

## **Implicações do estado nutricional e da imunonutrição na COVID-19: uma revisão literária narrativa**

**Implications of nutritional status and immunonutrition in COVID-19: a narrative literary review**

**Implicaciones del estado nutricional y la inmunonutrición en COVID-19: una revisión literaria narrativa**

Recebido: 19/09/2022 | Revisado: 26/09/2022 | Aceitado: 28/09/2022 | Publicado: 07/10/2022

**Crislaine Paula da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5397-6785>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: [crislainepsilva@outlook.com](mailto:crislainepsilva@outlook.com)

**Fernanda de Carvalho Vidigal**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8187-0603>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: [fernanda.vidigal@unifal-mg.edu.br](mailto:fernanda.vidigal@unifal-mg.edu.br)

### **Resumo**

COVID-19 é uma doença causada por vírus da família *Coronaviridae*, caracterizada por sintomas respiratórios que podem ser leves ou graves, podendo levar a insuficiência respiratória e óbito. O sistema imunológico é a barreira que combate às infecções virais, sendo comprovado na literatura, o impacto da alimentação no desenvolvimento e manutenção de células imunológicas. Perante uma infecção, o gasto energético é aumentado, bem como a necessidade de nutrientes. Desta forma, estado nutricional, alimentação e estilo de vida são considerados relevantes, já que podem afetar a evolução e o bom prognóstico dos pacientes com COVID-19. Objetivou-se avaliar a influência do estado nutricional e da imunonutrição no manejo da infecção pelo SARS-CoV-2. Trata-se de revisão narrativa, na qual foram estudados temas sobre COVID-19, sistema imunológico, infecções virais e nutrientes. Verificou-se que uma alimentação adequada e saudável é fundamental para o funcionamento do sistema imune atuar contra as infecções virais, incluindo a COVID-19. Pesquisas evidenciaram que suplementar alguns micronutrientes aumenta a capacidade de defesa viral, no entanto mais estudos são necessários para comprovar essa hipótese. As alterações no estado nutricional impactam diretamente no curso da doença, agravando o processo inflamatório e aumentando o risco de óbito. Conclui-se que a adequação do estado nutricional, incluindo uma alimentação saudável, com aporte adequado de macronutrientes, vitaminas e minerais, é muito importante para minimizar os efeitos da COVID-19 na saúde.

**Palavras-chave:** Sistema imune; COVID-19; Obesidade; Desnutrição; SARS-CoV-2.

### **Abstract**

COVID-19 is a disease caused by a virus of the *Coronaviridae* family, characterized by respiratory symptoms that can be mild or severe, and can lead to respiratory failure and death. The immune system is the barrier that fights viral infections, and the impact of food on the development and maintenance of immune cells is proven in the literature. In the face of an infection, energy expenditure is increased, as well as the need for nutrients. In this way, nutritional status, diet and lifestyle are considered relevant, as they can affect the evolution and good prognosis of patients with COVID-19. The objective was to evaluate the influence of nutritional status and immunonutrition in the management of SARS-CoV-2 infection. This is a narrative review, in which topics on COVID-19, the immune system, viral infections and nutrients were studied. It was found that an adequate and healthy diet is essential for the functioning of the immune system to act against viral infections, including COVID-19. Research has shown that supplementing some micronutrients increases viral defense capacity, however more studies are needed to prove this hypothesis. Changes in nutritional status directly impact the course of the disease, aggravating the inflammatory process and increasing the risk of death. It is concluded that the adequacy of nutritional status, including a healthy diet, with adequate intake of macronutrients, vitamins and minerals, is very important to minimize the effects of COVID-19 on health.

**Keywords:** Immune system; COVID-19; Obesity; Malnutrition; SARS-CoV-2.

### **Resumen**

COVID-19 es una enfermedad causada por virus de la familia *Coronaviridae*, caracterizada por síntomas respiratorios que pueden ser leves o severos, pudiendo llegar a la insuficiencia respiratoria y muerte. El sistema inmunitario es la barrera que combate las infecciones virales, y el impacto de los alimentos en el desarrollo y mantenimiento de las células inmunitarias está comprobado en la literatura. Ante una infección se incrementa el gasto energético, así como la necesidad de nutrientes. De esta forma, se considera relevante estado nutricional, dieta y estilo de vida, ya que

poden afectar a la evolución y buen pronóstico de los pacientes con COVID-19. El objetivo fue evaluar la influencia del estado nutricional y inmunonutrición en el manejo de la infección por SARS-CoV-2. Esta es una revisión narrativa, en la que se estudiaron temas sobre COVID-19, sistema inmunológico, infecciones virales y nutrientes. Se constató que una alimentación adecuada y saludable es fundamental para el funcionamiento del sistema inmunológico para actuar frente a las infecciones virales, incluida la COVID-19. La investigación ha demostrado que la suplementación con algunos micronutrientes aumenta la capacidad de defensa viral, sin embargo, se necesitan más estudios para probar esta hipótesis. Los cambios en el estado nutricional impactan directamente en el curso de la enfermedad, agravando el proceso inflamatorio y aumentando el riesgo de muerte. Se concluye que la adecuación del estado nutricional, incluida una dieta saludable, con una ingesta adecuada de macronutrientes, vitaminas y minerales, es muy importante para minimizar los efectos del COVID-19 en la salud.

**Palabras clave:** Sistema inmunológico; COVID-19; Obesidad; Desnutrición; SARS-CoV-2.

## 1. Introdução

Desde a descoberta de um novo vírus, ao final do ano de 2019, os países do mundo todo enfrentam uma crise na saúde. Os primeiros casos de infecção surgiram na cidade de Wuhan, China, inicialmente como uma pneumonia de origem desconhecida. Logo surgiu a comprovação que a infecção era causada por uma nova cepa pertencente à família *Coronaviridae*. As análises de inoculação dessa nova cepa demonstraram que seu genoma se assemelhava ao vírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), e, portanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) oficializou o nome do novo vírus, como SARS-CoV-2. A disseminação global do SARS-CoV-2 e as milhares de mortes causadas pela doença coronavírus (COVID-19) levaram a OMS a declarar uma pandemia em 12 de março de 2020. Sabe-se que essa doença de origem infecciosa afeta a função de múltiplos órgãos e sistemas do organismo, ademais as implicações no trato respiratório merecem destaque, por serem as mais agressivas (Ciotti *et al.*, 2020).

Atualmente, sabe-se que o vírus da COVID-19 é transmitido por inalação ou contato direto com gotículas infectadas, o período de incubação varia entre 1 a 14 dias, e que os doentes infectados podem ser assintomáticos e transmitir a doença. Ao longo da pandemia, o vírus sofreu mutações que permitiram o surgimento de novas variantes. Atualmente existem cinco que se enquadram como variantes de preocupação por provocarem infecções mais graves, sendo denominadas como Alfa, Beta, Gama, Delta e a mais recente descoberta, Ômicron (Oliveira *et al.*, 2020)

Segundo um estudo publicado pelo Instituto Butantan, os sintomas da COVID-19 variam de acordo com o tipo de variante que causou a infecção. Os sintomas mais comuns apresentados pelos infectados com a Alfa são perda ou alteração do olfato e paladar, febre, tosse persistente, perda de apetite e dores musculares. A Beta e a Gama causam sintomas similares como dor de garganta, tosse, diarreia, vômito, cansaço e fadiga. A variante Ômicron é a última recentemente descoberta e os sintomas mais comuns são cansaço extremo, dor no corpo e dor de garganta. As manifestações que afetam o trato gastrointestinal como diarreia, vômito e perda de apetite associadas com as alterações no paladar e olfato, podem impactar diretamente a ingestão alimentar, dificultando o aporte adequado de vitaminas e minerais que são essenciais para o funcionamento do organismo, bem como para prevenir o agravamento da doença (Instituto Butantan, 2021).

O sistema imunológico é o conjunto de todos os sistemas de defesa do corpo, que atuam no combate contra os patógenos, impedindo a ocorrência de infecções. Em uma condição que o sistema imunológico está combatendo uma infecção, a demanda energética é aumentada, pois as células estão mais ativas para eliminar o micro-organismo em ação. Nesse contexto, a alimentação é fundamental, visto que alguns micronutrientes e componentes da dieta têm papéis muito específicos no desenvolvimento e manutenção de um sistema imunológico eficaz (Cozzolino, 2005).

Uma alimentação adequada e saudável é vital para manter o funcionamento adequado do organismo, bem como atuar no fortalecimento do sistema imune. Segundo Li, Yin, Li, Kim e Wu (2007), uma adequada oferta de aminoácidos é essencial para a síntese de proteínas e polipeptídios, bem como outras moléculas com grande importância biológica que vão atuar no adequado funcionamento da defesa imunológica. Por outro lado, o consumo exacerbado de alimentos ultraprocessados, que são

pobres em nutrientes, concomitantemente com a obesidade são fatores que, segundo a Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI), podem contribuir para a suscetibilidade aumentada ao desenvolvimento de doenças crônicas e infecciosas, pois aumenta a ativação de mecanismos pró-inflamatórios, causando alterações na resposta imune. Com base nisso, a nutrição é uma aliada no fortalecimento do sistema imunológico, para favorecer seu pleno funcionamento e combater as doenças infecciosas, incluindo a COVID-19.

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS, 2021), idosos que apresentam comorbidades como, hipertensão, diabetes, câncer, problemas cardíacos e pulmonares, possuem maior risco de desenvolver a COVID-19 em sua forma grave. No entanto, dados recentes apontam que indivíduos de qualquer idade podem progredir para forma grave da doença, enfatizando aqueles que apresentam obesidade ou desnutrição (Diniz, Costa, Silva & Aoyama, 2021). Considerando a importância da manutenção de um estado nutricional adequado, bem como o impacto da dieta na modulação do sistema imunológico, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do estado nutricional e da imunonutrição no manejo da infecção pelo SARS-CoV-2.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa (Cordeiro, Oliveira, Rentería & Guimarães, 2007), na qual foram estudados os temas sobre a COVID-19, sistema imunológico, infecções virais, alimentação saudável, nutrientes e fortalecimento do sistema imune e, demais assuntos associados ao impacto que a nutrição exerce no manejo da infecção pelo SARS-CoV-2.

As informações foram obtidas por meio de levantamento bibliográfico, no qual foram avaliados periódicos nacionais e internacionais, indexados nas bases de dados científicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e *Google Scholar*. Foi incluída busca manual de citações nas publicações inicialmente identificadas. Além disso, foram consultados livros temáticos sobre o assunto e sites oficiais do Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde (OMS), Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI) e Conselho Federal de Nutrição (CFN). As publicações foram selecionadas nos idiomas em inglês, português e espanhol, sem limitação de data de realização e/ou publicação dos estudos.

Os seguintes descritores foram utilizados para busca: sistema imune, COVID-19 e alimentação saudável. Os termos de pesquisa foram construídos combinando dois ou mais descritores ou utilizando-os de forma isolada. Os critérios de inclusão dos trabalhos selecionados foram pesquisas realizadas com humanos, de ambos os sexos, e idade acima de 18 anos, caracterizando público adulto e idoso. Os critérios de exclusão foram pesquisas realizadas com animais, adolescentes e crianças. Foram excluídos resumos submetidos em sites não oficiais, publicações como dissertações, teses e trabalhos de conclusão de curso (TCC), e artigos repetidos ou duplicados em bases de dados diferentes. A busca foi desenvolvida no período de 20/01/2022 a 20/06/2022.

## 3. Resultados e Discussão

Os principais resultados estão descritos de forma detalhada nos quadros 1 e 2.

### 3.1 COVID-19 e suas manifestações clínicas

A infecção pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, surgiu inicialmente na China, na cidade de Wuhan, e rapidamente atingiu proporções alarmantes com milhões de casos registrados e de vidas perdidas em todo o mundo pelas complicações relacionadas à COVID-19 (Oliveira *et al.*, 2020).

De acordo com a OPAS, os Coronavírus são uma ampla família de vírus causadores de uma variedade de condições, do resfriado comum a doenças mais graves, como a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e a síndrome

respiratória aguda grave (SARS-CoV). Sabe-se que o vírus da COVID-19 é transmitido por inalação ou contato direto com gotículas infectadas (Oliveira *et al.*, 2020). O período médio de incubação é de cinco dias, com intervalos que chegam a 12 dias, período em que os primeiros sintomas começam a aparecer desde a infecção. A transmissibilidade dos pacientes infectados por SARS CoV-2 é em média de sete dias após o início dos sintomas, porém é possível que a transmissão ocorra mesmo sem o surgimento de sinais e sintomas.

Ao longo da pandemia, o vírus sofreu mutações que permitiram o surgimento de novas variantes. A mutação é um processo natural e evolutivo, que ocorre principalmente nos micro-organismos que apresentam em sua constituição ácido ribonucleico (RNA, o material genético do vírus), como é o caso do SARS-CoV-2. Essa modificação do material genético viral pode garantir vantagem ao vírus e, ao ser passado adiante, o vírus vai se reproduzir já com a nova mudança, tornando-se uma nova variante. Existem milhares de variações genéticas do vírus original causador da COVID-19, mas nem todas são letais ou contagiosas (Instituto Butantan, 2021). Atualmente, as variantes Alfa, Beta, Gama, Delta e a recém descoberta Ômicron, se classificam como variantes de preocupação por provocarem infecções mais graves e terem alta transmissibilidade. Deste modo, as precauções estabelecidas pelo Ministério da Saúde, como, a vacinação, o uso de máscara, distanciamento social, higienização das mãos são imprescindíveis neste contexto pandêmico. As manifestações que afetam o trato gastrointestinal como diarreia, vômito e perda de apetite associadas com as alterações no paladar e olfato, podem impactar diretamente a ingestão alimentar, dificultando o aporte adequado de vitaminas e minerais que são essenciais para o funcionamento do organismo, bem como para prevenir o agravamento da doença.

A manifestação grave da doença se caracteriza por danos nos alvéolos pulmonares, podendo acarretar insuficiência respiratória e levar a óbito. Além disso, a hiperprodução de citocinas inflamatórias ocasionada pela resposta imune diante o agressor, gera uma inflamação severa que prejudica outros órgãos, como rim e coração (Sociedade Brasileira de Imunologia, 2020). Segundo uma pesquisa realizada pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS), o tempo médio de pacientes graves internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi em média 22 dias no ano de 2020 e em 56% dos casos a ventilação mecânica foi utilizada. Além das complicações que a COVID-19 causa nesses pacientes, o processo de hospitalização pode desencadear outras desordens, como estresse metabólico, infecções secundárias, hiperglicemia, perda de peso, redução da mobilidade, principalmente pela perda de massa muscular, complicações de vias aéreas pós-intubação, como a disfagia. Diante deste contexto, é primordial a atuação da nutrição, durante a fase aguda da doença e após a alta hospitalar.

### **3.2 Alimentação saudável e fortalecimento do sistema imunológico**

O sistema imunológico exerce um papel fundamental na defesa contra agentes infecciosos e se constitui no principal impedimento para a ocorrência de infecções disseminadas (Machado, Araújo, Carvalho & Carvalho, 2004). Este sistema pode ser dividido em resposta inata e adaptativa, ambas atuam em conjunto, porém a imunidade inata é caracterizada pela reação rápida contra o agente agressor, sendo a primeira linha de defesa do organismo. Ao contrário, a imunidade adaptativa possui mais especificidade para atuar e depende de células especializadas, os linfócitos (Cruvinel *et al.*, 2010).

A relação da nutrição no fortalecimento do sistema imune vem sendo pesquisada há décadas e, inclusive, esse assunto ganhou o nome de imunologia nutricional. Estudos evidenciam que a deficiência ou inadequação nutricional pode prejudicar as funções imunológicas e, segundo Bomfim e Gonçalves (2020):

Para certos nutrientes, o aumento da ingestão acima dos níveis atualmente recomendados pode ajudar a otimizar as funções imunológicas, incluindo melhorar a função de defesa e, portanto, a resistência à infecção, mantendo a tolerância.

Existem diversos micronutrientes em destaque na literatura que apresentam resultados promissores nessa otimização do sistema imune. A vitamina A ou Retinol pertence ao grupo das vitaminas lipossolúveis, sendo encontrada naturalmente em alimentos de origem animal, predominantemente no fígado, peixes, leite e derivados. Os carotenoides, os quais são convertidos em vitamina A no organismo, estão presentes em óleos, frutas e vegetais. Este micronutriente atua na produção de muco e resistência às infecções mediada pela ação moduladora da resposta imune (Cozzolino, 2005). Além disso, segundo Rocca *et al.* (2021), tem importante papel no desenvolvimento de tecido pulmonar e recuperação de tecido após lesões por infecções, podendo assim ser associada a melhora na recuperação de indivíduos acometidos com pneumonia pós COVID19 grave e, ainda afeta de forma positiva a resposta imune inata e adaptativa.

As vitaminas A e E possuem um papel importante na proteção das células contra os efeitos nocivos das espécies reativas de oxigênio (ROS), por serem altamente antioxidantes. De acordo com pesquisa da Fiocruz (2020), a ativação dos neutrófilos e a liberação de ROS é, possivelmente, uma das causas importantes da trombose na COVID-19. Diante disso, o estudo acrescenta que são necessárias estratégias terapêuticas, além do uso de medicamentos, assim como investir nos antioxidantes para prevenir a formação de trombos.

Sabe-se ainda, que pacientes com doenças infecciosas agudas tem baixos níveis circulantes de vitamina C, evidenciada pela utilização metabólica durante a infecção. Ainda, as evidências de que essa vitamina hidrossolúvel pode ser benéfica contra as infecções virais, se dá por meio da sua ação com a atividade imunológica dos leucócitos, na produção de interferons e nos processos de reação inflamatória, que atua na integridade das membranas mucosas e regula negativamente a produção de citocinas pró-inflamatória. Um outro estudo realizado na China evidenciou que a administração de uma dosagem específica de ácido ascórbico foi associada a uma diminuição da duração do suporte vasopressor e da ventilação mecânica em pacientes críticos (Wang, Lin, Lin & Lin *et al.*, 2019), conforme descrito no quadro 1.

A vitamina D ou calciferol é um pré-hormônio lipossolúvel que em conjunto com o paratormônio (PTH) exerce suas principais funções, regulando a homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo. No sistema imunológico, seu efeito se traduz em um aumento da imunidade inata, associada a uma regulação da imunidade adquirida (Amado, Renatha & Claudia, 2015). As principais fontes alimentares de vitamina D são os óleos de fígado de peixes, alimentos derivados do leite, como manteiga e queijos gordurosos e ovos, mas a principal fonte de produção da vitamina se dá por meio da exposição solar, pois os raios ultravioletas são capazes de ativar a síntese desta substância (Cozzolino, 2005).

Evidências recentes apontam benefícios na suplementação de vitamina D em pacientes hospitalizados com COVID-19. Um estudo clínico evidenciou que altas doses de 25-hidroxivitamina D, principal metabólito do sistema endócrino dessa vitamina, reduziu significativamente a necessidade de tratamento em UTI de pacientes que necessitaram de hospitalização e ainda sugere que essa administração pode reduzir a gravidade da doença, conforme apresentado no quadro 1 (Castillo *et al.*, 2020).

Os minerais zinco e selênio se destacam quando o assunto é infecção viral, principalmente por atuarem diretamente no sistema imunológico. O zinco atua nas células imunitárias, incluindo atividade de células T auxiliaadoras, desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos, hipersensibilidade retardada, proliferação de linfócitos T, contribuindo para o crescimento e desenvolvimento da resposta imune. O selênio por sua vez, atua como cofator da enzima antioxidante glutamina peroxidase e associadas a ação da vitamina E, exercem uma função protetora contra os danos oxidativos (Cardoso *et al.*, 2020).

É importante enfatizar que mesmo com a existência de diversos estudos que demonstram eficiência da ingestão acima da recomendação da Ingestão Dietética de Referência (DRI), estes resultados não se aplicam para a população em geral, são evidências que avaliam um grupo específico. Ainda, acrescenta o Conselho Federal de Nutricionistas (CFN), que não existem superalimentos, fórmulas, sucos ou soroterapias de nutrientes recomendadas para prevenir ou tratar pessoas que estejam contaminadas pela COVID-19, enfatizando a importância de uma alimentação equilibrada e abundante em diversos nutrientes

essenciais, como as vitaminas e os minerais (CFN, 2020).

Uma alimentação adequada e saudável é vital para manter o funcionamento adequado do organismo, bem como atuar no fortalecimento do sistema imune, e combater o vírus causador da COVID-19. Segundo as recomendações do Guia Alimentar para População Brasileira, uma alimentação saudável se baseia no consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados, ou seja, grãos, frutas, legumes, tubérculos, ovos, leite, peixes, carnes e a água. Ainda acrescenta, a importância de variar os alimentos, principalmente frutas, legumes e vegetais para obter maior abundância de vitaminas e minerais que cada um deles oferece. Os alimentos processados, segundo o Guia, devem ser limitados e quando consumidos, que seja em pequenas quantidades. Já os ultraprocessados devem ser evitados, devido à sua composição, quem contém inúmeros aditivos químicos. Além disso, a alta palatabilidade desses produtos faz com que seu consumo seja exagerado, tendendo a substituição dos produtos *in natura*. Com relação ao consumo de gordura, sal e açúcar, é recomendado que seja em quantidades pequenas, visto que o consumo exagerado desses produtos está relacionado com o aparecimento de inúmeras doenças (Brasil, 2014).

As características da amostra e o desenho do estudo dos artigos selecionados sobre imunonutrição e seus principais resultados estão descritos no Quadro 1.

**Quadro 1.** Imunonutrição e desfechos clínicos.

Autor, ano e localização	Características da amostra	Desenho do estudo	Resultados principais
Castillo <i>et al.</i> , 2020, Espanha	n = 76 Internados por infecção por COVID-19	Estudo clínico randomizado piloto	Administração oral de calcifediol em cápsulas moles de 0,532 mg na admissão hospitalar; 0,266 mg nos dias 3 e 7, e depois semanalmente até a alta hospitalar na UTI. O protocolo utilizado diminuiu significativamente a necessidade de internação na UTI em pacientes com COVID-19.  Dos 50 pacientes tratados com calcifediol, um necessitou de internação na UTI (2%), enquanto dos 26 pacientes não tratados, 13 necessitaram de internação (50%).  Ainda, o estudo sugere que essa suplementação com calcifediol parece ser capaz de reduzir a gravidade da doença.
Wang, Lin, Lin & Lin <i>et al.</i> , 2019, China	12 estudos com 1.210 pacientes	Revisão sistemática e meta-análise	Doses intravenosas (IV) de Ácido Ascórbico (AA) de 3 a 10 g/dia reduziram a mortalidade de pacientes críticos.  O AA foi associado a uma diminuição da duração do suporte vasopressor e da ventilação mecânica.
Martineau <i>et al.</i> , 2017, Reino Unido	25 estudos com 11.321 participantes randomizados	Revisão sistemática e meta-análise de dados de participantes individuais de ensaios clínicos randomizados.	A suplementação de vitamina D (dosagem equivalente diário de < 800 UI, 800 a 1.999 UI, ≥ 2.000 UI ou <i>bolus</i> de ≥ 30.000 UI) reduziu o risco de sofrer pelo menos uma infecção aguda do trato respiratório.  Os efeitos protetores foram mais fortes naqueles com deficiência profunda de vitamina D (inferior a 25 nmol/L) no início do estudo, embora aqueles com concentrações basais mais altas de 25-hidroxivitamina D também tenham experimentado benefícios.  Ainda, esse benefício protetor foi observado naqueles que receberam diariamente ou semanalmente vitamina D sem doses adicionais em <i>bolus</i> .
Saboori, Shab-Bidar, Speakman, Yousefi Rad & Djafarian, 2015, Irã	12 estudos com 246 participantes dos grupos intervenção e 249 participantes dos grupos controle	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Os resultados desta meta-análise sugerem que a suplementação com vitamina E (dosagem de suplementação variou de 100 a 536 UI/dia com a mediana de 334 UI/dia) na forma de $\alpha$ -tocoferol ou $\gamma$ -tocoferol reduziria os níveis séricos de proteína C reativa (PCR).  A vitamina E pode suprimir a capacidade de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), de induzir a síntese de PCR no fígado. Exercendo atividade anti-inflamatória.

Fonte: Autores.

### 3.3 Estado Nutricional e COVID-19

Está bem documentado na literatura que o estado nutricional está intimamente associado à imunidade e à resistência do hospedeiro à infecção. Assim, distúrbios nutricionais como a desnutrição e a obesidade podem impactar diretamente a saúde do indivíduo e aumentar a susceptibilidade às doenças virais, como a COVID-19 (Wu, Lewis, Pae & Meydani, 2019). É importante inferir que, em ambas as condições nutricionais, de excesso ou de déficit de peso corporal, podem ocorrer deficiências nutricionais importantes para a resposta imunológica e a capacidade orgânica de recuperar-se do estresse metabólico provocado pela infecção pelo SARS-CoV-2 (Santos *et al.*, 2021).

A obesidade é uma doença metabólica e inflamatória que está associada a predisposição de outras comorbidades crônicas e endócrinas que podem modificar as respostas imunes, tornando o sistema imunológico mais vulnerável a infecções e menos responsivo. Além disso, ao interpretar o papel potencial da obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade por COVID-19, o papel das doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes não pode ser desconsiderado, uma vez que a obesidade está intimamente relacionada a essas condições, e todas elas foram relatadas estar associadas a casos mais grave de COVID-19 (Caci *et al.*, 2020).

Evidências recentes apontam a estreita associação de vias comuns de reação metabólica e inflamatória na infecção por SARS-CoV-2 e obesidade (Albertoni, Albertoni & Almeida, 2021). Apresentar um índice de massa corporal (IMC) mais alto não só aumenta o risco de infecção e de complicações para uma única pessoa com obesidade, mas evidências recentes indicam que uma grande população com obesidade aumenta a chance de aparecimento de uma cepa viral mais virulenta, prolonga a disseminação do vírus em toda a população e, eventualmente, pode aumentar a taxa de mortalidade geral de uma pandemia gripal, conforme apresentado em estudo por Luzi e Radaelli (2020).

O processo de hipertrofia dos adipócitos que ocorre na obesidade, acarreta a ativação de mecanismos pró-inflamatórios, caracterizado pelo aumento da liberação de citocinas como TNF- $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 que afetam diretamente a resposta imunológica às infecções e, segundo Luzi e Radaelli (2020) essa resposta pró-inflamatória desregulada contribui para as lesões pulmonares graves observadas durante a pandemia de COVID-19. Além disso, pessoas com obesidade também têm um nível mais alto de leptina, que é uma adipocina pró-inflamatória, e uma concentração mais baixa de adiponectina, que é uma adipocina anti-inflamatória. Essa desregulação pode desempenhar um papel também na imunomodulação e poderia explicar a contribuição para complicações em pacientes com SARS-CoV-2, conforme apresentado por Simonnet *et al.* (2020).

Segundo estudo publicado no *International Journal of Endocrinology*, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode favorecer que pacientes com obesidade cheguem a óbito mais novos em comparação aos indivíduos acometidos pelo vírus que não têm essa comorbidade. Ainda, o estudo evidencia que pessoas com obesidade tem risco aumentado para o agravamento da doença com necessidade de hospitalização nas UTI e uso de suporte ventilatório (Gonçalves *et al.*, 2021). Um estudo realizado por Simonnet *et al.* (2020) demonstrou que 85% dos pacientes com  $IMC \geq 40\text{kg/m}^2$  acometidos por SARS-CoV-2 necessitaram de ventilação mecânica invasiva, enquanto apenas 47% daqueles com IMC menor que  $25\text{kg/m}^2$  apresentaram tal demanda.

Os mecanismos fisiopatológicos que associam a gravidade da COVID-19 em pacientes com obesidade ainda são emergentes, entretanto, em estudo Louie *et al.* (2009) ilustraram claramente que os pacientes com obesidade grave eram os que mais corriam risco de progressão da doença e mortalidade por complicações da infecção viral Influenza A (H1N1). Ainda, pesquisadores demonstraram uma redução da ativação de macrófagos observada na obesidade. Tal achado explica o surgimento de indivíduos resistentes a antivirais e variantes de escape da vacina em indivíduos com obesidade (Karlsson *et al.*, 2016; Sheridan *et al.*, 2012), evidenciando de fato que com a COVID-19 pode não ser diferente.

A desnutrição é definida como o estado resultante da deficiência de nutrientes que pode causar alterações na composição corporal, funcionalidade e estado mental com prejuízo no desfecho clínico (Toledo *et al.*, 2018). Essa alteração do

estado nutricional possui altas taxas no âmbito hospitalar, com uma prevalência de 30 a 50% em pacientes clínicos e cirúrgicos, segundo dados do Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional Hospitalar (IBRANUTRI), em 2017. Em estudo recente, a prevalência de desnutrição atingiu 66,7% em pacientes admitidos na UTI em tratamento da COVID-19 (Bedock *et al.*, 2021). Ainda, segundo pesquisa as chances de mortalidade entre os pacientes com COVID-19 que apresentavam desnutrição foram dez vezes mais prováveis em comparação com aqueles que estavam bem nutridos (Abate *et al.*, 2021).

Quando não identificada de forma precoce, a desnutrição acarreta diversas complicações ao paciente hospitalizado como, maior probabilidade de infecções, retardo do processo de cicatrização, aumento do tempo de internação, perda da função motora, pior resposta imunológica, maior risco de surgimento de lesões por pressão e mortalidade (Henrichsen *et al.*, 2017). A desnutrição também pode estar associada a uma menor capacidade de resposta às vacinas. Isso se deve ao papel crucial da nutrição na modulação das respostas imunes e na menor produção de antígenos (Fedele *et al.*, 2021).

Considerando a importância de uma nutrição adequada nesse contexto pandêmico, principalmente para aqueles que se encontram hospitalizados, com a forma mais grave da COVID-19, a Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN) publicou um parecer enfatizando a importância da triagem nutricional nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar, afim de evitar risco nutricional e agravamento da doença. Ainda, acrescenta que os pacientes que permanecem mais de 48 horas na UTI possuem risco de desnutrição, sendo necessário a terapia nutricional precoce e individualizada (BRASPEN, 2020).

No Quadro 2, encontram-se as características da amostra, o desenho do estudo e os resultados principais dos artigos selecionados sobre as alterações do estado nutricional e impactos na COVID-19.

**Quadro 2.** Alterações do estado nutricional e impactos na COVID-19.

Autor, ano e localização	Características da amostra	Desenho do estudo	Resultados principais
Abate, Chekole, Estifanos, Abate & Kabthymmer, 2021, África	27 artigos foram selecionados para avaliação após a triagem sucessiva	Revisão sistemática e meta-análise	<p>Todos os estudos incluídos relataram a prevalência de desnutrição entre pacientes hospitalizados com COVID-19.</p> <p>A meta-análise revelou que os pacientes com sintomas gastrointestinais eram mais de duas vezes mais propensos a desenvolver desnutrição em comparação com os seus homólogos.</p> <p>A probabilidade de mortalidade entre pacientes com desnutrição hospitalizados com COVID-19 foi 10 vezes mais provável em comparação com aqueles que não estavam desnutridos.</p>
Simonnet <i>et al.</i> , 2020, França	n = 430 Grupo controle = 306 Grupo de estudo = 124 Idade entre 51 e 70 anos. Sexo masculino, predominante.	Estudo de coorte retrospectivo	<p>Alta frequência de obesidade entre os pacientes internados em cuidados intensivos para SARS-CoV-2, 47,5% apresentavam IMC superior a 30kg/m<sup>2</sup>, incluindo 13,7% com obesidade grau II (IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) e 14,5% com obesidade grau III (IMC de 40 kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>O estudo concluiu que a gravidade da doença foi associada ao aumento das categorias do IMC, sendo máxima em pacientes com IMC maior ou igual a 35 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>A necessidade de ventilação mecânica invasiva foi associada à obesidade grave (90% dos pacientes) e foi independentemente da idade, sexo, diabetes e hipertensão.</p>
Sant'Anna <i>et al.</i> , 2019, Brasil	n= 80 50 pessoas com obesidade grau III 30 pessoas sem obesidade	Estudo transversal	<p>Não apenas o IMC, mas também o padrão de distribuição de gordura corporal afeta a mecânica respiratória.</p> <p>O perímetro abdominal foi associado a diversas variáveis respiratórias, que alteram o equilíbrio elástico do sistema respiratório e reduzem o volume pulmonar.</p> <p>Pacientes com obesidade grau III e sem padrão espirométrico obstrutivo apresentaram aumento das resistências total, das vias aéreas, periférica e tecidual do sistema respiratório quando comparados aos sem obesidade</p>
Sheridan <i>et al.</i> , 2012, Estados Unidos	n= 499 29,7% eutrófico, 33,4% sobrepeso e 35,5% obesidade.	Estudo observacional prospectivo	<p>Os níveis de anticorpos da vacina contra a gripe diminuem significativamente e as respostas das células T CD8<sup>+</sup> são defeituosas em pessoas com obesidade em comparação com indivíduos eutróficos.</p> <p>Aumentos no IMC foram positivamente correlacionados com diminuições no título de anticorpos.</p>

Fonte: Autores.

#### 4. Conclusão

Os estudos demonstraram resultados promissores na suplementação de alguns micronutrientes, como as vitaminas A, E e D, para minimizar os impactos e o agravamento da COVID-19. Tais micronutrientes foram evidenciados como importantes coadjuvantes na modulação de células imunitárias, redução do processo de hiperinflamação e diminuição da duração do suporte vasopressor e ventilação mecânica em pacientes hospitalizados infectados com o vírus SARS-CoV-2.

É fundamental destacar que, apesar das evidências apontadas, mais pesquisas são necessárias para concluir essas hipóteses. Segundo os achados, o que se pode afirmar é que a imunonutrição tem impacto na otimização da resposta imune, melhorando a função de defesa frente às infecções virais. E essa modulação de nutrientes na função imunológica é atingida com uma alimentação adequada e saudável, que ofereça os macronutrientes, vitaminas e minerais em quantidades suficientes

de acordo com a fase da vida.

Ainda, é possível afirmar que as alterações do estado nutricional como a obesidade e a desnutrição afetam diretamente no prognóstico da doença. Na obesidade com a hipertrofia dos adipócitos ocorre uma ativação exacerbada de mecanismos pró-inflamatórios, que impactam a resposta imune, contribuindo para o agravamento da COVID-19 com necessidade de hospitalização nas UTI e uso de suporte ventilatório. A desnutrição também acarreta diversas complicações ao paciente hospitalizado aumentando o tempo de internação, o que acarreta maior probabilidade de infecções hospitalares, redução da resposta imune e chance maior de óbito pela COVID-19. Ainda a desnutrição, pode estar associada a uma menor capacidade de resposta às vacinas, devido ao papel dos nutrientes na modulação das respostas imunológicas e redução da produção de antígenos.

Considerando a importância de uma nutrição adequada nesse contexto pandêmico, principalmente para aqueles que se encontram hospitalizados, com a forma mais grave da COVID-19, é de suma importância a realização da triagem nutricional nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar, afim de evitar risco nutricional e agravamento da doença. Para aqueles que permanecem mais de 48 horas na UTI há maior risco de desnutrição, sendo necessária a terapia nutricional precoce e individualizada. Por fim, sugere-se a realização de mais estudos sobre o tema com o intuito de auxiliar os profissionais de saúde na melhor compreensão e manejo da COVID-19.

## Referências

- Abate, S. M., Chekole, Y. A., Estifanos, M. B., Abate, K. H., & Kabthimer, R. H. (2021). Prevalence and outcomes of malnutrition among hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 43, 174-183.
- Albertoni, A. L. S., Albertoni, L. G. S., & Almeida, P. E. (2021). Obesidade e infecção por SARS-CoV-2: papel da metainflamação. *HU Revista*, 46, 1-16.
- Amado, E. T., Renatha, E. G. E. A., & Claudia, C. C. (2015). Vitamina D associada ao sistema imunológico. *Anais do EVINCI-UniBrasil*, 1(3), 201-204.
- Bedock, D., Couffignal, J., Bel Lassen, P., Soares, L., Mathian, A., Fadlallah, J. P., ... & Faucher, P. (2021). Evolution of Nutritional Status after Early Nutritional Management in COVID-19 Hospitalized Patients. *Nutrients*, 13(7), 2276.
- Bomfim, J. H. G. G., Gonçalves, J. S. (2020). Suplementos alimentares, imunidade e COVID-19: qual a evidência? *Vitalle - Revista de Ciências da Saúde*, 32(1), 10-21.
- Brasil. (2014). Guia Alimentar para a População Brasileira promovendo a alimentação saudável. Ministério da Saúde. Normas e manuais técnicos: Brasília.
- Braspen (2020). Fluxo de assistência nutricional para pacientes com Covid-19. Disponível em: <<https://www.braspen.org/post/fluxo-de-assist%C3%A2ncia-nutricional-para-pacientes-com-covid-19>>. Acesso em: 04/01/2022.
- Caci, G., Albini, A., Malerba, M., Noonan, D. M., Pochetti, P., & Polosa, R. (2020). COVID-19 and obesity: dangerous liaisons. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2511.
- Cardoso, A., Kitaoka, M., Azevedo, M., Ribeiro, R., Tumas, R., & Zamberlan, P. (2020). Nutrição adequada e proteção do Sistema imunológico na época da COVID 19. *Sociedade de Pediatria de São Paulo*.
- Castillo, M. E., Costa, L. M. E., Barrios, J. M. V., Díaz, J. F. A., Miranda, J. L., Bouillon, R., & Gomez, J. M. Q. (2020). 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, 105751.
- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 365-388.
- Conselho Federal de Nutricionistas – CRN. (2020). Nota Oficial. *Orientações à população e para os nutricionistas sobre o novo coronavírus*. Disponível em: <<https://www.cfn.org.br/index.php/destaques/19913/>>. Acesso em: 07/03/2022.
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34(6), 428-431.
- Cozzolino, S. M. F. (2005). *Biodisponibilidade de nutrientes*. Editora Manole.
- Cruvinel, W. D. M., Mesquita Júnior, D., Araújo, J. A. P., Catelan, T. T. T., Souza, A. W. S. D., Silva, N. P. D., & Andrade, L. E. C. (2010). Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50, 434-447.

- Diniz, D. M., Costa, Y. D. S., Silva, A. M., & Aoyama, E. A. (2021). Comprometimento do estado nutricional em pacientes com covid-19. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, 3(3), 10-18.
- Fedele, D., Francesco, A., Riso, S., & Collo, A. (2021). Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutrition*, 81, 111016.
- Fiocruz. (2020). *Estudo da Fiocruz reforça papel dos neutrófilos na Covid-19*. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/estudo-da-fiocruz-reforca-papel-dos-neutrofilos-na-covid-19>>. Acesso: em 07/01/2022.
- Gonçalves, D. A., Ribeiro, V., Gualberto, A., Peres, F., Luconi, M., & Gameiro, J. (2021). COVID-19 and obesity: an epidemiologic analysis of the Brazilian data. *International Journal of Endocrinology*, 2021.
- Henrichsen, J., Moraes, S. F., & Bianca Coletti, S. (2017). Malnutrition prevalence in adult patients that entered in a public hospital emergency. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 37(2), 132-138.
- Instituto Butantan. (2021). *Conheça os sintomas mais comuns da ômicron e de outras variantes da Covid-19*. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/conheca-os-sintomas-mais-comuns-da-omicron-e-de-outras-variantes-da-covid-19>>. Acesso em: 04/01/2022.
- Karlsson, E. A., Hertz, T., Johnson, C., Mehle, A., Krammer, F., & Schultz-Cherry, S. (2016). Obesity outweighs protection conferred by adjuvanted influenza vaccination. *MBio*, 7(4), e01144-16.
- Li, P., Yin, Y. L., Li, D., Kim, S. W., & Wu, G. (2007). Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition*, 98(2), 237-252.
- Louie, J. K., Acosta, M., Winter, K., Jean, C., Gavali, S., Schechter, R., ... & Hatch, D. (2009). Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *Jama*, 302(17), 1896-1902.
- Luzi, L., & Radaelli, M. G. (2020). Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetologica*, 57(6), 759-764.
- Machado, P. R., Araújo, M. I. A., Carvalho, L., & Carvalho, E. M. (2004). Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79, 647-662.
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., ... & Camargo, C. A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356.
- Oliveira, A. F. F., Dias, A. D. C., Araújo, D. G. S., Silva, E. M., Silva, I. M. F., & Gomes, L. M. F. (2020). A importância da alimentação saudável e estado nutricional adequado frente a pandemia de COVID-19. *Brazilian Journal of Development*, 6(9), 66464-66473.
- Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. (2021). *Folha informativa sobre COVID-19*. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19>>. Acesso em: 07/03/2022.
- Rocca, J. R., Carvalho, E. M., Maynard, D. C., & Cruz, M. F. A. (2021). Nutrição e COVID-19: uma investigação de aspectos nutricionais e sua importância diante da pandemia. *Research, Society and Development*, 10(16), e533101623956.
- Saboori, S., Shab-Bidar, S., Speakman, J. R., Yousefi Rad, E., & Djafarian, K. (2015). Effect of vitamin E supplementation on serum C-reactive protein level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(8), 867-873.
- Sant'Anna, M. D., Carvalhal, R. F., Oliveira, F. D. F. B. D., Zin, W. A., Lopes, A. J., Lugon, J. R., & Guimarães, F. S. (2019). Mecânica respiratória de pacientes com obesidade mórbida. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 45.
- Santos, B. S., Marreiros, C. S., de Sousa Veloso, F. K., da Costa, J. A., Ferreira, K. R., de Carvalho, L. R., ... & Rodrigues, G. P. (2021). Terapia nutricional em pacientes com COVID-19: algumas considerações e evidências científicas. *Research, Society and Development*, 10(3), e41210313400.
- Sheridan, P. A., Paich, H. A., Handy, J., Karlsson, E. A., Hudgens, M. G., Sammon, A. B., ... & Beck, M. A. (2012). Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *International Journal of Obesity*, 36(8), 1072-1077.
- Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., ... & Verkindt, H. (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*, 28(7), 1195-1199.
- Sociedade Brasileira de Imunologia. (2020). *Enquanto a imunidade não vem*. Disponível em: <<https://sbi.org.br/sblogi/enquanto-a-imunidade-nao-vem/>>. Acesso em: 03/02/2022.
- Toledo, D. O., Piovacari, S. M. F., Horie, L. M., Matos, L. B. N., Castro, M. G., Ceniccola, G. D., ... & Correia, M. I. D. (2018). Campanha "Diga não à desnutrição": 11 passos importantes para combater a desnutrição hospitalar. *BRASPEN Journal*, 33(1), 86-100.
- Wang, Y., Lin, H., Lin, B. W., & Lin, J. D. (2019). Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Annals of Intensive Care*, 9(1), 1-13.
- Wu, D., Lewis, E. D., Pae, M., & Meydani, S. N. (2019). Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Frontiers in Immunology*, 3160.