oral na faixa de 2 a 8 g/dia para ajudar a atenuar a conversão para a fase crítica do COVID-19. Da mesma forma, a vitamina C tem potenciais benefícios no tratamento de infecções respiratórias agudas e mitigação da inflamação em pacientes críticos com COVID-19 com infusão intravenosa de vitamina C na faixa de 6 a 24 g/dia, para corrigir a deficiência induzida pela doença, reduzir a inflamação e aumentar a produção de interferons e apoiar as ações anti-inflamatórias dos glicocorticosteroides, especialmente devido ao alto nível de letalidade para pacientes com COVID-19 grave.

A vitamina D se mostrou um indicativo importante de gravidade da doença, pois há prevalência de deficiência de vitamina D de mais de 80% nos dois estudos. Existem muitos benefícios para a saúde da vitamina D e poucos efeitos adversos. Uma revisão hipotética mostrou que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica para COVID-19. Outros ensaios clínicos randomizados precisam determinar e avaliar essa recomendação na prevenção ou tratamento do COVID-19. Os médicos devem continuar a tratar pessoas com deficiência de vitamina D, especialmente no tratamento de pacientes com COVID-19.

Por fim, o Se também se mostrou um indicativo relevante para a gravidade da doença. Indivíduos que residem em áreas com baixo suprimento basal de Se ou em nutrição restrita e pacientes com COVID com comorbidades pré-existentes ou longo

curso da doença têm risco particularmente elevado de deficiência grave de Selênio e podem lucrar com a melhoria do suprimento de Se por meio de medidas dietéticas ou suplementares.

5. CONCLUSÃO

A COVID-19 constitui uma ameaça universal à saúde humana, exigindo medidas rápidas, promissoras e seguras para reduzir o risco de infecção, suprimir o desenvolvimento de virulência, fortalecer o sistema imunológico e apoiar a recuperação. Os dados aqui apresentados sugerem que o estado nutricional é fator determinante para uma boa resposta imunológica, e isso é alcançado no equilíbrio da disponibilidade de micro e macronutrientes. Em doses recomendadas pela legislação vigente, a maioria dos compostos apresentam impacto discreto quando analisados de forma isolada. Em alguns casos específicos os artigos avaliados utilizaram dosagens maiores do que aquelas determinadas pela IN nº 28/2018 e IDRs, e os mesmos não promoveram efeitos positivos em relação à infecções respiratórias e virais, de um modo geral.

De acordo com os resultados obtidos nos estudos, é evidente que mais estudos precisam ser conduzidos com uma população maior, visto que é inconclusivo se a suplementação de vitaminas C e D e Selênio pode realmente ser favorável para o tratamento da doença causada pelo COVID-19.

6. BIBLIOGRAFIA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 243 de 26 de julho de 2018**. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Instrução Normativa – IN nº 28 de 26 de julho de 2018.** Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380639/do1-2018-07-27-instrucao-normativa-in-n-28-de-26-de-julho-de-2018-34380550>.

BAE, M., KIM, H. **The role of vitamin C, vitamin D, and selenium in immune system against COVID-19.** *Molecules*, 25(22), 5346. (2020).

BUTLER, M.J., BARRIENTOS, R.M. **The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences.** *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:53-54. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32311498; PMCID: PMC7165103.

CARPAGNANO, G.E. *et al.* **Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acuterespiratory failure due to COVID-19.** *J. Endocrinol. Investig.* 2020, 1–7. Pinzon, R.T.; Angela, A.; Pradana, A.W. Vitamin D Deficiency Among Patients with COVID-19: Case Series and Recent Literature Review. *Res. Sq.* 2020.

CHANDRA, R. K., SARCHIELLI, P. **Nutritional status and immune responses.** *Clin Lab Med*. 1993 Jun;13(2):455-61. PMID: 8319429.

DANIELS, L. A. **Selenium metabolism and bioavailability.** *Biol Trace Elem Res*. 1996 Sep;54(3):185-99. doi: 10.1007/BF02784430. PMID: 8909692.

GALVÃO, L. O. *et al.* **Considerações atuais sobre a vitamina D.** *Brasília Med*, 50(4), 324-332. (2013)

GORTON, H.C., JARVIS, K. **The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections.** *J Manipulative Physiol Ther.* 1999 Oct;22(8):530-3. doi: 10.1016/s0161-4754(99)70005-9. PMID: 10543583.

HIEDRA, R. *et al.* **The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: A case series.** *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2020, 1, 1–3.

HOLFORD, P. *et al.* **Vitamin C - An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19.** *Nutrients*. 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760. PMID: 33297491; PMCID: PMC7762433.

KIMBALL, A. *et al.* **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):377-381. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1. PMID: 32240128; PMCID: PMC7119514.

LIMA, W. L. *et al.* **Nutritional importance of vitamins and minerals against the COVID-19 infection.** *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 9, n. 8, p. e804986103, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.6103. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6103>.

MAJEED, M., NAGABHUSHANAM, K., GOWDA, S., MUNDKUR, L. **An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status.** Nutrition. 2021 Feb;82:111053. doi: 10.1016/j.nut.2020.111053. PMID: 33321395; PMCID: PMC7657009.

MANELA-AZULAY, M., LACERDA, C. A. M., PEREZ, M. A., FILGUEIRA, A. L., CUZZI, T. V. C. (2003). **Vitamina C.** Anais Brasileiros de Dermatologia. Rio de Janeiro, 78(3), 265-274.

MOGHADDAM, A. *et al.* **Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19.** Nutrients. 2020 Jul 16;12(7):2098. doi: 10.3390/nu12072098. PMID: 32708526; PMCID: PMC7400921.

NUNES, M. B. M. *et al.* **O Papel da Vitamina C no Sistema Imunológico e na Prevenção de Resfriados Comuns: Uma Revisão Narrativa: The Role of Vitamin C in the Immune System and the Prevention of Common Colds: A Narrative Review.** Archives of Health, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 1280–1283, 2021.

OZ, H.S. **Nutrients, Infectious and Inflammatory Diseases.** Nutrients. 2017 Sep 30;9(10):1085. doi: 10.3390/nu9101085. PMID: 28973995; PMCID: PMC5691702.

PAVLOVIC, V., SARAC, M. **A short overview of vitamin C and selected cells of the immune system.** Central European journal of medicine, 6(1), 1-10. (2011).

PINZON, R.T. *et al.* **Vitamin D deficiency among patients with COVID-19: case series and recent literature review.** Trop Med Health. 2020 Dec 20;48(1):102. doi: 10.1186/s41182-020-00277-w. PMID: 33342439; PMCID: PMC7750008.

SAITO Y. *et al.* **Comparison of Human Selenoprotein P Determinants in Serum between Our Original Methods and Commercially Available Kits.** Biol Pharm Bull. 2018;41(5):828-832. doi: 10.1248/bpb.b18-00046. PMID: 29709922.

VIARO, R.S. *et al.* **A importância Bioquímica do Selênio Para o Organismo Humano.** Disciplinarum Scientia. Série: Ciên. Biol. e da Saúde, Santa Maria, v.2, n.1, p.17-21, 2001

WHO. **COVID-19 Dashboard.** Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/>

São Paulo, 16 de maio de 2022

Data e assinatura do aluno

Arthur Melem

São Paulo, 12 de maio de 2022

Data e assinatura do orientador

