Recital
Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG.

SUPLEMENTOS ALIMENTARES NO CONTROLE DA COVID-19

Food supplements to control COVID-19

Xênia Macedo SOUTO
Universidade Federal do Rio de Janeiro
xeniapop@gmail.com

Ednilton Moreira GAMA
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais IFNMG – Campus Almenara
ednilton.gama@ifnmg.edu.br

Roberta Pereira MATOS
Instituto Federal do Norte de Minas Gerais IFNMG – Campus Almenara
roberta.matos@ifnmg.edu.br

DOI: https://doi.org/10.46636/recital.v3i1.168

Resumo

Apesar dos avanços na luta contra a COVID-19, até o momento não há medicamento profilático ou terapêutico clinicamente aprovado, e as vacinas disponíveis estão longe de cobrir uma parcela considerável da população mundial. Esse contexto unido ao pior cenário da pandemia, desde o seu início, tem impulsionado a busca por medidas alternativas que possam unir forças no controle da doença. Dessa forma, nessa revisão mostramos o potencial dos suplementos alimentares como adjuvantes na prevenção e tratamento da COVID-19 principalmente em grupos de risco para a doença que apresentam, com frequência, deficiência de micronutrientes importantes no combate às infecções virais. Dentro dessa perspectiva, as vitaminas C e D, o selênio e o zinco têm se destacado pela possibilidade de interferir em etapas chaves da patogênese da COVID-19, principalmente aumentando a resposta imunológica e reduzindo o estresse oxidativo e inflamação aguda típicos da doença. Esses suplementos podem trazer poucos ou nenhum efeito colateral aos pacientes, são fáceis de usar, relativamente baratos e globalmente distribuídos. Dessa forma, o seu emprego na luta contra a COVID-19 emerge como

uma alternativa bastante promissora. Ensaios clínicos já estão em andamento para avaliar a sua eficácia contra a doença.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. COVID-19. Vitamina C. Vitamina D. Zinco. Selênio.

Abstract

Despite advances in the fight against COVID-19, so far there are no clinically approved prophylactic or therapeutic drugs, and the vaccines available are far from covering a considerable portion of the world population. This context, together with the worst scenario of the pandemic, since its beginning, has driven the search for alternative measures that can join forces in the control of the disease. Thus, in this review we show the potential of dietary supplements as adjuvants in the prevention and treatment of COVID-19, especially in risk groups, which often have deficiency of important micronutrients in the control of viral infections. Within this perspective, vitamins C and D, selenium and zinc have stood out for their potential to interfere in key stages of the pathogenesis of COVID-19 mainly by its potential to increase the immune response and reducing the oxidative stress and acute inflammation typical of the disease. Since these supplements can bring little or no side effects to patients, and are also easy to use, relatively inexpensive and globally distributed, their use in the fight against COVID-19 emerges as a very promising alternative. Clinical trials are already underway to assess its effectiveness against the disease.

Keywords: SARS-CoV-2. COVID-19. Vitamin C. Vitamin D. Zinc. Selenium.

INTRODUÇÃO

Passado mais de um ano desde a primeira notificação de casos na China, a Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), vive hoje o seu pior cenário tendo atingido quase 185 milhões de pessoas diretamente e feito quase 4 milhões de vítimas ao redor do mundo (dados de 5 de julho de 2021) (WORLDOMETERS, 2021). Apesar dos números alarmantes e crescentes de casos e óbitos da COVID-19, e dos esforços empreendidos em busca de soluções, até o momento, não há medicamento profilático ou terapêutico clinicamente aprovado para a doença. Até 5 de julho de 2021, pouco mais de 3,22 bilhões de pessoas, das mais de 7,7 bilhões pretendidas, haviam sido totalmente vacinadas (OUR WORLD IN DATA, 2021). Nesse contexto, a busca por medidas complementares que possam ajudar na prevenção e tratamento da doença tem se tornado cada vez mais imperativa.

Entre as medidas de apoio cujo potencial vem sendo estudado no combate à COVID-19 está a suplementação alimentar. Os suplementos alimentares são produtos administrados por via oral que contêm um "ingrediente dietético" destinado a complementar a alimentação, como: aminoácidos, vitaminas e minerais (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021). Também conhecidos como suplementos dietéticos, podem ser encontrados em diversas formas como comprimidos, cápsulas de gel, pós e líquidos (KANTOR *et al.*, 2016). Nas últimas décadas, o seu consumo aumentou de maneira considerável já fazendo parte hoje, de maneira rotineira, dos lares de parcela considerável da população mundial (BINNS; LEE; LEE, 2018;

HAMULKA *et al.*, 2021). Os suplementos vêm sendo consumidos por diversas razões que dependem de fatores como sexo e idade, mas, de maneira geral, o seu uso está relacionado à busca de uma melhora da saúde e do bem-estar, à prevenção de doenças e à correção de deficiências alimentares (DICKINSON *et al.*, 2014; HYS, 2020).

Várias evidências sugerem que diferentes suplementos alimentares provenientes, por exemplo, de vegetais, frutas, raízes e ervas podem: a) reduzir o risco ou a gravidade de um grande número de infecções causadas por vírus; b) ter função anti-inflamatória; c) aumentar a resposta imunológica, principalmente em pessoas com deficiência nutricional; e d) ser capazes de eliminar radicais livres e de neutralizar partículas virais (MRITYUNJAYA *et al.*, 2020). Uma vez que a patogênese da COVID-19 apresenta como algumas das principais características a supressão da imunidade inata do hospedeiro para replicação do SARS-CoV-2 (LI *et al.*, 2020) e indução de estresse oxidativo (DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020) associado a um processo inflamatório agudo (SHI; WANG; SHAO, 2020), suplementos com as propriedades citadas anteriormente podem ser grandes aliados no controle da doença. Diante disso, na presente revisão serão apresentados alguns suplementos alimentares promissores como alternativa complementar para o tratamento da COVID-19 e a sua relação com a patogênese da doença.

1 PATOGÊNESE DA COVID-19 E SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR

Embora os detalhes da patogênese da COVID-19 não sejam completamente conhecidos, as evidências até então sugerem a existência de duas fases da doença: a) Fase 1, assintomática, em que o vírus pode ou não ser detectado; e b) Fase 2, sintomática, em que se observa alta carga viral (SHI; WANG; SHAO, 2020). Na fase 1, de maneira geral, ocorre: 1) supressão da resposta imune inata do hospedeiro pelo vírus (LI *et al.*, 2020) e indução de estresse oxidativo no indivíduo (DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020; OLAGNIER *et al.*, 2020); 2) replicação do vírus nas células alvo (como aquelas do pulmão e intestino) (SHI; WANG; SHAO, 2020); 3) ativação de granulócitos, macrófagos e monócitos (SHI; WANG; SHAO, 2020); e 4) liberação de tempestade de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF-α) e as interleucinas (IL)-1, IL-6 e IL-8 (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017; OLAGNIER *et al.*, 2020). A Fase 2, por sua vez, é caracterizada por: 1) inflamação aguda nos pulmões e em outros tecidos afetados (DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020; SHI; WANG; SHAO, 2020); 2) ativação da enzima hialuronato (HA)-sintase-2 no pulmão e síntese de HA que tem alta capacidade de ligação à água (BELL *et al.*, 2019; MRITYUNJAYA *et al.*, 2020); 3) acúmulo de líquido no pulmão; e 4) pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), falha múltipla de órgãos ou fibrose que podem levar ou não à morte o indivíduo (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017; MRITYUNJAYA *et al.*, 2020; SHI; WANG; SHAO, 2020) (Figura 1).

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

Figura 1 – Representação esquemática da patogênese da COVID-19



Fonte: elaborado pelos autores com base em Mrityunjaya *et al.*, 2020

Na Fase 1, os indivíduos são portadores do vírus e podem disseminar a infecção, de maneira inconsciente, o que torna esse estágio de suma importância quanto à prevenção da COVID-19 (MRITYUNJAYA *et al.*, 2020). Várias são as estratégias globais que podem ser utilizadas para prevenir a infecção e replicação viral do SARS-CoV-2, bem como a consequente progressão da doença para a Fase 2. Embora a administração de antivirais tradicionais seja uma estratégia bastante comum nessa primeira fase, a utilização de suplementos alimentares, em paralelo, capazes de fortalecer o sistema imunológico e de auxiliar na luta contra o vírus, tem emergido como uma alternativa promissora no tratamento da COVID-19 (CELIK; GENCAY; OCSOY, 2021). De forma semelhante, suplementos capazes de suprimir o estresse oxidativo e a

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

tempestade de citocinas, iniciadas na Fase 1, bem como o processo de inflamação aguda típica da Fase 2, poderiam ser utilizados para evitar a destruição e os danos causados aos tecidos típicos desse estágio final da doença (MRITYUNJAYA *et al.*, 2020).

Entre os suplementos alimentares promissores como reforço no tratamento da COVID-19 estão as vitaminas C e D, o zinco e o selênio cujas propriedades serão melhor descritas na próxima sessão.

2 SUPLEMENTOS PROMISSORES CONTRA A DOENÇA

2.1 VITAMINA C

A vitamina C (também conhecida como ácido ascórbico) é um nutriente sintetizado em plantas a partir da frutose e em quase todos os animais a partir da glicose (HOLFORD *et al.*, 2020). Em organismos cuja síntese não ocorre, caso dos seres humanos, a enzima gulonolactona oxidase, necessária a esse processo, está ausente, sendo esse nutriente considerado essencial, precisando, por isso, ser consumido em quantidade suficiente através da dieta (GROSSO *et al.*, 2013).

Várias são as funções biológicas da vitamina C dentre as quais pode-se destacar a sua grande importância: a) na biossíntese de colágeno (LIBBY; AIKAWA, 2002); b) como cofator em várias importantes reações de hidroxilação (MANDL; SZARKA; BÁNHEGYI, 2009), c) como antioxidante (TRABER; STEVENS, 2011); e d) para o bom funcionamento do sistema imune (CARR; MAGGINI, 2017).

Devido ao seu papel essencial para o bom funcionamento do sistema imunológico, a vitamina C pode potencialmente prover proteção contra infecções (CARR; MAGGINI, 2017). No entanto, os níveis dessa vitamina no plasma humano diminuem rapidamente nessas condições bem como em outras de estresse fisiológico como trauma e cirurgia, resultando, não raramente, em deficiência significativa desse nutriente (nível sérico $\leq$ 11 μmol/L) em pacientes hospitalizados (EVANS-OLDERS; EINTRACHT; HOFFER, 2010; RAVINDRAN *et al.*, 2018). A exemplo disso, uma pesquisa com pacientes escoceses idosos hospitalizados, devido a infecções respiratórias agudas, mostrou que 35% dos indivíduos tinham níveis plasmáticos de vitamina C $\leq$ 11 μmol/L (HUNT *et al.*, 1994). Além disso, pessoas com deficiência nesse nutriente, a exemplo daquelas com escorbuto, podem ser mais suscetíveis a infecções respiratórias graves como a pneumonia (HEMILÄ; LOUHIALA, 2007; HOLFORD *et al.*, 2020).

Poucos são os trabalhos, até o momento, que relatam os níveis de vitamina C de pacientes com COVID-19. Um deles, feito com 21 pacientes, admitidos em UTI nos EUA, mostrou que a maioria tinha hipovitaminose (nível sérico < 23 μmol/L) (ARVINTE; SINGH; MARIK, 2020). Além disso, estudo realizado em uma UTI de Barcelona mostrou que 17 dos 18 pacientes avaliados, com quadro de SARA, tinham níveis indetectáveis do nutriente (nível sérico < 9 μmol/L) (CHISCANO-CAMÓN *et al.*, 2020). Dessa forma, níveis baixos de vitamina C são comuns em pacientes hospitalizados em estado crítico com a COVID-19, sendo a explicação mais provável o aumento do seu consumo metabólico (MARIK; HOOPER, 2018).

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

A suplementação de vitamina C tem demonstrado reduzir a gravidade e duração de infecções do trato respiratório superior, a maioria das quais se presume ser devida a infecções virais (VAN DRIEL *et al.*, 2019). Diante ao provável aumento do consumo metabólico desse nutriente nos quadros críticos de COVID-19, os possíveis benefícios da sua suplementação para a melhora da patologia da doença, nessas condições, têm sido também avaliados (ZHANG *et al.*, 2021). Embora ensaios clínicos nesse sentido ainda estejam em estágio inicial, um estudo piloto (n = 56) recente, realizado em 3 hospitais de Hubei (China), mostrou um potencial benefício da suplementação de altas doses de vitamina C na redução da liberação da citocina pró-inflamatória IL-6 e na melhoria da oxigenação de pacientes com COVID-19 internados em UTI (ZHANG *et al.*, 2021).

Vários são os mecanismos através dos quais a vitamina C tem o potencial de auxiliar no controle da COVID-19 dentre os quais pode-se destacar: a) queda na ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB, complexo proteico que desempenha funções como fator de transcrição) e consequente diminuição das espécies reativas do oxigênio (EROs) e da inflamação (CHEN *et al.*, 2014); b) redução da formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos que pode contribuir para danos em tecidos e órgãos (MOHAMMED *et al.*, 2013); c) menor infecção viral pela diminuição da expressão do seu receptor de entrada na célula ACE2 (MA *et al.*, 2020); d) mais baixa produção de interferon responsável pela defesa antiviral primária do hospedeiro (COLUNGA BIANCATELLI; BERRILL; MARIK, 2020); e) atenuação do estresse oxidativo (CHEN *et al.*, 2014); f) aumento da produção de cortisol e potencialização dos efeitos anti-inflamatórios e citoprotetores endoteliais dos glicocorticoides (KODAMA *et al.*, 1994; BARABUTIS *et al.*, 2017); g) aumento da função da barreira epitelial do pulmão (FISHER *et al.*, 2012); e g) diminuição da SARA ou LPA (lesão pulmonar aguda) (GROMMES; SOEHNLEIN, 2011; MOHAMMED *et al.*, 2013) (Figura 2).

Apesar do grande potencial da vitamina C como alternativa complementar no tratamento da COVID-19 em pacientes críticos, não existe, até o momento, comprovação científica significativa para essa hipótese, sendo necessários ensaios clínicos mais robustos já em andamento.

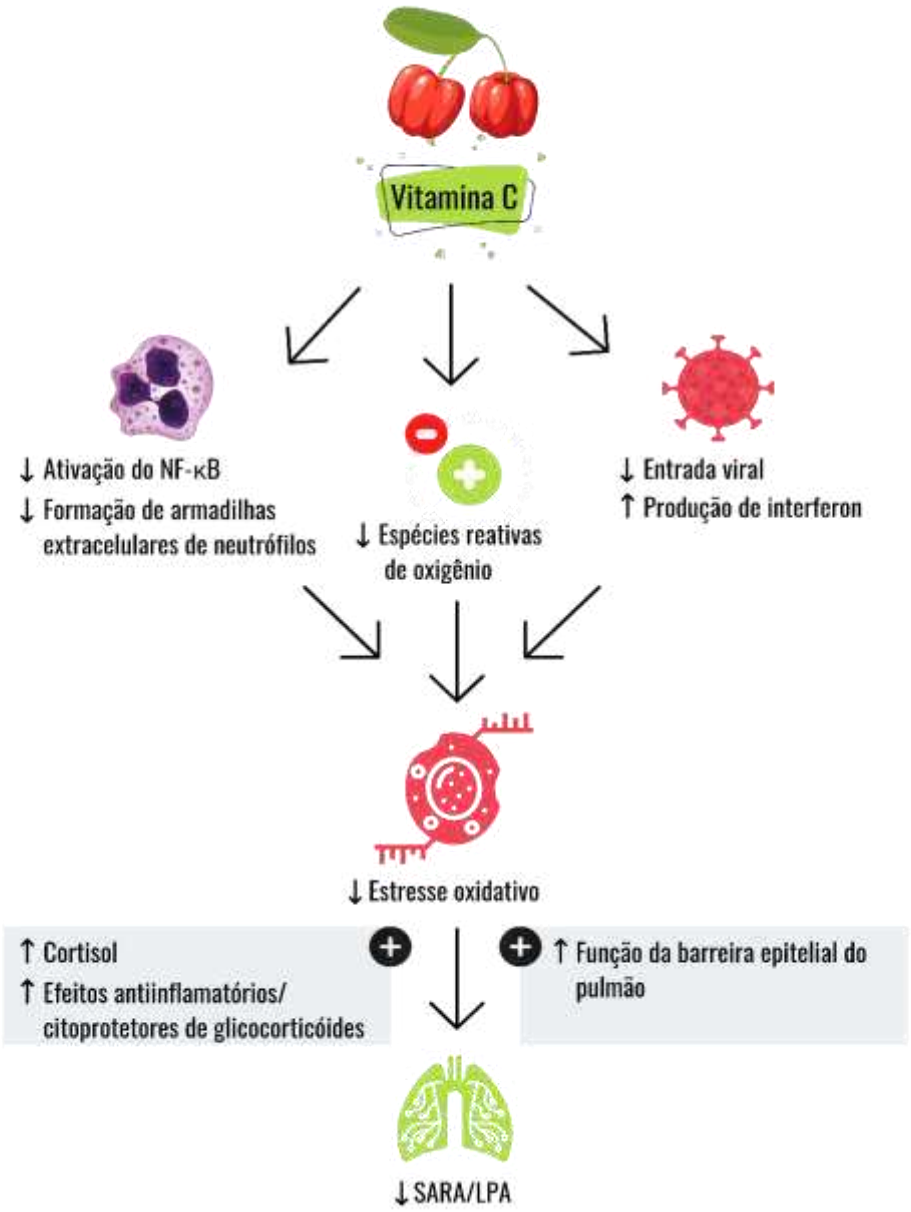
2.2 VITAMINA D

A vitamina D existe nas formas D_2 (ergocalciferol) e D_3 (colecalciferol). Enquanto a vitamina D_2 deriva da irradiação UVB de fungos e plantas, a vitamina D_3 é encontrada em peixes gordurosos, óleo de fígado de bacalhau e também na pele humana (GRIFFIN *et al.*, 2020). A obtenção de quantidade suficiente de vitamina D pelos seres humanos através dos alimentos é muito difícil sendo a geração pela ação dos raios UVB na pele a sua principal fonte (WACKER; HOLICK, 2013a). Neles, o principal metabólito das formas D_2 e D_3, conhecido como 25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D, é utilizado para medir o status da vitamina D no soro sanguíneo (HOLICK *et al.*, 2011).

Embora a vitamina D seja principalmente conhecida por desempenhar papel fundamental no metabolismo do cálcio-fósforo e na manutenção da saúde óssea dos seres humanos, muitas outras funções para esse nutriente foram postuladas, recentemente, como o seu papel nas respostas imunomoduladoras, antioxidantes e antivirais (PRIETL *et al.*, 2013; WACKER; HOLICK, 2013b; WIMALAWANSA, 2019).

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

Figura 2 – Potenciais mecanismos de ação da vitamina C no controle da COVID-19.



Fonte: elaborado pelos autores com base em Holford *et al.*, 2020.

Existem evidências de que a deficiência de vitamina D está relacionada a um aumento na suscetibilidade a infecções respiratórias virais agudas (MONLEZUN *et al.*, 2015). Um estudo feito com 1.016 bebês norte-americanos, com menos de 12 meses, hospitalizados com bronquiolite mostrou, por exemplo, que a necessidade de cuidados intensivos era de 22% se a concentração de vitamina D nesses pacientes fosse inferior a 50 nmol.L^{-1} (insuficiência basal) contra 12%, se a concentração de vitamina D fosse maior que 75 nmol.L^{-1} (normalidade); ($p = 0,003$) (VO *et al.*, 2018).

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

Alguns trabalhos têm relatado uma associação entre a deficiência de vitamina D e uma maior incidência ou gravidade da infecção por SARS-CoV-2 (KAUFMAN *et al.*, 2020). Nos Estados Unidos, um estudo feito com 191.779 pacientes (idade mediana de 54 anos), de todos os 50 estados do país, que fizeram testes de COVID-19 de meados de março a meados de abril de 2020, mostrou que a taxa de positividade para a doença foi maior nos 39.190 pacientes com deficiência da vitamina (25(OH)D < 20 ng/mL) do que nos 27.870 pacientes com "valores adequados" (25(OH)D de 30–34 ng/mL) e 12.321 pacientes com valores superiores (25(OH)D ≥55 ng/mL) (KAUFMAN *et al.*, 2020). Outro estudo feito no Maharani Laxmi Bai Medical College, na Índia, envolvendo 154 pacientes com COVID-19 assintomáticos (Grupo A, N=91) ou gravemente enfermos (Grupo B, N=63), na faixa etária de 30 a 60 anos, mostrou uma prevalência de deficiência de vitamina D de 32,96% no Grupo A e de 96,82% no Grupo B (JAIN *et al.*, 2020). Diante de achados como esses, o potencial da suplementação de vitamina D na redução do risco de infecção por SARS-CoV-2 e como adjuvante no tratamento da COVID-19 em pacientes críticos tem sido avaliado.

A suplementação de vitamina D tem mostrado potencializar a resposta imune inata a diferentes infecções virais como Influenza A e B, parainfluenza 1 e 2, e hepatite C crônica (ABU-MOUCH *et al.*, 2011; ZDRENGHEA *et al.*, 2017). Com relação à COVID-19, pesquisas sobre um efeito direto da suplementação desse nutriente no controle da infecção pelo SARS-CoV-2 ainda são escassas. No entanto, um pequeno estudo (n = 76) desenvolvido na Espanha com pacientes internados em unidade de terapia intensiva mostrou uma redução significativa da gravidade da doença entre pacientes que receberam altas doses da vitamina D como tratamento (ENTRENAS CASTILLO *et al.*, 2020). Um dos grupos que particularmente poderia se beneficiar da suplementação dessa vitamina é o dos idosos por apresentarem, mais frequentemente, deficiência neste nutriente (GONCALVES-MENDES *et al.*, 2019).

De maneira geral, a vitamina D tem o potencial de favorecer a melhora da patogênese da COVID-19 através de diferentes mecanismos, incluindo: a) diminuição da expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-12, IL-16, IL-8, TNF-α e IFN-γ e aumento das citocinas IL-4, IL-5, IL-10 (que estimulam o sistema imunológico) (LEMIRE *et al.*, 1995; JEFFERY *et al.*, 2009); b) aumento dos níveis de NRF-2 (que tem função antioxidante) (WIMALAWANSA, 2019); e c) bloqueio da ativação do NF-κB p65 através da regulação positiva de I-kappa-B-alfa (IKB-α) (CHEN *et al.*, 2013).

Apesar dos reconhecidos benefícios da vitamina D no combate a diferentes infecções virais e do seu uso (principalmente em crianças, adultos e grupos étnicos minoritários) estar sendo, durante a pandemia, recomendado em alguns governos como o Reino Unido (THE LANCET; AMP; ENDOCRINOLOGY, 2021), faltam ainda evidências suficientes que apoiem a sua suplementação com o objetivo de prevenir ou tratar a COVID-19, devendo seu efeito ser melhor investigado.

2.3 SELÊNIO

O selênio é um mineral encontrado, em grande quantidade, em alimentos como alho, milho, repolho e cebola. É um micronutriente essencial que desempenha um papel vital 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 que podem, nessas condições, "atacar" o sistema imune com maior facilidade (GUILLIN *et al.*,

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

2019). Além disso, espécies virais patogênicas mostram taxas de mutação mais elevadas em indivíduos com deficiência de selênio, o que pode contribuir, decisivamente, para uma evolução rápida desses microrganismos (BECK; LEVANDER; HANDY, 2003).

Embora os dados sobre os níveis de selênio em pacientes gravemente afetados por COVID-19 ainda sejam escassos, achados recentes têm correlacionado as taxas de cura da doença com a quantidade de selênio no organismo humano (ZHANG *et al.*, 2020). Um recente estudo europeu, por exemplo, mostrou que o status de selênio foi significativamente maior em amostras de pacientes que sobreviveram à COVID-19 em comparação aos não sobreviventes (53,3 ± 16,2 vs. 40,8 ± 8,1 μg/L, respectivamente) podendo a deficiência desse nutriente estar associada ao risco de morte pela doença (MOGHADDAM *et al.*, 2020). Paralelamente, um estudo feito 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). Coletivamente, esses estudos apoiam a noção de que o selênio pode ser relevante no curso da doença (FAKHROLMOBASHERI *et al.*, 2020; KIELISZEK; LIPINSKI, 2020; SEALE *et al.*, 2020).

Infecções virais tendem a diminuir, significativamente, a concentração de selênio sérico nos seres humanos (AVERY; HOFFMANN, 2018). Diante da importância desse nutriente nessas condições, a sua suplementação, em doses adequadas, tem o potencial de trazer benefícios aos pacientes como medida complementar no tratamento da COVID-19. De maneira geral, o selênio pode atuar de forma benéfica na patogênese da doença de diferentes formas que incluem o aumento de linfócitos T (responsáveis pela resposta imune antiviral), das funções inatas das células e da atividade das células natural killer (NK) necessárias para o seu bom funcionamento (MRITYUNJAYA *et al.*, 2020). Paralelamente, esse mineral também pode suprimir a ativação de NF-κB e a liberação de citocinas pró-inflamatórias (DHANJAL *et al.*, 2017). Da mesma forma, a suplementação de selênio, em indivíduos com infecção viral e deficiência desse nutriente, tem efeito antioxidante desde que é capaz de aumentar, nessas condições, as atividades glutationa peroxidase, de outras selenoenzimas antioxidantes e de catalase (DWORKIN, 1994). É importante ainda ressaltar que o selênio auxilia o sistema imunológico atuando como cofator de enzimas envolvidas em modificações pós-traducionais críticas de proteínas das quais ele depende (ex.: selenoproteínas específicas contendo selenocisteína em seus sítios ativos) (AVERY; HOFFMANN, 2018; SCHOMBURG, 2020).

Uma vez que a suplementação de selênio mostrou ser capaz de aumentar a resistência a infecções respiratórias em humanos (KIELISZEK; LIPINSKI, 2020), pacientes com COVID-19 estão sendo encorajados a ter uma ingestão adequada desse nutriente em alguns países (SHAKOOR *et al.*, 2021). No entanto, informações sobre os efeitos da sua suplementação quanto à infecção pelo SARS-CoV-2 são limitadas sendo necessários ainda estudos clínicos que comprovem o seu benefício.

2.4 **ZINCO**

O zinco é um metal encontrado principalmente na clara de ovo, na carne de frango, nos mariscos, nas ostras, nas carnes vermelhas, no fígado, nas nozes e nas leguminosas (SANDSTRÖM, 1997). Devido à sua função como molécula sinalizadora, cofator e elemento estrutural, está envolvido em diversos processos biológicos (MRITYUNJAYA *et al.*, 2020). Entre os papéis desse nutriente se destaca aquele desempenhado na função e desenvolvimento

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

do sistema imunológico dos seres vivos (ROOHANI, NAZANIN *et al.*, 2013; GAMMOH; RINK, 2017; WESSELS; MAYWALD; RINK, 2017). Exemplo disso é que a sua deficiência resulta na disfunção e números alterados de todas as células imunes de modo que indivíduos com níveis desse nutriente abaixo do desejável têm um risco maior de terem câncer, distúrbios autoimunes e doenças infeciosas (ROOHANI, N. *et al.*, 2013; HAASE; SCHOMBURG, 2019; WESSELS; RINK, 2020). Além disso, o zinco tem funções antivirais e antioxidantes, e regula a atividade inflamatória (READ *et al.*, 2019).

Além dos indivíduos mal nutridos, os grupos de risco para a deficiência de zinco incluem idosos, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, doenças renais, diálise, obesidade, diabetes, câncer, aterosclerose, cirrose hepática, imunossupressão e dano hepático conhecido (ACKLAND; MICHALCZYK, 2006; WESSELS; RINK, 2020). A deficiência de zinco tem sido associada a níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, aumento dos níveis de EROs e pré-disposição para progressão severa de doenças inflamatórias, especialmente aquelas que afetam o pulmão, muitas vezes reversíveis pela suplementação desse nutriente (PRASAD, 2000; KAHMANN *et al.*, 2008; BESECKER *et al.*, 2011; HOEGER *et al.*, 2017; WESSELS; ROLLES; RINK, 2020). Uma vez que estudos passados mostraram que a deficiência de zinco já foi responsável por 16% das infecções respiratórias agudas em todo o mundo (OMS, 2002), é possível que essa condição esteja ligada ao risco de infecção e progressão grave da COVID-19, sugerindo que a sua suplementação possa trazer benefícios no controle da doença.

Os possíveis benefícios da suplementação do zinco na prevenção e tratamento da COVID-19 são embasados por uma linha de estudos de sucesso acerca da utilização desse nutriente com foco em infecções respiratórias (MALIK *et al.*, 2014; HASANZADEH KIABI *et al.*, 2017; RERKSUPPAPHOL; RERKSUPPAPHOL, 2019; WESSELS; ROLLES; RINK, 2020). Na maioria dos casos, a suplementação profilática do zinco foi mais eficaz do que procedimentos terapêuticos (ROTH; RICHARD; BLACK, 2010; SINGH; DAS, 2013; HASANZADEH KIABI *et al.*, 2017). Além disso, estudos mostraram redução na gravidade dos sintomas, da frequência e duração do resfriado comum, boa parte causado por coronavírus (WESSELS; ROLLES; RINK, 2020), após a suplementação de zinco (GODFREY *et al.*, 1992; HEMILÄ, 2017), dependendo da dosagem, do composto molecular ligado a esse mineral e do momento de administração após os sintomas iniciais (WANG; WIN; PANG, 2020).

Considerando um contexto de deficiência de zinco, a sua suplementação pode atuar como adjuvante na luta contra a COVID-19 de diferentes formas. O zinco é capaz de modular a entrada viral, fusão, replicação, tradução de proteínas virais e brotamento de vírus respiratórios (ISHIDA, 2019; READ *et al.*, 2019). Esse mineral também pode aumentar a expressão de interferon alfa (efeito antiviral via sinalização JAK/STAT1) (CAKMAN; KIRCHNER; RINK, 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-1β, IL-6 e TNF-α (WESSELS; ROLLES; RINK, 2020).

Embora sejam necessários mais estudos para avaliar o efeito do zinco como opção terapêutica no combate à COVID-19, a suplementação preventiva desse mineral em indivíduos de grupos de risco tem sido sugerida, uma vez que pode trazer poucos ou nenhum efeito colateral aos

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

pacientes. Ensaios clínicos visando avaliar o efeito da suplementação de zinco isoladamente e em combinação com outras drogas já estão em andamento (ANZCTR, 2020; NIH, 2020; 2021a).

3 PERIGOS DO EXCESSO DE SUPLEMENTAÇÃO

Diferente do consumo rotineiro de alimentos ricos em vitamina C, D, selênio e zinco e da suplementação terapêutica, que raramente trazem malefícios à saúde, a ingestão excessiva desses nutrientes através de suplementos, sem necessidade, pode trazer prejuízos em maior ou menor grau aos seres humanos. O consumo em excesso de vitamina C pode causar efeitos colaterais como náusea, diarreia, cólicas abdominais e outros distúrbios gastrointestinais devido à sua ação osmótica quando não absorvida no trato gastrointestinal (JACOB; SOTOUDEH, 2002). Além disso, alguns estudos mostraram que o excesso dessa vitamina pode contribuir para a formação de cálculos renais, redução dos níveis de vitamina B12 e cobre, erosão do esmalte dentário e respostas alérgicas (NIH, 2021c). A vitamina D, por sua vez, aumenta a absorção de cálcio no trato gastrointestinal de modo que o seu consumo em excesso resulta em hipercalcemia acentuada que pode causar fraqueza muscular, vômitos, náuseas, dor, distúrbios neuropsiquiátricos, sede excessiva, desidratação, poliúria, perda de apetite e cálculos renais (GALIOR; GREBE; SINGH, 2018; NIH, 2021d). Quanto ao selênio, os primeiros indicadores de ingestão excessiva são o odor de alho no hálito e gosto metálico na boca. Além disso, a ingestão cronicamente elevada desse nutriente pode causar a perda ou fragilização de cabelo e unhas, diarreia, irritabilidade, anomalias ou lesões do sistema nervoso, náuseas, fadiga, erupções cutâneas e manchas nos dentes (NIH, 2021b). A forma aguda da toxicidade do selênio, por sua vez, pode causar 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). Com relação ao zinco, os efeitos colaterais da forma aguda da sua toxicidade incluem diarreia, náuseas, perda de apetite, vômitos, dores de cabeça e cólicas abdominais. Já 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 (NIH, 2021e). Daí a importância de a suplementação ser orientada por um profissional qualificado que se atente para a porção diária recomendada de cada nutriente (Tabela 1) bem como para os níveis de ingestão máxima diária toleráveis para cada indivíduo (Tabela 2).

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

Tabela 1 – Porções diárias recomendadas para as vitaminas C e D, selênio e zinco.

Vitamina C (mg)				
Idade	Homem	Mulher	Grávida	Lactante
0-6 meses	40	40	-	-
7-12 meses	50	50	-	-
1-3 anos	15	15	-	-
4-8 anos	25	25	-	-
9-13 anos	45	45	-	-
14-18 anos	75	65	80	115
19 + anos	90	75	85	120
Fumantes	Indivíduos que fumam requerem 35 mg / dia a mais de vitamina C do que os não fumantes.			
Vitamina D (mcg)				
Idade	Homem	Mulher	Grávida	Lactante
0-12 meses	10	10	-	-
1-13 anos	15	15	-	-
14-18 anos	15	15	15	15
19-50 anos	15	15	15	15
51-70 anos	15	15	-	-
> 70 anos	20	20	-	-
Selênio (mcg)				
Idade	Homem	Mulher	Grávida	Lactante
0-6 meses	15	15	-	-
7-12 meses	20	20	-	-
1-3 anos	20	20	-	-
4-8 anos	30	30	-	-
9-13 anos	40	40	-	-
14-18 anos	55	55	60	70
19-50 anos	55	55	60	70
51+ anos	55	55	-	-
Zinco (mg)				
Idade	Homem	Mulher	Grávida	Lactante
0-6 meses	2	2	-	-
7-12 meses	3	3	-	-
1-3 anos	3	3	-	-
4-8 anos	5	5	-	-
9-13 anos	8	8	-	-
14-18 anos	11	9	12	13
19 + anos	11	8	11	12

Fonte: elaborado pelos autores com base em NIH, 2021bcde

Tabela 2 – Níveis de ingestão máxima diária toleráveis para as vitaminas C e D, selênio e zinco.

Vitamina C (mg)				
Idade	Homem	Mulher	Grávida	Lactante
0-12 meses	-	-	-	-
1-3 anos	400	400	-	-
4-8 anos	650	650	-	-
9-13 anos	1.200	1.200	-	-
14-18 anos	1.800	1.800	1.800	1.800
19 + anos	2.000	2.000	2.000	2.000
Vitamina D (mcg)				
Idade	Homem	Mulher	Grávida	Lactante
0-6 meses	25	25	-	-
7-12 meses	38	38	-	-
1-3 anos	63	63	-	-
4-8 anos	75	75	-	-
9-18 anos	100	100	100	100
19 + anos	100	100	100	100
Selênio (mcg)				
Idade	Homem	Mulher	Grávida	Lactante
0-6 meses	45	45	-	-
7-12 meses	60	60	-	-
1-3 anos	90	90	-	-
4-8 anos	150	150	-	-
9-13 anos	280	280	-	-
14-18 anos	400	400	400	400
19 + anos	400	400	400	400
Zinco (mg)				
Idade	Homem	Mulher	Grávida	Lactante
0-6 meses	4	4	-	-
7-12 meses	5	5	-	-
1-3 anos	7	7	-	-
4-8 anos	12	12	-	-
9-13 anos	23	23	-	-
14-18 anos	34	34	34	34
19 + anos	40	40	40	40

Fonte: elaborado pelos autores com base em NIH, 2021bcde.

RECITAL - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara, v. 3, n. 1, jan./abr. 2021.
ISSN: 2674-9270. Disponível em: http://recital.almenara.ifnmg.edu.br/index.php/recital

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia COVID-19 levou a muitas alegações exageradas e infundadas sobre os possíveis efeitos positivos de diversos suplementos alimentares no controle da doença. Por isso, é importante ressaltar que, apesar de todos os dados promissores apresentados ao longo dessa revisão, exceto para o papel das vitaminas C e D, selênio e zinco em pacientes com deficiência desses nutrientes, não há estudos satisfatórios, até o momento, que apoiem o uso de suplementos alimentares na prevenção e tratamento da COVID-19 em indivíduos saudáveis e bem nutridos. Apesar disso, as suas vendas 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. De qualquer forma, é válido ressaltar a importância desses estudos principalmente para os grupos de risco da COVID-19 que são mais propensos a terem deficiência de micronutrientes (RICHARDSON; LOVEGROVE, 2021). Para esses indivíduos, inclusive, a suplementação com as vitaminas C e D, selênio e zinco, sob orientação médica, pode trazer grandes benefícios seja na prevenção ou como adjuvante no tratamento da COVID-19 por tudo o que vimos ao longo dessa revisão e por serem uma opção simples, relativamente barata e globalmente disponível.

O que realmente ficou claro após exaustiva pesquisa bibliográfica acerca de um tema tão polêmico é 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. Talvez esse seja o segredo para a prevenção e/ou para atenuar os sintomas não só da COVID-19, mas também de outras enfermidades que podem acometer o organismo humano.

REFERÊNCIAS

ABU-MOUCH, S. *et al.* Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. **World J Gastroenterol**, 17, n. 47, p. 5184-5190, Dec. 21, 2011.

ACKLAND, M. L.; MICHALCZYK, A. Zinc deficiency and its inherited disorders -a review. **Genes Nutr**, 1, n. 1, p. 41-49, Mar 2006.

ANZCTR. High-Dose Intravenous Zinc (HDIVZn) As Adjunctive Therapy in COVID-19 Positive Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365891/#B160. Acesso em: 30 mar. 2020.

ARVINTE, C.; SINGH, M.; MARIK, P. E. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. **Medicine in drug discovery**, 8, p. 100064-100064, 2020.

AVERY, J. C.; HOFFMANN, P. R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. **Nutrients**, 10, n. 9, p. 1203, 2018.

BARABUTIS, N. *et al.* Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. **CHEST**, 152, n. 5, p. 954-962, 2017.

BECK, M. A.; LEVANDER, O. A.; HANDY, J. Selenium Deficiency and Viral Infection. **The Journal of Nutrition**, 133, n. 5, p. 1463S-1467S, 2003.

BELL, T. J. *et al.* Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. **Matrix Biology**, 80, p. 14-28, 2019.

BERG, K. *et al.* Zinc potentiates the antiviral action of human IFN-alpha tenfold. **J Interferon Cytokine Res**, 21, n. 7, p. 471-474, Jul 2001.

BESECKER, B. Y. *et al.* A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. **Am J Clin Nutr**, 93, n. 6, p. 1356-1364, Jun 2011.

BINNS, C. W.; LEE, M. K.; LEE, A. H. Problems and Prospects: Public Health Regulation of Dietary Supplements. **Annu Rev Public Health**, 39, p. 403-420, 2018.

CAKMAN, I.; KIRCHNER, H.; RINK, L. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. **J Interferon Cytokine Res**, 17, n. 8, p. 469-472, Aug 1997.

CARR, A. C.; MAGGINI, S. Vitamin C and Immune Function. **Nutrients**, 9, n. 11, p. 1211, 2017.

CELIK, C.; GENCAY, A.; OCSOY, I. Can food and food supplements be deployed in the fight against the COVID 19 pandemic? **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, 1865, n. 2, p. 129801, 2021.

CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. **Seminars in Immunopathology**, 39, n. 5, p. 529-539, 2017.

CHEN, Y. *et al.* Vitamin C Mitigates Oxidative Stress and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Severe Community-Acquired Pneumonia and LPS-Induced Macrophages. **Mediators of Inflammation**, 2014, p. 426740, 2014.

CHEN, Y. *et al.* Vitamin D Receptor Inhibits Nuclear Factor κB Activation by Interacting with IκB Kinase β Protein *. **Journal of Biological Chemistry**, 288, n. 27, p. 19450-19458, 2013.

CHISCANO-CAMÓN, L. *et al.* Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. **Critical Care**, 24, n. 1, p. 522, 2020.

COLUNGA BIANCATELLI, R. M. L.; BERRILL, M.; MARIK, P. E. The antiviral properties of vitamin C. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, 18, n. 2, p. 99-101, 2020.

DELGADO-ROCHE, L.; MESTA, F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. **Archives of Medical Research**, 51, n. 5, p. 384-387, 2020.

DHANJAL, N. I. k. *et al.* 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, 2017/11/02 2017.

DICKINSON, A. *et al.* Consumer Usage and Reasons for Using Dietary Supplements: Report of a Series of Surveys. **Journal of the American College of Nutrition**, 33, n. 2, p. 176-182, 2014.

DWORKIN, B. M. Selenium deficiency in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Chemico-Biological Interactions**, 91, n. 2, p. 181-186, 1994.

ENTRENAS CASTILLO, M. *et al.* "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, 203, p. 105751, 2020.

EVANS-OLDERS, R.; EINTRACHT, S.; HOFFER, L. J. Metabolic origin of hypovitaminosis C in acutely hospitalized patients. **Nutrition**, 26, n. 11, p. 1070-1074, 2010.

FAKHROLMOBASHERI, M. *et al.* Selenium supplementation can relieve the clinical complications of COVID-19 and other similar viral infections. p. 1-3, Jun 9 2020.

FISHER, B. J. *et al.* Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, 303, n. 1, p. L20-32, Jul 1 2012.

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, Jul 24 2018.

GAMMOH, N. Z.; RINK, L. Zinc in Infection and Inflammation. **Nutrients**, 9, n. 6, p. 624, 2017.

GODFREY, J. C. *et al.* Zinc Gluconate and the Common Cold: A Controlled Clinical Study. **Journal of International Medical Research**, 20, n. 3, p. 234-246, 1992.

GONCALVES-MENDES, N. *et al.* Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **Frontiers in Immunology**, 10, n. 65, 2019. Clinical Trial.

GRIFFIN, G. *et al.* Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. **Royal Society Open Science**, 7, n. 12, p. 201912, 2020.

GROMMES, J.; SOEHNLEIN, O. Contribution of Neutrophils to Acute Lung Injury. **Molecular Medicine**, 17, n. 3, p. 293-307, 2011.

GROSSO, G. *et al.* Effects of vitamin C on health: a review of evidence. **Front Biosci (Landmark Ed)**, 18, p. 1017-1029, Jun 1 2013.

GUILLIN, O. M. *et al.* Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. **Nutrients**, 11, n. 9, p. 2101, 2019.

HAASE, H.; SCHOMBURG, L. You'd Better Zinc—Trace Element Homeostasis in Infection and Inflammation. **Nutrients**, 11, n. 9, p. 2078, 2019.

HAMULKA, J. *et al.* Dietary Supplements during COVID-19 Outbreak. Results of Google Trends Analysis Supported by PLifeCOVID-19 Online Studies. **Nutrients**, 13, n. 1, p. 54, 2021.

HASANZADEH KIABI, F. *et al.* Zinc Supplementation in Adult Mechanically Ventilated Trauma Patients is Associated with Decreased Occurrence of Ventilator-associated Pneumonia: A Secondary Analysis of a Prospective, Observational Study. **Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, 21, n. 1, p. 34-39, 2017.

HEMILÄ, H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. **JRSM Open**, 8, n. 5, p. 2054270417694291, 2017.

HEMILÄ, H.; LOUHIALA, P. Vitamin C may affect lung infections. **J R Soc Med**, 100, n. 11, p. 495-498, Nov 2007.

HOEGER, J. *et al.* Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. **PLoS One**, 12, n. 5, p. e0176069, 2017.

HOLFORD, P. *et al.* Vitamin C - An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. **Nutrients**, 12, n. 12, p. 3760, 2020.

HOLICK, M. F. *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, 96, n. 7, p. 1911-1930, Jul 2011.

HUNT, C. *et al.* The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. **Int J Vitam Nutr Res**, 64, n. 3, p. 212-219, 1994.

HYS, K. Identification of the Reasons Why Individual Consumers Purchase Dietary Supplements. *In*: SROKA, W. (Ed.). **Perspectives on Consumer Behaviour. Contributions to Management Science**. Cham: Springer, 2020.

INSTITUTE OF MEDICINE PANEL. Dietary, Antioxidants
Related, Compounds. *In*: **Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids**. Washington (DC): National Academies Press (US)
Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., 2000.

ISHIDA, T. Review on The Role of Zn2+ Ions in Viral Pathogenesis and the Effect of Zn2+ 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, Mar-Apr 2002.

JAIN, A. *et al.* Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. **Scientific Reports**, 10, n. 1, p. 20191, 2020.

JEFFERY, L. E. *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. **The Journal of Immunology**, 183, n. 9, p. 5458-5467, 2009.

KAHMANN, L. *et al.* Zinc supplementation in the elderly reduces spontaneous inflammatory cytokine release and restores T cell functions. **Rejuvenation Res**, 11, n. 1, p. 227-237, Feb 2008.

KANTOR, E. D. *et al.* Trends in Dietary Supplement Use Among US Adults From 1999-2012. **JAMA**, 316, n. 14, p. 1464-1474, 2016.

KAUFMAN, H. W. *et al.* SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. **PLOS ONE**, 15, n. 9, p. e0239252, 2020.

KIELISZEK, M.; LIPINSKI, B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). **Medical Hypotheses**, 143, p. 109878, 2020/10/01/ 2020.

KODAMA, M. *et al.* Vitamin C infusion treatment enhances cortisol production of the adrenal via the pituitary ACTH route. **In Vivo**, 8, n. 6, p. 1079-1085, Nov-Dec 1994.

LEMIRE, J. M. *et al.* Immunosuppressive Actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D3: Preferential Inhibition of Th1 Functions. **The Journal of Nutrition**, 125, n. suppl_6, p. 1704S-1708S, 1995.

LI, X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 10, n. 2, p. 102-108, 2020.

LIBBY, P.; AIKAWA, M. Vitamin C, collagen, and cracks in the plaque. **Circulation**, 105, n. 12, p. 1396-1398, Mar 26 2002.

MA, S. *et al.* Single-cell transcriptomic atlas of primate cardiopulmonary aging. **Cell Research**, 2020/09/10 2020.

MALIK, A. *et al.* Zinc supplementation for prevention of acute respiratory infections in infants: A randomized controlled trial. **Indian Pediatrics**, 51, n. 10, p. 780-784, 2014/10/01 2014.

MANDL, J.; SZARKA, A.; BÁNHEGYI, G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. **British Journal of Pharmacology**, 157, n. 7, p. 1097-1110, 2009.

MARIK, P. E.; HOOPER, M. H. Doctor—your septic patients have scurvy! **Critical Care**, 22, n. 1, p. 23, 2018.

MOGHADDAM, A. *et al.* Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. **Nutrients**, 12, n. 7, p. 2098, 2020.

MOHAMMED, B. M. *et al.* Vitamin C: a novel regulator of neutrophil extracellular trap formation. **Nutrients**, 5, n. 8, p. 3131-3151, 2013.

MONLEZUN, D. J. *et al.* Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. **Nutrients**, 7, n. 3, p. 1933-1944, Mar 13 2015.

MRITYUNJAYA, M. *et al.* Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. **Frontiers in immunology**, 11, p. 570122-570122, 2020.

NIH. A Study of Hydroxychloroquine and Zinc in the Prevention of COVID-19 Infection in Military Healthcare Workers (COVID-Milit). 2020. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377646. Acesso em: 30 mar. 2021.

NIH. Coronavirus 2019 (COVID-19) - Usando Suplementação de Ácido Ascórbico e Zinco (COVIDAtoZ). 2021a. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342728. Acesso em: 30 mar. 2021.

NIH. Selenium - Fact Sheet for Health Professionals. 2021b. Disponível em: https://ods.od.nih.gov/factsheets/selenium-HealthProfessional/#en6. Acesso em: 30 mar.2021.

NIH. Vitamin C - Health Risks from Excessive Vitamin C. 2021c. Disponível em: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/#h8. Acesso em: 30 mar. 2021.

NIH. Vitamin D: Fact Sheet for Health Professionals. 2021d. Disponível em: https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD-HealthProfessional/#en1. Acesso em: 31 mar. 2021.

NIH. Vitamins and minerals: vitamin D
2021e. Disponível em: https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD-HealthProfessional/#en1. Acesso em: 30 mar. 2021.

OLAGNIER, D. *et al.* SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. **Nature Communications**, 11, n. 1, p. 4938, 2020.

OMS. The World Health report 2002. **Midwifery**, 19, n. 1, p. 72-73, Mar 2002.

OUR WORLD IN DATA. Statistics and Research: Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. **University of Oxford**, 2021. Disponível em: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations. Acesso em: 5 jul. 2021.

PRASAD, A. S. Effects of zinc deficiency on immune functions. **The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine**, 13, n. 1, p. 1-20, 2000.

PRASAD, A. S. *et al.* Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. **Am J Clin Nutr**, 85, n. 3, p. 837-844, Mar 2007.

PRIETL, B. *et al.* Vitamin D and Immune Function. **Nutrients**, 5, n. 7, p. 2502-2521, 2013.

RAVINDRAN, P. *et al.* Vitamin C deficiency in an Australian cohort of metropolitan surgical patients. **Pathology**, 50, n. 6, p. 654-658, 2018.

READ, S. A. *et al.* The Role of Zinc in Antiviral Immunity. **Adv Nutr**, 10, n. 4, p. 696-710, Jul 1 2019.

RERKSUPPAPHOL, S.; RERKSUPPAPHOL, L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. **Pediatr Rep**, 11, n. 2, p. 7954, May 23 2019.

RICHARDSON, D. P.; LOVEGROVE, J. A. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective. **The British journal of nutrition**, 125, n. 6, p. 678-684, 2021.

ROLLES, B.; MAYWALD, M.; RINK, L. Influence of zinc deficiency and supplementation on NK cell cytotoxicity. **Journal of Functional Foods**, 48, p. 322-328, 2018/09/01/ 2018.

ROOHANI, N. *et al.* Zinc and its importance for human health: An integrative review. **Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, 18, n. 2, p. 144-157, 2013.

ROOHANI, N. *et al.* Zinc and its importance for human health: An integrative review. **J Res Med Sci**, 18, n. 2, p. 144-157, Feb 2013.

ROSCIOLI, E. *et al.* Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, 12, p. 3503-3510, 2017.

ROTH, D. E.; RICHARD, S. A.; BLACK, R. E. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. **International Journal of Epidemiology**, 39, n. 3, p. 795-808, 2010.

SCHOMBURG, L. The other view: the trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond. **Hormones (Athens)**, 19, n. 1, p. 15-24, Mar 2020.

SEALE, L. A. *et al.* A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 112, n. 2, p. 447-448, 2020.

SHAKOOR, H. *et al.* Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? **Maturitas**, 143, p. 1-9, Jan 2021.

SHI, Y.; WANG, Y.; SHAO, C. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. 27, n. 5, p. 1451-1454, May 2020.

SINGH, M.; DAS, R. R. Zinc for the common cold. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2013.

SUNDE, R. Selenium. *In*: BOWMAN, B. e RUSSELL, R. (Ed.). **Present Knowledge in Nutrition**. Washington, DC: International Life Sciences Institute, 2006. p. 480-497.

THE LANCET, D.; AMP; ENDOCRINOLOGY. Vitamin D and COVID-19: why the controversy? **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, 9, n. 2, p. 53, 2021.

TRABER, M. G.; STEVENS, J. F. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. **Free Radical Biology and Medicine**, 51, n. 5, p. 1000-1013, 2011.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. What You Need to Know about Dietary Supplements. 2021. Disponível em: https://www.fda.gov/food/buy-store-serve-safe-food/what-you-need-know-about-dietary-supplements. Acesso em: 3 mar. 2021.

VAN DRIEL, M. L. *et al.* Oral vitamin C supplements to prevent and treat acute upper respiratory tract infections. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2019, n. 3, p. CD013292, 2019.

VO, P. *et al.* Vitamin D Status at the Time of Hospitalization for Bronchiolitis and Its Association with Disease Severity. **The Journal of Pediatrics**, 203, p. 416-422.e411, 2018.

WACKER, M.; HOLICK, M. F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. **Dermatoendocrinol**, 5, n. 1, p. 51-108, Jan 1 2013a.

WACKER, M.; HOLICK, M. F. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. **Nutrients**, 5, n. 1, p. 111-148, Jan 10 2013b.

WANG, M. X.; WIN, S. S.; PANG, J. Zinc Supplementation Reduces Common Cold Duration among Healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Micronutrients Supplementation. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 103, n. 1, p. 86-99, 08 Jul. 2020 2020.

WESSELS, I.; MAYWALD, M.; RINK, L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. **Nutrients**, 9, n. 12, p. 1286, 2017.

WESSELS, I. *et al.* Zinc supplementation ameliorates lung injury by reducing neutrophil recruitment and activity. **Thorax**, 75, n. 3, p. 253-261, Mar 2020.

WESSELS, I.; RINK, L. Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, 77, p. 108240, 2020/03/01/ 2020.

WESSELS, I.; ROLLES, B.; RINK, L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. **Front Immunol**, 11, p. 1712, 2020.

WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. **Biology**, 8, n. 2, p. 30, 2019.

WORLDOMETERS. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. 2021. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries. Acesso em: 5 jul. 2021.

ZDRENGHEA, M. T. *et al.* Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. **Reviews in Medical Virology**, 27, n. 1, p. e1909, 2017.

ZHANG, J. *et al.* Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. **Annals of Intensive Care**, 11, n. 1, p. 5, 2021.

ZHANG, J. *et al.* 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.

Recebido em: *7 de abril 2021*

Aceito em: *1º de junho 2021*