

Evidências de suporte nutricional em pacientes com diagnóstico da COVID-19

Evidence of nutritional support in patients with COVID-19 diagnosis

Evidencia de apoyo nutricional en pacientes con diagnóstico COVID-19

Recebido: 14/07/2020 | Revisado: 05/08/2020 | Aceito: 10/08/2020 | Publicado: 15/08/2020

Marina Maria Adelino Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-1793>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: marinaferreiranutri@outlook.com

Nilcimelly Rodrigues Donato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6707-3031>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: nilcimelly.rodrigues@professor.ufcg.edu.br

Marília Tavares de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9206-966X>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: marilia.ferreira@professor.ufcg.edu

Resumo

Em dezembro de 2019, Wuhan, capital de Hubei, província da China, se deparou com um surto semelhante à pneumonia, de causa desconhecida, com apresentações clínicas semelhantes a um quadro de infecção viral. Em um mês, amostras do trato respiratório inferior foram submetidas a uma análise de sequenciamento, caracterizando o quadro como decorrente de coronavírus, recebendo o nome de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) ou COVID-19, como designado pela Organização Mundial da Saúde. Desde então, a doença tem alcançado países ao redor do mundo, os quais ainda buscam um tratamento eficaz para a doença. Tendo em vista que a integridade do sistema imunológico é crucial para recuperação e melhora do prognóstico dos pacientes acometidos pela infecção, a oferta adequada de nutrientes se faz indispensável para a manutenção deste, além de que, a inadequação do estado nutricional pode aumentar a predisposição a infecções secundárias, complicações hospitalares e as taxas de morbidade e mortalidade. Diante disso, o presente estudo corresponde a uma revisão de literatura publicada nos últimos 20 anos, compilando as principais evidências de que vitaminas e minerais podem atuar como

potencializadores dos tratamentos propostos e auxiliar direta, ou indiretamente, a recuperação dos pacientes da COVID-19.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Ciências da nutrição; Vitaminas; Minerais.

Abstract

In December 2019, Wuhan, capital of Hubei, province of China, faced an outbreak similar to pneumonia, of unknown cause, with clinical presentations similar to a viral infection. In one month, samples from the lower respiratory tract were subjected to a sequencing analysis, characterizing the condition as resulting from coronavirus, receiving the name of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) or COVID-19, as designated by World Health Organization. Since then, the disease has affected countries around the world, which are still looking for an effective treatment for the disease. Bearing in mind that the integrity of the immune system is crucial for the recovery and improvement of the prognosis of patients affected by the infection, the adequate supply of nutrients is essential for its maintenance, in addition to the fact that the inadequacy of the nutritional status can increase the predisposition to secondary infections, hospital complications, and morbidity and mortality rates. Given this, the present study corresponds to a literature review, compiling the main evidence that vitamins and minerals can act as enhancers of the proposed treatments and directly or indirectly assist the recovery of COVID-19 patients.

Keywords: Coronavirus infections; Nutrition sciences; Vitamins; Minerals.

Resumen

En diciembre de 2019, Wuhan, capital de Hubei, provincia de China, enfrentó un brote similar a la neumonía, de causa desconocida, con presentaciones clínicas similares a una infección viral. En un mes, las muestras del tracto respiratorio inferior se sometieron a un análisis de secuenciación, caracterizando la condición como resultado del coronavirus, recibiendo el nombre de Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) o COVID-19, según lo designado por Organización Mundial de la Salud. Desde entonces, la enfermedad ha afectado a países de todo el mundo, que todavía están buscando un tratamiento eficaz para la enfermedad. Teniendo en cuenta que la integridad del sistema inmune es crucial para la recuperación y la mejora del pronóstico de los pacientes afectados por la infección, el suministro adecuado de nutrientes es esencial para su mantenimiento, además del hecho de que la insuficiencia del estado nutricional puede aumentar la predisposición a infecciones secundarias, complicaciones hospitalarias y tasas de morbilidad y mortalidad. Ante esto, el

presente estudio corresponde a una revisión de la literatura, compilando la evidencia principal de que las vitaminas y minerales pueden actuar como potenciadores de los tratamientos propuestos y ayudar directa o indirectamente a la recuperación de pacientes con COVID-19.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Ciencias de la nutrición; Vitaminas; Minerales.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, Wuhan, capital de Hubei, província da China, tornou-se o centro de um surto de pneumonia com causa até então desconhecida, com apresentações clínicas muito semelhantes à pneumonia viral (Zhou et al., 2020; Huang et al., 2020). Um mês após, em 7 de janeiro de 2020, cientistas chineses realizaram uma análise de sequenciamento a partir de amostras do trato respiratório inferior, caracterizando esses pacientes como tendo a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), recebendo em fevereiro de 2020 a designação “doença do coronavírus 2019” (COVID-19) pela OMS (Organização Mundial da Saúde) (Phelan, Katz, & Gostin, 2020).

Este vírus de RNA pertence à subfamília *Orthocoronavirinae* da família *Coronaviridae*, na ordem *Nidovirales* (Richman, Whitley, & Hayden, 2016). Inicialmente, este foi responsável por causar uma infecção em aves e mamíferos, porém, tem se mostrado capaz de infectar humanos através de contato próximo (Banerjee, Kulcsar, Misra, Frieman, & Mossman, 2019; Li et al., 2020). Atualmente, é responsável por uma das maiores pandemias da história, causando milhares de mortes por todo o mundo (Zhu et al., 2020). Outros dois tipos de coronavírus também foram responsáveis por doenças importantes em humanos, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), cujo começo se deu na China em 2002, e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) no Oriente Médio, relatada pela primeira vez em 2012. Juntos, estes dois já causaram mais de 10 mil casos nas últimas duas décadas, com taxas de mortalidade de 10% e 37% respectivamente (WHO, 2003; WHO, 2019).

Apesar do crescente número de casos, um tratamento específico para o novo vírus ainda não foi estabelecido. Por esse motivo, a descoberta de soluções alternativas se faz necessária e urgente, tanto para profilaxia, quanto para diminuição da gravidade da doença. Artigos recentes, bem como os publicados sobre a MERS-CoV e SARS-CoV, apontam a intervenção nutricional como um método crucial e eficaz para uma recuperação acelerada, além de precaver o agravamento do estado de saúde (Zhang & Liu, 2020; Jayawardena, Sooriyaarachchi, Chourdakis, Jeewandara, & Ranasinghe, 2020).

A presente revisão bibliográfica é direcionada às evidências que apontam os efeitos positivos possibilitados pelo suporte nutricional em pacientes em estado crítico, com vistas à epidemia mundial do COVID-19. Destina-se à profissionais e estudantes da área da saúde, não se restringindo apenas aos da área da nutrição, considerando, inclusive, a população em geral, para manter-se informada quanto a alimentação durante a pandemia. A partir dos dados aqui compilados, é possível entender os mecanismos pelos quais cada nutriente específico pode interferir no fortalecimento do sistema imunológico, auxiliando na recuperação e evitando possíveis complicações severas.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica realizada a partir de artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed, Scholar Google e Scielo, publicados entre os anos 2000 e 2020 (Pereira, Shitsuka, Parreira & Shitsuka, 2018). Foram inclusos apenas artigos publicados a partir do ano 2000, com a inclusão de trabalhos que possuíam ligação à temática abordada e publicados em revistas com boa qualificação. Para a pesquisa, foram utilizados os seguintes termos: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavírus e intervenção nutricional, com vistas à revisão sobre a importância dos nutrientes como suporte nutricional à reabilitação de pacientes acometidos pelo novo coronavírus. Pesquisas como a de Zhang & Liu (2020) e de Jayawardena et al. (2020) utilizaram metodologia semelhante.

3. Possíveis Tratamentos e suas Implicações Nutricionais

A epidemia atual continua crescente em torno do mundo e sua situação ainda se mostra bastante grave. A comunidade científica mundial tem focado na busca de um tratamento que se mostre eficaz. Algumas alternativas têm sido propostas como corticosteroides, tratamentos antibióticos e antiparasitários, bem como algumas específicas para o novo coronavírus (CoV) como a cloroquina, cinaserina, entre outros.

Um dos tratamentos propostos para a SARS-CoV em 2003 foi a glicirrizina, componente ativo nas raízes do alcaçuz, que poderia inibir a replicação do vírus *in vitro* (Cinalt et al., 2003). Os corticosteroides, por sua vez, são administrados em infecções causadas por coronavírus do tipo beta (SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-19) afim de reduzir a lesão pulmonar inflamatória em estágios graves, situação em que há um alto número de citocinas circulantes (Wong et al., 2004; He et al., 2006; Falzarano et al., 2013; Faure et al.,

2014). Entretanto, evidências recentes sugerem que não há implicação na redução das taxas de mortalidade (Arabi et al., 2018; Lansbury, Rodrigo, Leonardi-Bee, Nguyen-Van-Tam, & Lim, 2019).

Tratando-se de tratamentos antivirais, não há uma eficácia comprovada em pacientes acometidos com infecção por coronavírus (Huang et al., 2020). Entretanto, Chu et al. (2004) analisou efeitos antivirais da combinação de Lopinavir e Ritonavir (Kaletra) na SARS-CoV, mostrando benefícios clínicos desta, assim como um estudo chinês recentemente demonstrou que essa combinação, acrescida de Abdiol, tem efeitos antivirais na COVID-19, sugerindo uma possível atenuação da gravidade e progressão da doença quando administrado precocemente (Xu et al., 2020).

Apesar de existirem inúmeras prováveis alternativas de tratamento, as intervenções nutricionais e imuno-intensificadores seguem sendo utilizados afim de aumentar a imunidade do hospedeiro contra a infecção viral e corrigir a linfopenia dos pacientes, como no caso do COVID-19 (Cinatl et al., 2003; Chen et al., 2004; Ma, Bi, Wang, Chi, & Hu, 2019). Entretanto, por ele ainda estar emergindo, no momento, nenhuma das propostas é comprovadamente eficaz (Huang et al., 2020).

Assim como a maioria dos tratamentos medicamentosos, estes citados podem causar efeitos não desejáveis. Os corticosteroides, por exemplo, podem causar uma diminuição na resposta de defesa do corpo, aumentando o risco de infecção. Além disso, podem levar a quadros de hiperglicemia, desgaste e fraqueza muscular, entre outros (Hall, 2011; Rang & Dale, 2011). Juntamente aos efeitos colaterais, uma parcela dos infectados com coronavírus apresentam uma disbiose microbiana intestinal, tendo uma diminuição principalmente de probióticos como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, ambos importantes para manutenção do sistema imune (Xu et al., 2020). Assim, pode-se afirmar que a maioria dos tratamentos aplicados em infecções virais, assim como estes por sua ação são capazes de diminuir a imunidade e microbiota do organismo, acarretando um decréscimo na qualidade de vida, na resposta ao tratamento e uma maior probabilidade de adquirir infecções secundárias, especialmente quando em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), aumentando assim o tempo de ocupação de leitos.

4. Possíveis Intervenções Nutricionais

Qualquer desequilíbrio nutricional é capaz de afetar a integridade e competência do sistema imunológico, uma vez que a oferta do conjunto entre energia e nutrientes adequados e equilibrados são essenciais para manutenção deste (López & Bermejo, 2017). Dessa forma, a inadequação do estado nutricional pode aumentar a predisposição a infecções, complicações pós-operatórias, desenvolvimento de úlceras por pressão, além de aumentar as taxas de morbidade e mortalidade (Teixeira & Viana, 2016). Pesquisas realizadas demonstram que a função imune e a resistência a infecções são reestabelecidas quando a nutrição adequada não é ofertada (Calder & Kew, 2002). Alguns exemplos de nutrientes imunomoduladores pode-se destacar as vitaminas A, C, D e E, e os minerais Zinco e Selênio (Maggini, Pierre, & Calder, 2018).

A suplementação com probióticos também pode ser interessante, uma vez que estão diminuídos em alguns pacientes da COVID-19. Finamore et al. (2019) realizou um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual 98 indivíduos acima de 70 anos foram suplementados com duas cepas de probióticos (*Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus helveticus*) por 30 dias. Ao final do estudo, os resultados concluíram que houve uma melhora da resposta imunológica inata e adaptativa dos idosos. Outros três estudos mostraram a eficácia de *Lactobacillus* no tratamento de doenças infecciosas do trato respiratório causadas por vírus (Vrese et al., 2006; Boge et al., 2009; Berggren, Lazou Ahrén, Larsson, Önning, 2011).

O suporte nutricional em pacientes, especialmente aqueles que se encontram em estado crítico, é indispensável, estando presente na narrativa de diversos autores. O estado nutricional, uma vez que interfere diretamente na evolução clínica do indivíduo, contribui para um menor tempo de internação e, conseqüentemente, evitar superlotação em hospitais. Além disso, na perspectiva econômica, há uma racionalização de gastos hospitalares, deixando de ser apenas um protocolo simples de tratamento e reabilitação, para ser considerada, inclusive, como um investimento.

4.1 Vitamina A

A vitamina A, também chamada de vitamina "anti-infecciosa", é uma vitamina lipossolúvel cujo precursor é o β -caroteno, derivado de plantas. É uma vitamina essencial,

uma vez que não é produzida pelo organismo, e possui três formas ativas no corpo: retinol, retina e ácido retinóico (Guillin, Vindry, Ohlmann, & Chavatte, 2019). No organismo está associada ao bom funcionamento do sistema imunológico, do sistema visual, à manutenção da integridade das células epiteliais e do trato respiratório, à produção de células vermelhas, ao crescimento e desenvolvimento, dentre outros. (Maggini, et al., 2018).

Uma revisão acerca dos efeitos da suplementação de vitamina A na forma de megadoses em crianças, mostrou interações positivas, sendo capaz de reduzir as taxas de ocorrência de diarreia e sarampo bem como diminuir suas respectivas taxas de mortalidade a partir da melhora no sistema imunológico (Mason, Greiner, Shrimpton, Sanders, Yukich, 2014). Outros estudos também demonstraram que a suplementação de vitamina A reduziu a morbidade e a mortalidade em diferentes doenças infecciosas, oferecendo proteção contra pneumonia relacionada ao sarampo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), malária, doença pulmonar e diarreia, como já mencionado (Villamor et al., 2002). A vitamina A e os retinóides são capazes de inibir a replicação do sarampo por meio da regulação dos elementos da resposta imunológica inata em células não infectadas, tornando-as refratárias à infecção em replicações virais subsequentes (Trottier, Colombo, Mann, Miller, & Ward, 2009).

Os congêneres da vitamina em questão possuem um efeito potencializador bem documentado sobre a sinalização do grupo de interferons tipo 1 (IFN-I), no qual estão inclusas as citocinas IFN- α e IFN- β , ambas secretadas por células epiteliais pulmonares, macrófagos e, principalmente, células dendríticas plasmocitóides (Samuel, 2001; Takeuchi & Akira, 2009). Os IFN-I estão sendo considerados como uma das possíveis alternativas para o tratamento da SARS-CoV-2, tendo sido o IFN- α adotado como protocolo pela Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China (Belhadi et al., 2020; Dong, Hu, & Gao, 2020). Assim sendo, acrescentando-se do fato de que os retinóides já auxiliaram na inibição de respostas antivirais mediadas por ambos os subgrupos de IFN-1 em infecções semelhantes ao novo coronavírus, como a SARS-CoV e MERS-CoV, a associação destes corresponde a uma possibilidade de potencializar o tratamento (Spiegel et al., 2005; Frieman et al., 2007; Gudas, 2012; YANG et al., 2015; Hu et al., 2017). Além disso, outros efeitos inibitórios em infecções virais advindos do uso de vitamina A já puderam ser observados em casos de hepatite B, sarampo, citomegalovírus, influenza, norovírus, e até do próprio coronavírus, fortalecendo essa perspectiva (Trottier et al., 2008; Lee & Ko, 2016; Li et al., 2018; Yuan et al., 2019).

Em bovinos, um estudo relatou que baixos níveis de vitamina A na dieta comprometeram a eficácia de vacinas contra o coronavírus e tornaram os bezerros mais

suscetíveis a doenças infecciosas (Jee et al., 2013). Por outro lado, em humanos, altos níveis de vitamina A podem levar à diminuição da produção de citocinas do tipo Th1, como o IFN- γ , responsável por mediar respostas compreendidas dentre as principais defesas do organismo, prejudicando a recuperação de infecções virais (Cui, Moldoveanu, & Stephensen, 2020). Dessa forma, o quantitativo da suplementação de vitamina A, ou retinóides, deve ser precisamente avaliado de forma a manter os níveis séricos dentro da normalidade, tanto para indivíduos positivados para COVID-19 quanto para aqueles saudáveis.

Os níveis diários recomendados para adultos é de 900 mcg para homens e 700 mcg para mulheres (DRIs, 2001). Já para crianças a recomendação é de 300 mcg para a faixa etária de 1 a 3 anos e 400 mcg para 4 a 8 anos (DRIs, 2001). Com relação a megadose suplementada em crianças, Mason et al. (2014) demonstrou a importância da manutenção da ingestão adequada de forma contínua ao comprovar que apenas a megadose não é suficiente para manter as concentrações de retinol séricos regulares, e, portanto, incapaz de por si só de reduzir a taxa de mortalidade.

4.2 Vitamina C

A vitamina C possui diversas propriedades fisiológicas fundamentais, tornando-a uma opção importante na prevenção de infecções virais e para tratamento de seus consequentes quadros (Adams, Baker, & Sobieraj, 2020). Conhecida por seu potencial antioxidante, esta tem a capacidade de eliminar radicais livres de oxigênio, atuando como agente redutor e protegendo as células do estresse oxidativo, além de diminuir a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias e aumentar a morte microbiana em tipos celulares específicos (Vannuchi & Roha, 2012; Biancatelli, Berrill, & Marik, 2019; Kashiouris et al., 2020)

O ascorbato é a principal forma da vitamina, encontrada no corpo humano, e possui papéis essenciais no processo de síntese de colágeno, no apoio de funções imunológicas e regulação enzimática, auxiliando a proliferação e diferenciação das células de defesa, além de aumentar o número de anticorpos e melhorar a função endotelial vascular (Hemila, 2003; Izzi, 2012; Prietl, Treiber, Pieber, & Amrein, 2013; Carr & Maggini, 2017; Ang, Pullar, Currie, & Vissers, 2018). Também atua como cofator em reações de hidroxilação, como a biossíntese de catecolamina, L-carnitina, colesterol, aminoácidos e alguns hormônios peptídicos (Ang et al., 2018).

Os neutrófilos e linfócitos possuem uma afinidade significativa pelo ascorbato, acumulando uma concentração interna cerca de 50 a 100 vezes maior que a concentração

plasmática, sinalizando a importante atuação da vitamina C dentro de células do sistema imune, protegendo da antioxição em processos de fagocitose, mobilidade e sinalização, como também reduzindo a cascata inflamatória, equilibrando as citocinas pró e anti-inflamatórias (Chambial, Dwivedi, Shukla, John, & Sharma, 2013; Prietl, Treiber, Pieber & Amrein, 2013; Ang et al., 2018).

Naturalmente, concentrações insuficientes de vitamina C levam a graves lesões, especialmente em órgãos como o coração e cérebro, por serem altamente aeróbicos e consequentemente produzirem mais radicais de oxigênio (Kim et al., 2013). Além disso, durante o acometimento de infecções, os níveis dessa vitamina podem se esgotar, aumentando a necessidade proporcionalmente ao aumento da gravidade, podendo ser necessária a administração intravenosa afim de atingir os níveis suficientes para compensar o requerimento elevado (Carr et al. 2017). Porém, estudos sobre o efeito *in vivo* dessa vitamina são escassos, já que a maioria dos animais são capazes de sintetizar a vitamina C a partir da glicose através da ação da L-glunolactona-y-oxidase (Gulo), ao contrário dos humanos (Linster, & Van Schaftingen, 2006). Entretanto, estudos realizados com camundongos, sem essa enzima, ou seja, com o sistema semelhante ao de humanos, mostraram que o nível de vitamina C na maioria dos órgãos foi diminuído após 3 semanas ausentes de suplementação, além de apresentar um decréscimo no número de células T no baço de camundongos com insuficiência da vitamina (Maeda et al., 2000; Kim et al., 2012; Bae et al., 2013).

Após uma infecção viral atacar o organismo, o número de interferons do tipo I, IFN- α e - β , aumentam dentro de 1 a 2 dias (Trinchieri, 2010). Kim et al. (2013) ao realizar um estudo experimental medindo o nível de IFN- α e - β circulantes em camundongos isentos de enzima Gulo e com insuficiência de vitamina C, constatou uma diminuição dos níveis de interferons inferiores aos grupos que estavam sendo suplementados com a vitamina, afirmando que a vitamina C é essencial para efetivação da resposta imune antiviral, durante o início da infecção, através da produção de interferons do tipo I.

Outros estudos também analisaram a relação da vitamina C com a regulação da inflamação corporal. Na pesquisa de Molina, Morandi, Bolin, & Otton (2014) esta pôde ser percebida a partir da incubação de linfócitos sanguíneos periféricos com vitamina C, resultando em uma diminuição na produção de citocinas como TNF- α e IFN-y, pró-inflamatórias, e em um aumento de IL-10, anti-inflamatória. Canali et al. (2014) analisou a capacidade modulatória da vitamina C sobre os níveis dessas citocinas em cinco voluntários suplementados por 5 dias, os quais foram expostos a um estímulo antiinflamatório potencialmente capaz de diminuir os níveis desse nutriente no organismo. Ao final do

experimento, pôde-se observar um aumento na síntese de IL-10 acarretando uma modulação na resposta celular, justificada pela maior disponibilidade da vitamina nos suplementados.

Também conhecida por seu efeito antiviral, esse nutriente é capaz de regular positivamente a atividade de células Natural Killer (NK) através da regulação de seus receptores ativadores e inibitórios que se encontram na superfície dessa célula (Kim et al., 2013). Ambas, células da vitamina C e NK, estão relacionadas à prevenção da gripe e resfriado comum (Hwang et al., 2012; Hemilä & Chalker, 2013). A fim de embasar essa afirmativa, o mesmo estudo citado anteriormente, de Kim et al. (2013), demonstrou a importância da concentração suficientemente alta de vitamina C no estágio inicial da infecção por vírus influenza, podendo evitar os danos causados pela replicação viral da gripe. Caso estes níveis estejam insuficientes, a patogênese desse vírus não pode ser evitada.

Apesar de ser comprovadamente benéfica para a função imunológica e possuir inúmeros benefícios teóricos, as evidências não aprovam o uso rotineiro dessa vitamina afim de prevenir infecções virais semelhantes ao resfriado comum (Hemilä & Chalker, 2013). Entretanto, alguns ensaios clínicos sugerem o encurtamento em 8% da duração destes quadros quando associados à ingestão adequada de vitamina C (Hemilä & Chalker, 2013). Hemilä (2003) também relatou uma incidência significativamente menor de pneumonia em indivíduos com suplementação de vitamina C, sugerindo a consequente diminuição da suscetibilidade a infecções do trato respiratório inferior sob condições específicas. Outro estudo realizado com um grupo acometido por infecções respiratórias agudas, como tuberculose pulmonar e pneumonia, demonstrou uma maior incidência de concentração plasmática decrescida de vitamina C, quando comparado ao grupo controle, apontando possíveis benefícios da administração desse nutriente nesse tipo de paciente (Sharma, Raghavan, Saini, & Dikshit, 2004). Entretanto, essas evidências não presumem sua eficácia na SARS-CoV-2, uma vez que o novo coronavírus possui uma sequência genômica diferente (Wang, Wang, Ye, & Liu, 2020).

Não obstante, um estudo recente apontou a associação dessa vitamina à proteção contra a infecção pelo novo CoV. Chen et al. (2020) desenvolveu uma nova combinação de vitamina C, cúrcuma e ácido glicirrízico (fármaco proveniente da raiz de alcaçuz), denominada VCG PLUS, a qual, com base nos recentes avanços na pesquisa de nutrientes e fitonutrientes, demonstrou potencial contra a infecção por CoV. A combinação desses nutrientes foi capaz de promover a proliferação de células Th1 e a produção de anticorpos

específicos do vírus, além de regular subconjuntos Th1/Th2, prevenindo uma resposta inflamatória autoimune excessiva no estágio posterior da infecção (Chen et al., 2020).

Uma das possíveis complicações do vírus SARS-CoV-2 é a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e o choque séptico, onde os pacientes com pneumonia precisam ser tratados em unidades de terapia intensiva (UTI) (Wang et al., 2020). Entretanto, o recente estudo clínico de Fowler et al. (2019) realizado com 167 pacientes com SDRA associada à sepse, indicou que a administração de aproximadamente 15g/dia de vitamina C por 4 dias não melhorou significativamente os marcadores de inflamação e lesão vascular, sendo necessário estudos adicionais para avaliar os efeitos da vitamina C e outros possíveis desfechos clínicos.

Essa alta necessidade de tratamento de terapia intensiva, pelos pacientes com a SARS-CoV-2 é uma das questões mais preocupantes da doença, além de que há evidências da diminuição dos níveis de vitamina C em pacientes em estado crítico (Carr et al., 2017; Hemilä, & Chalker, 2019). Baseado nisso, uma metanálise de 12 estudos constatou-se que a administração de vitamina C foi capaz de reduzir a internação em UTI em 8% em 1766 pacientes (Hemilä & Chalker, 2019). Outros 8 estudos foram também descritos por Hemilä & Chalker (2020) demonstrando a relação da vitamina C com a diminuição de ventilação mecânica em pacientes que demandavam esta intervenção por mais tempo.

Estudo chinês relatou o tratamento de cerca de 50 pacientes acometidos pela SARS-CoV-2, em estados moderado e grave, com doses de vitamina C entre 10000 e 20000 mg/dia (doses elevadas) e obteve sucesso, causando uma diminuição na média de permanência hospitalar e nenhuma incidência de mortalidade relativo aos pacientes não tratados com essa vitamina (Cheng, 2020). Entretanto, vale salientar que as altas doses utilizadas nesses estudos não correspondem a quantidade encontrada em versões orais comercializadas livremente (Adams et al., 2020), além do estudo possuir uma amostra muito pequena, colocando em questionamento os seus resultados. Além disso, doses acima do preconizado pelas DRIs podem acarretar, a longo prazo, formação de cálculos renais (DRIs, 2000; NIH, 2020). A necessidade diária para adultos saudáveis segundo as DRIs (2000) é de 90mg para homens e 75 mg para mulheres, e, para crianças, varia entre 15 e 25 de acordo com faixa etária. Ainda se faz necessário e urgente estudos sobre essa possível associação. Embora os resultados destes sejam tardios tendo em vista os inúmeros pacientes acometidos no momento, servirão para possíveis surtos futuros desse vírus.

4.3 Vitamina D

Lipossolúvel, a vitamina D é sintetizada na epiderme, através da luz solar, por meio de reações com a radiação ultravioleta (Santos & Rosário, 2012). Quando sintetizada a partir de ergosterol vegetal, pode tomar a forma de ergocalciferol ou vitamina D₂, assim como de colecalciferol ou vitamina D₃, quando sintetizada a partir de colesterol (Barral et al., 2007)

A vitamina possui duas formas de absorção: dieta e produção endógena. No caso da produção endógena, aspectos como estação, latitude, uso de protetor solar, tipo de roupa, pigmentação da pele e genética podem interferir (Brito, Soares, Alexandre, Sousa, Júnior, 2017). Dados da literatura relatam que uma grande parcela de adultos saudáveis se encontra com níveis baixos de vitamina D, especialmente no inverno (Tangpricha, Pearce, Chen, Holick, 2002). A dieta, por sua vez, é incapaz de suprir todas as necessidades orgânicas, fornecendo apenas 20% da necessidade total, devido ao fato de poucos alimentos conterem naturalmente uma quantidade significativa de vitamina D₃ ou D₂ (Lopes, 2014).

Pessoas que passam a maior parte do tempo em casa, trabalham à noite, assim como idosos, especialmente os institucionalizados, costumam possuir uma exposição solar insuficiente, podendo ser necessária a suplementação (Holick, 2004; Lopes, 2014). No contexto de uma pandemia, por exemplo, a exposição aos raios UVB é provavelmente reduzida, uma vez que há uma reorganização social imposta pela quarentena, e, portanto, a suplementação também deve ser considerada.

O estado nutricional está intrinsecamente relacionado ao sistema de auto reparação, uma vez que a resposta imune depende da replicação celular e dos compostos proteicos ativos e, portanto, determina a capacidade metabólica e a eficácia da reação celular aos estímulos (Brunetto, Gomes, Jeremias, Oliveira, & Carciof 2007). A suplementação de vitamina D pode melhorar a expressão de genes relacionados à antioxidação, como a glutathione, e, com o aumento de sua disponibilidade, essa vitamina pode começar a ser requerida principalmente para ações antimicrobianas, e até mesmo ter ação na proposta de prevenção e tratamento do COVID-19 (Lei, Zhang, Cheng, & Lee, 2017; Mousavi, Bereswill, & Heimesaat, 2019; Biancatelli et al., 2019; Wimalawansa, 2020).

A vitamina D possui mecanismos que a tornam capaz de reduzir o risco de infecção e morte microbiana. Rondanelli et al. (2018), em sua revisão sobre o papel da vitamina na redução do risco de resfriados, listou três categorias (barreira física, imunidade celular natural e imunidade adaptativa) nas quais esses mecanismos podem ser divididos. No primeiro, a vitamina D auxilia na manutenção das junções da membrana plasmática, como a zona de

ocusão, as quais têm sua integridade alterada pela ação do vírus, acarretando no aumento da infecção (Schwalfenberg, 2010; Kast et al., 2017; Chen et al., 2020; Rossi, Fanous, & Colin, 2020). Na imunidade celular natural, pode-se destacar a capacidade da vitamina D em induzir peptídeos antimicrobianos, como a catelicinas e defensinas humanas, os quais são capazes de perturbar a membrana de patógenos e neutralizar atividades biológicas de suas endotoxinas (Liu, 2006; Adams et al., 2009; Laaksi, 2011; Agier, Efenberger, & Brzezińska-Błaszczyk, 2015). As catelicinas possuem atividade antimicrobiana contra um amplo espectro, incluindo bactérias Gram-positivas e negativas, além de vírus envelopados ou não, e fungos (Herr, Shaykhiev, & Bals, 2007).

A administração de vitamina D também reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α e interferon γ , e aumenta a expressão de substâncias anti-inflamatórias, ambos gerados pelo sistema imunológico inato em resposta a infecções virais e bacterianas, enriquecendo, assim, a imunidade celular. Uma tempestade de citocinas como essas pode ser observada, por exemplo, em pacientes acometidos pela SARS-CoV-2 (Sharifi, Vahedi, Nedjat, Rafiei, & Hosseinzadeh-Attar, 2019; Huang et al., 2020; Gombart, Pierre, & Maggini, 2020).

Já na imunidade adaptativa, a vitamina D atua como modulador, suprimindo respostas mediadas por células Th1 e, conseqüentemente, reprimindo a produção de citocinas inflamatórias como IL-1 e interferon- γ . Além disso, promove a produção de citocinas mediadas por células Th2, engrandecendo a supressão de Th1 (Cantorna, 2010; Cantorna, Snyder, Lin, & Yang, 2015; Rondanelli et al., 2018). Um grande número de dados mostrou, fortalecendo essa perspectiva, que os efeitos secundários dessa vitamina podem interferir diretamente na replicação viral, como também confirmaram sua atuação como imunomoduladores e anti-inflamatórios (Teymoori-Rad, Shokri, Salimi, & Marashi, 2019). Por esse motivo, seus efeitos estão sendo postos como uma possível opção para auxiliar o tratamento da COVID-19, já que seus mecanismos iniciais são de evasão imune, seguido, em alguns pacientes, por hiper-reação imune e por uma tempestade de citocinas, como já mencionado anteriormente (Guo et al., 2020).

A relação dos níveis séricos de vitamina D e a predisposição à SARS-CoV-2 tem sido proposta, uma vez que o COVID-19 foi relatado inicialmente na temporada de inverno, em 2019, fato este que influencia diretamente a capacidade endógena de produção desta vitamina (Grant et al., 2020). Juntamente a isso, a incidência da doença é maior em pessoas de meia-idade, as quais tendem, fisiologicamente, a terem uma concentração sérica reduzida desta vitamina, além de utilizarem, em uma maior proporção, alguns medicamentos como

antiepiléticos, antineoplásicos, antibióticos, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, medicamentos endócrinos, entre outros, que podem decrescer essa concentração (Vásárhelyi, Satori, Olajos, Szabó, & Bekó, 2011; Gröber & Kisters, 2012; Novel, 2020). Em bovinos, a associação da baixa de vitamina D e coronavírus pôde ser observada no estudo de Nonnecke et al. (2014).

O efeito protetor dessa vitamina foi relatado em doenças relacionadas a pneumonia, hiperprodução de citocinas e síndrome da doença respiratória aguda, além de ser proposta como tratamento auxiliar para o vírus influenza A H5N1, todas semelhantes à SARS-CoV (Tsujino, Ushikoshi-Nakayama, Yamazaki, Matsumoto, & Saito, 2019; Zhou, Luo, & Qin, 2019; Hong et al., 2020; Huang et al., 2020). No caso da dengue, a concentração da vitamina D foi inversamente proporcional a progressão da doença, além de, na influenza H9N2, ter ocorrido um decréscimo significativo na expressão do gene da influenza, na citocina IL-6 e no IFN- β (Villamor, Villar, Lozano, Herrera, & Herrán, 2017; Martínez-Moreno, Hernandez, & Urcuqui-Inchima, 2020). Além disso, a deficiência de vitamina D parece contribuir para doenças infecciosas das vias aéreas (Panarese, & Shahini, 2020).

Recentemente, estudos feitos em camundongos com pneumonia intersticial induzida por bleomicina e em linhas de células humanas mostraram que a vitamina D3 tem efeito preventivo na pneumonite intersticial experimental (Tsujino et al., 2019). Fortalecendo esse ensaio, Zhou et al. (2019) evidenciou a possível ação protetora contra infecções agudas do trato respiratório proporcionada pela ingestão oral de vitamina D em doses de até 2000 UI/dia, especialmente em indivíduos com deficiência desta.

No caso da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), também viral, estudos sugerem a eficácia da vitamina D atuando em conjunto com antirretrovirais (Jiménez-Sousa et al., 2018). Ademais, uma revisão de 29 estudos clínicos acerca da suplementação de vitamina D mostrou que essa diminuiu a inflamação e aumentou a contagem de células CD4+ em 3 de 7 estudos (Alvarez, Aguilar-Jimenez, Rugeles, 2019).

Na SARS-CoV-2, o receptor hospedeiro para a entrada do vírus é a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) (Xiao, Zhang, Kong, Li, & Yang, 2020). Dessa forma, ocorre uma desregulação do sistema renina-angiotensina, podendo levar a ativação em massa de citocinas, fator predisponente da SDRA (Panarese & Shahini, 2020). A vitamina D, com sua capacidade imunomoduladora, em camundongos, pareceu ser capaz de atenuar a lesão pulmonar aguda, bloqueando os efeitos na sinalização da via da angiopoietina (Ang) e renina-angiotensina (Zhang et al., 2012; Kong et al., 2013; Greiller; Martineau, 2015; Zdrengeha et al., 2016; Arboleda, Fernandez, & Urcuqui-Inchima, 2019; Panarese et al., 2019).

Diante da situação global atual e ainda falta de tratamento específico, esses dados podem ser utilizados como uma perspectiva de tratamento auxiliar de suporte nutricional. Altas doses de vitamina D apresentam uma boa tolerabilidade, cumprindo o princípio *Primum Non Nocere*, e, portanto, a suplementação se torna uma opção plausível tanto para profilaxia quanto para evitar o agravamento dos quadros de SARS-CoV-2 (Jakovac, 2020). Apesar disso, mais estudos ainda se fazem necessário para poder concretizar sua efetividade.

4.4 Vitamina E

A vitamina E, lipossolúvel, corresponde à um grupo de tocoferóis e tocotrienóis com potente ação antioxidante, possuindo um papel importante na redução do estresse oxidativo devido à sua capacidade de ligar-se aos radicais livres (Galmés, Serra, & Palou, 2018). Entretanto, seus benefícios vão além, esta também possui importantes funções imunomoduladoras e desempenha papel relevante em doenças degenerativas (Moriguchi & Muraga, 2000; Galli et al., 2017). Além disso, a vitamina E é capaz de modular enzimas, especialmente as envolvidas na transdução de sinal, afetando a expressão gênica (Galli et al., 2017). Estudos também apontam sua atividade reguladora na maturação e funções de células dendríticas, importantes para entrelaçar o sistema imune inato com o adaptativo, como também no aumento da atividade de células Natural Killer (NK), harmonizando o sistema imune (Tan et al., 2005; Buendía, Ramírez, Aljama, & Carracedo, 2016; Xuan et al., 2016; Lee & Han, 2018; Stiff et al., 2018).

Nos últimos anos, revisões destacaram a descoberta de novos papéis potenciais dessa vitamina, como sua relevância, e de seus derivados, na obesidade, doenças cardiovasculares e doenças metabólicas. Entretanto, alguns ainda não são totalmente compreendidos ou caracterizados (Ulatowski & Manor, 2013; Mocchegiani et al., 2014; Zingg, 2015; Schmölz, 2016; Zhao, Fang, Marshall, & Chung, 2016; Cervantes & Ulatowski, 2017; Wong, Chin, Suhaimi, Ahmad, & Ima-Nirwana, 2017; Azzi, 2018). Algumas vias críticas da síndrome metabólica estão sendo relacionadas com a vitamina E (Zhao et al., 2016; Wong et al., 2017). Waniek et al. (2017) obteve, em seu estudo, resultados mostrando uma diminuição pela metade em níveis plasmáticos de vitamina E (12,5 µmol/L) em pessoas com síndrome metabólica quando comparado ao grupo de referência (25,5 µmol/L), tendo, ambas, uma ingestão semelhante dessa vitamina (8,85 mg e 9,33 mg de α -tocoferol, respectivamente).

Na população em geral, os níveis plasmáticos de tocoferol costumam ser heterogêneos, variando entre 19,9 a 34,2 $\mu\text{mol/L}$, mas a grande maioria (79%) ainda se encontra em deficiência, não atingindo a concentração ideal (30 $\mu\text{mol/L}$) (Petér et al., 2015). Além disso, deficiências secundárias à esta podem ocorrer em situações como um distúrbio de absorção intestinal (Iddir et al., 2020). Nesses casos, alguns prejuízos na imunidade humoral e celular podem ser causados (Moriguchi & Muraga, 2000), influenciando na capacidade do organismo em responder a doenças infecciosas como a SARS-CoV-2. Em bezerros, a diminuição no status de vitamina E, relacionada com a baixa de vitamina D, esteve associada a maiores estatísticas de infecção por coronavírus bovino (Nonnecke et al., 2014).

Diante disso, diversos estudos têm analisado a resposta do organismo à suplementação de vitamina E em humanos e animais, tendo em vista que, em ambos, ocorre um consequente aumento nas respostas humorais de células β e nas respostas de anticorpos (Marko et al., 2009). Em 3 estudos, a formação de sinapse imune de células T foi melhorada com o aumento nos níveis de vitamina E (Adolfsson, Huber, Meydani, 2001; Marko et al., 2007; Marko et al., 2009). Lewis, Meydani, & Wu (2018) reforçaram a possível relação entre a suplementação da vitamina E com a produção de IL-2, de forma que a proliferação das células T e o funcionamento do sistema imune são melhorados. Tendo em vista o declínio destas células proporcional ao aumento da idade, a vitamina E parece melhorar a função imune por elas mediadas (Acevedo-Murillo et al., 2019). Recentemente, Ghani et al. (2019), na Malásia, demonstrou em seu estudo com adultos, suplementados com tocoferol e tocotrienol, que houve um aumento na expressão de genes associados à resposta imunológica.

Tratando-se, especificamente, de doenças infecciosas, alguns estudos apontam para um resultado clínico positivo da vitamina E. Andreone et al. (2001), em seu estudo clínico randomizado controlado com pacientes em tratamento de hepatite B crônica, obteve resultados positivos com a inclusão da suplementação, causando uma normalização significativamente maior das enzimas hepáticas. Em outra análise de formato semelhante, com 617 idosos institucionalizados, a suplementação diária com doses de 200 UI de vitamina E resultou na diminuição do risco de infecções do trato respiratório superior. Entretanto, as do trato inferior não foram afetadas (Prasad, 2013).

Também em idosos, a suplementação de vitamina E foi esteve associada a uma diminuição em 63% da re-hospitalização por quadros de pneumonia (Neupane, Walter, Krueger, Marrie, & Loeb 2010). Quando fumantes, 2216 idosos apresentaram um decréscimo de 69% na incidência de pneumonia após receberem 50mg/dia de vitamina E por 5 a 8 anos (Hemila, 2016).

Entretanto, apesar dessa vitamina demonstrar efeitos positivos sobre doenças infecciosas em humanos na maioria dos casos, esses resultados não foram unânimes em todos os estudos. Em 8 ensaios, analisados por Lee e Han (2018) em sua revisão, os efeitos não se apresentaram tão relevantes, e, quando positivos, se restringiam apenas à subgrupos de indivíduos (Graat, Schouten, & Kok, 2002; Hemilä, Kaprio, Albanes, Heinonen, & Virtamo, 2002; Hemila, Virtamo, Albanes, & Kaprio, 2004; Meydani et al., 2004; Groenbaek, Friis, Hansen, Ring-Larsen, & Krarup, 2006; Marotta, Yoshida, Barreto, Naito, & Packer, 2007; Olofin et al., 2014; Hemilä, 2016).

Em contrapartida ao estudo mais recente de Hemila (2016), em 2008, fumantes com idade entre 50 e 69 anos tiveram risco aumentado de pneumonia com a suplementação de vitamina E (Hemila & Kaprio, 2008), assim como a análise feita por Meydani et al. (2004), que demonstrou que a suplementação de 200 UI/dia não levou a diminuição significativa nas estatísticas de infecções respiratórias inferiores em idosos.

Apesar de não ser unânime os resultados positivos relacionados à administração de vitamina E nas pesquisas citadas, não restam dúvidas acerca da capacidade antioxidante e da melhora no estímulo à resposta dos anticorpos corporais promovida por esse nutriente. Tendo em vista que o quadro da COVID-19 promove um elevado estresse ao organismo e demanda uma eficiente resposta imune, a vitamina E parece ser uma opção relevante, podendo ser implementada ao protocolo tanto de pacientes já acometidos, como também como forma de fortalecimento sistêmico e prevenção para os profissionais de saúde que estão na linha de frente.

Diante dos dados, ainda se faz necessária a realização de mais estudos específicos, especialmente no tangente à suplementação. Todavia, é essencial manter uma ingestão adequada de 15 mg/dia para homens e mulheres adultas, conforme a DRI (2000).

4.5 Zinco

O zinco é um mineral essencial, antioxidante, atuante em diversos processos biológicos como sinalizador, elemento estrutural, cofator de diversas enzimas, além de ser necessário para a regulação do metabolismo de carboidratos e lipídeos, assim como para o funcionamento adequado dos sistemas reprodutivo, cardiovascular e nervoso (Prasad, 2008; Prasad, 2017; Wessels, Maywald, & Rink, 2017). Seu papel crítico é desempenhado no sistema imunológico, tanto inato quanto adaptativo, nos quais auxilia na manutenção e desenvolvimento das células, regulando a proliferação, diferenciação, maturação e

funcionamento de leucócitos e linfócitos (Maares & Haase, 2016; Wessels et al., 2017). Não somente, ainda possui o papel de sinalizador na modulação de respostas inflamatórias do organismo (Maywald, Wessels, & Rink, 2017).

O decréscimo em seus níveis orgânicos pode acarretar defeitos nas imunidades humoral e mediada por células, aumentando, potencialmente, a suscetibilidade a doenças inflamatórias e infecciosas, como sarampo, tuberculose e pneumonia (Tuerk & Fazel, 2009; Gammoh & Rink, 2017). Em caso de deficiência crônica, há um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando, conseqüentemente, em possíveis doenças inflamatórias, metabólicas, neurodegenerativas e imunológicas (Bonaventura, Benedetti, Albarède, & Miossec, 2015). A nível mundial, existe uma alta prevalência desse déficit na população, especialmente em idosos, o que torna esta uma questão relevante no âmbito da saúde, uma vez que pode acarretar alterações no sistema imunológico e, especialmente, infecções do trato respiratório (Mafra & Cozzolino, 2004; Walker et al., 2013; Bailey, West Junior, & Black, 2015; Yasuda & Tsutsiu, 2016)

Foi detectada uma alta prevalência (17%) de deficiência nos níveis séricos de zinco da população mundial, especialmente em idosos, e, portanto, seu impacto na saúde é tido como uma questão relevante, uma vez que seu status está associado à prevalência de infecções do trato respiratório (Walker et al., 2013; Bailey et al., 2015; Yasuda & Tsutsiu, 2016).

Apesar de não está totalmente elucidado, em estudos dietéticos, o efeito do aumento da ingestão de zinco na proteção contra infecções virais, estudos analisam a hipótese da inibição da replicação viral e a ligação ao muco nasofaríngeo causados por esse mecanismo, com implicação no resfriado comum (Hulisz, 2004; Caruso, Prober, & Gwaltney, 2007). Em 2019, foi demonstrado o impacto significativo do zinco nas infecções virais, uma vez que este modula a entrada das partículas do vírus, e a fusão, replicação, e tradução das proteínas virais, inclusive dos envolvidos na patologia do sistema respiratório (Read, Obeid, Ahlenstiel, & Ahlenstiel, 2019; Ishida, 2019).

A suplementação de zinco já é utilizada popularmente afim de combater resfriados. Uma revisão sistemática encontrou evidências de que essa alternativa realmente pode reduzir a duração do resfriado comum em torno de 1,65 dias, além de poder reduzir o número de doenças do trato respiratório superior em crianças (Science, Johnstone, Roth, Guyatt, & Loeb, 2012). Uma metanálise demonstrou que esses efeitos podem ser percebidos em quantidades diárias de zinco superiores a 75mg, sendo o acetato de Zn a forma mais eficaz (Hemilã, 2011; Hemilã, 2017). Singh & Das (2013) fortaleceram essa perspectiva em sua revisão, revelando

não só a redução na duração, como a diminuição na incidência de desenvolvimento do resfriado.

O picornavírus, um dos principais responsáveis pelo resfriado comum, teve sua replicação significativamente alterada pelo aumento dos níveis intracelulares de zinco decorrente da aplicação de ionóforos (moléculas solúveis em lipídeos), como Piritona e Hinokitiol (Krenn et al., 2008). Já no caso de rinovírus, vírus respiratório sincicial e SARS-CoV, o zinco pareceu modificar os efeitos destes em um estudo *in vitro* (Velthuis et al., 2010). O tratamento com zinco denotou uma potencialização na resposta antiviral deste nas células infectadas por rinovírus (Berg, Bolt, Andersen, & Owen, 2001).

Em casos de pneumonia, os dados indicam que os íons Zn podem possuir efeitos anti-inflamatórios, regulando a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Dois estudos analisaram esse fato. Um dos, realizado em ratos, mostrou que a deficiência de zinco teve como consequência um aumento significativo na expressão de TNF- α e VcAM-1, e na remodelação do tecido pulmonar, sendo ambos posteriormente revertidos com a suplementação desse mineral (Biaggio, Chaca, Valdéz, Gómez, & Gimenez, 2010). No outro, um estudo *in vitro*, realizado também sob deficiência, apresentou regulação positiva em de TNF α , IFN γ e FasR e na apoptose celular, resultando em uma alteração da função da barreira celular (Bao & Knoell, 2006). Em tratando-se de humanos, Che & Sun (2016), ao analisarem os níveis séricos de zinco em crianças com pneumonia, obtiveram como resultado níveis significativamente menores quando comparados aos de crianças sem a patologia, sinalizando um possível efeito desse mineral. Dessa forma, o zinco parece ter efeitos sistêmicos capazes de limitar possíveis danos teciduais causados pela doença.

Em pacientes com sepse, pôde-se perceber baixos níveis séricos de zinco, os quais possuíam correlação inversamente proporcional à gravidade da doença e, assim como na pneumonia, às citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-8 e TNF α (Besecker et al., 2011). Além disso, a deficiência desse mineral associada a matriz pulmonar extracelular corresponde à um fato predisponente à fibrose (Biaggio et al., 2012). Essa associação merece destaque no cenário atual, uma vez que pacientes com SARS-CoV-2 também apresentam fibrose pulmonar intersticial (Luo et al., 2020).

Diante do seu potencial efeito modulatório na imunidade e do seu efeito antiviral, o zinco tem sido considerado como possível tratamento de suporte aos pacientes da SARS-CoV-2 (Zhang & Liu, 2020). Em 2010, a combinação de zinco e piritona (ionóforo de zinco), em baixas concentrações, mostrou inibir a replicação celular do SARS-CoV, uma vez que o aumento em seus níveis intracelulares prejudica a replicação de alguns vírus de RNA

(Velthuis et al., 2010). Dessa forma, o zinco pode ser considerado um agente antiviral no tratamento da COVID-19, uma vez que o aumento do seu aporte pode reduzir a replicação viral e os efeitos dos sintomas tanto gastrointestinais como respiratórios inferiores, trazendo efeitos positivos à sua suplementação.

Outra hipótese associando o zinco à SARS-CoV-2 está relacionada ao fato do novo coronavírus, assim como o da SARS-CoV, necessitar da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para entrar em suas células alvo (Hoffmann et al., 2020). Dessa forma, qualquer composto capaz de modular essa enzima pode ser considerado potenciais alternativas para o covid-19 (Zhang, Penninger, Li, Zhong, & Slutsky 2020). Speth et al. (2014), em estudo experimental, mostrou a capacidade do zinco em reduzir a atividade da ECA humana recombinante em ratos, fato que fortalece a perspectiva aqui colocada.

Já está bem estabelecida na literatura a ação do zinco na ativação imunológica do organismo. Além de seus possíveis efeitos específicos aqui citados, especialmente na SARS-CoV-2, este diminui a probabilidade de infecções secundárias. Pacientes hospitalizados estão em constante susceptibilidade à estas, o que pode piorar o prognóstico e aumentar o tempo de internação. Como há dados que apontam para uma alta taxa de deficiência desse nutriente em grande parte da população, novos estudos com foco na suplementação e seus efeitos ainda são necessários. Para Liu et al. (2020) a suplementação oral de até 40mg/dia em adultos parece ser segura. Vale, portanto, garantir a recomendação diária de 11 mg/dia para homens e 8mg/dia para mulheres preconizada pela DRI (2001) a partir do consumo de fontes alimentares desse micronutriente.

4.6 Selênio

O selênio é um oligoelemento com ampla gama de efeitos no organismo, especialmente na imunidade, além de ser essencial para a biologia redox em mamíferos e possuir propriedades anti-inflamatórias (Rayman, 2012; Maggini et al., 2018; Wang et al., 2018a; Wang et al., 2018b). Inúmeros estudos epidemiológicos puderam mostrar a associação existente entre baixos níveis de selênio no organismo e o aumento de desenvolvimento de patologias como cânceres, doenças neurodegenerativas, distúrbios cardiovasculares e doenças infecciosas (Papp, Holmgren, & Khanna, 2010; Rayman, 2012; Kurokawa & Berry, 2013; Hatfield, Tsuji, Carlson, & Gladyshev, 2014; Meplan & Hesketh, 2014; Sonet et al., 2016; Avery & Hoffmann, 2018; Vindry et al., 2018). A maioria de seus benefícios se dão pela sua incorporação na forma de selenocisteína (proteína semelhante a cisteína, acrescida de selênio

no lugar de enxofre) em selenoproteínas (grupo essencial de proteínas que possuem um resíduo da selenocisteína), as quais possuem funções celulares como antioxidante, sinalização celular e homeostase redox (Labunsky, Hatfield, & Gladyshev, 2014).

Alguns estudos experimentais e epidemiológicos em pessoas indicam que a deficiência de selênio e vitamina E, particularmente, podem acarretar mutações genéticas reproduzíveis e aumento da virulência de vírus como o poliovírus, influenza e coxsackievirus (Beck, Levander, & Handy, 2003; Beck, Handy, & Levander, 2004). No caso do selênio, a deficiência alimentar pode causar estresse oxidativo e alterar o genoma viral, tornando o vírus, caracteristicamente benigno ou levemente patogênico, em altamente virulento (Guillin, et al., 2019). Beck et al. (2001) observou esse fenômeno em seu estudo em modelos animais infectados pelo vírus influenza, mostrando uma piora no quadro patológico. Além disso, o baixo status desse mineral está associado a um maior risco de mortalidade, déficit imunológico e declínio nas funções cognitivas (Rayman, 2012).

Diante dos dados, sua suplementação tem sido estudada e tem mostrado efeitos importantes na imunidade e antivirais (Rayman, 2012). Broome et al. (2004) avaliou os efeitos do aumento de 50-100 mcg/dia na ingestão de selênio em adultos com níveis marginais e pôde observar um aumento nas concentrações plasmáticas deste e de células T auxiliares, bem como nas atividades de fosfolipídios linfocitários e glutathione peroxidase, aumentando os níveis de citocinas como IFN- γ e causando picos de proliferação precoce de células T. Dessa forma a resposta imunológica celular foi aumentada, apesar das respostas imunes humorais não terem sido afetadas. Um estudo randomizado controlado, com duração de 12 semanas, suplementou cápsulas de levedura enriquecidas com selênio em adultos saudáveis submetidos à vacina contra a gripe e obteve como resultado um aumento, dependente da dose, na proliferação de células T, IL-8 e IL-10 (Ivory et al., 2017).

Entretanto, em algumas situações a suplementação de selênio pode ser contraindicada. Em pessoas que já possuem a ingestão adequada desse mineral, ao suplementar podem ser afetadas negativamente, aumentando, inclusive, a probabilidade de desenvolver diabetes mellitus tipo 2. Essa ingestão adicional somente é benéfica em caso de deficiência (Rayman, 2012). Para adultos saudáveis, a recomendação segundo a DRI é de 55 mcg/dia para homens e mulheres (DRIs, 2000).

Na busca de tratamentos alternativos para a SARS-CoV-2, o selênio tem sido estudado como uma possível alternativa. Um dos apontamentos relevantes é para o fato de que o novo coronavírus surgiu inicialmente na China, conhecida pelo seu *cinturão de deficiência de selênio* que percorre pelo nordeste ao sudoeste do país, associando-se ao fato desses baixos

níveis aumentarem a virulência de vírus RNA (Beck et al., 2004; Hoffmann & Berry, 2008; Zhang et al., 2020).

Zhang et al. (2020), em sua análise retrospectiva de base populacional, buscou denotar associação da deficiência desse mineral com as altas taxas de casos confirmados pelo COVID-19. Segundo sua inspeção, a cidade de Enshi, cuja população possui uma alta ingestão de selênio (média $\pm 3,13 \pm 1,91$ mg / kg para as mulheres e $2,21 \pm 1,14$ mg / kg para os homens), possui uma taxa geral de cura (36,4%) consideravelmente maior que outras cidades de Hubei (13,1%). Já na província de Heilongjiang, no nordeste da China, a qual possui maiores índices de deficiência de selênio (16 mcg/dia em 2018), a taxa de mortalidade chegou a ser 2,4% maior que outras províncias (Dinh et al., 2018; Zhang et al., 2020). Esses resultados, quando associados às evidências dos múltiplos mecanismos celulares e virais envolvendo selênio e selenoproteínas, já mencionadas, reforçam uma possível contribuição ao quadro patológico do COVID-19 pela administração desse mineral em indivíduos com déficit, diminuindo a virulência, patogenicidade, amenizando sintomas e, conseqüentemente, reduzindo o tempo de internação.

5. Considerações Finais

A presente revisão trata da importância do suporte nutricional de micronutrientes específicos coadjuvantes na prevenção e tratamento de doenças virais, com foco na COVID-19, como forma de auxiliar na recuperação, melhora do prognóstico e redução de possíveis complicações. Nota-se que as evidências colhidas correspondem completamente a hipótese inicial de que nutrientes como as vitaminas A, C, D e E, e os minerais Zinco e Selênio possuem funções que implicam diretamente na qualidade da resposta imunológica do organismo. Assim como em diversos outros estudos, o prejuízo causado ao sistema imunológico em decorrência da inadequação nutricional foi respaldado. Portanto, diante dos dados colhidos, parece interessante a implementação da suplementação dessas vitaminas e minerais aos protocolos hospitalares, tendo em vista o estado de estresse em excesso que se instala no organismo. Além disso, ainda são necessários ensaios clínicos com foco nos efeitos da administração em doses suplementares em pacientes com SARS-CoV-2, ou em quadros semelhantes.

Referências

Acevedo-Murillo, J. A., León, M. L. G., Firo-Reyes, V., Santiago-Cordova, J. L., Gonzalez-Rodriguez, A. P., & Wong-Chew, R. M. (2019). Zinc Supplementation Promotes a Th1 Response and Improves Clinical Symptoms in Fewer Hours in Children with Pneumonia Younger Than 5 Years Old. A Randomized Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 431. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00431>.

Adams, J. S., Ren, S., Liu, P. T., Chun, R. F., Lagishetty, V., Gombart, A. F., Borregaard, N., Modlin, R. L., & Hewison, M. (2009). Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses. *The Journal Of Immunology*, 182(7), 4289-4295. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0803736>.

Adams, K. K., Baker, W. L., & Sobieraj, D. M. (2020). Myth Busters: dietary supplements and covid-19. *Annals of Pharmacotherapy*, 106002802092805. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028020928052>.

Adolfsson, O., Huber, B. T., & Meydani, S. N. (2001). Vitamin E-Enhanced IL-2 Production in Old Mice: naive but not memory t cells show increased cell division cycling and il-2-producing capacity. *The Journal of Immunology*, 167(7), 3809-3817. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.167.7.3809>.

Agier, J., Efenberger, M., & Brzezińska-Błaszczyk, E. (2015). Review paper Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Central European Journal Of Immunology*, 2, 225-235. <http://dx.doi.org/10.5114/ceji.2015.51359>.

Alvarez, N., Aguilar-Jimenez, W., & Rugeles, M. T. (2019). The Potential Protective Role of Vitamin D Supplementation on HIV-1 Infection. *Frontiers In Immunology*, 10(4), 988. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02291>.

Andreone, P., Fiorino, S., Cursaro, C., Gramenzi, A., Margotti, M. A., Giammarino, L., Biselli, M., Miniero, R., Gasbarrini, G., & Bernardi, M. (2001). Vitamin E as treatment for chronic hepatitis B: results of a randomized controlled pilot trial. *Antiviral Research*, 49(2), 75-81. [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-3542\(00\)00141-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-3542(00)00141-8).

Ang, A., Pullar, J. M., Currie, M. J., & Vissers, M. C. (2018). Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochemical Society Transactions*, 46(5):1147-1159. <http://dx.doi.org/10.1042/bst20180169>.

Arabi, Y. M., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., Sindi, A. A., Almekhlafi, G. A., Hussein, M. A., Jose, J., Pinto, R., Al-Omari, A., Kharaba, A., Almotairi, A., Al Khatib, K., Alraddadi, B., Shalhoub, S., Abdulmomen, A., Qushmaq, I., Mady, A., Solaiman, O., Al-Aithan, A. M., Al-Raddadi, R., ... Saudi Critical Care Trial Group (2018). Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 197(6), 757–767. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>

Arboleda, J. F., Fernandez, G. J., & Urcuqui-Inchima, S. (2019). Vitamin D-mediated attenuation of miR-155 in human macrophages infected with dengue virus: implications for the cytokine response. *Infection, Genetics And Evolution*, 69, 12-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2018.12.033>.

Avery, J., & Hoffmann, P. (2018). Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*, 10(9), 1203. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10091203>.

Azzi, A. (2018). Many tocopherols, one vitamin E. *Molecular Aspects of Medicine*, 61, 92-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2017.06.004>.

Bae, S., Cho, C., Kim, H., Kim, Y., Kim, H., Hwang, Y., Yoon, J., Kang, J. S., & Lee, W. J. (2013). In Vivo Consequence of Vitamin C Insufficiency in Liver Injury: vitamin c ameliorates t-cell-mediated acute liver injury in gulo mice: Vitamin C Ameliorates T-Cell-Mediated Acute Liver Injury in Gulo Mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(17):2040-2053. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2012.4756>.

Bailey, R.L., West Junior, K. P., & Black, R. E. (2015). The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(2), 22-33. <http://dx.doi.org/10.1159/000371618>.

Banerjee, A., Kulcsar, K., Misra, V., Frieman, M., & Mossman, K. (2019). Bats and Coronaviruses. *Viruses*, *11*(1), 41. doi:10.3390/v11010041

Bao, S., & Knoell, D. L. (2006). Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. *American Journal of Physiology-lung Cellular and Molecular Physiology*, *291*(6), 1132-1141. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00207.2006>.

Barral, D. (2007). Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, *7*(3):309-315.
<http://dx.doi.org/10.4034/1519.0501.2007.0073.0019>.

Beck, M. A., Levander, O. A., & Handy, J. (2003). Selenium Deficiency and Viral Infection. *The Journal of Nutrition*, *133*(5), 1463-1467.
<http://dx.doi.org/10.1093/jn/133.5.1463s>.

Beck, M. A., Nelson, H. K., Shi, Q., Van Dael, P., Schiffrin, E. J., Blum, S., Barclay, D., & Levander, O. A. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *The FASEB Journal*, *15*(8), 1481-1483. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.00-0721fje>

Beck, M., Handy, J. & Levander, O. (2004). Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends in Microbiology*, *12*(9), 417-423. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2004.07.007>.

Belhadi, D., Peiffer-Smadja, N., Lescure, F., Yazdanpanah, Y., Mentré, F., & Laouénan, C. (2020). A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19. *Medrxiv*, *20*:(preprint). <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.18.20038190>.

Berg, K., Bolt, G., Andersen, H., & Owen, T. C. (2001). Zinc Potentiates the Antiviral Action of Human IFN- α Tenfold. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, *21*(7), 471-474.
<http://dx.doi.org/10.1089/10799900152434330>.

Berggren A, Lazou Ahrén I, Larsson N, & Önning G. (2011). Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. *European Journal of Nutrition*, *50*(3):203-210. DOI: 10.1007/s00394-010-0127-6.

Besecker, B. Y., Exline, M. C., Hollyfield, J., Phillips, G., A Disilvestro, R., Wewers, M. D., & Knoell, D. L. (2011). A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(6), 1356-1364. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.008417>.

Biaggio V. S., Salvetti N. R., Pérez Chaca M. V., Valdez S. R., Ortega H. H., Gimenez M. S., & Gomez N. N. (2012). Alterations of the extracellular matrix of lung during zinc deficiency. *Br J Nutr*, 108, 62-70.

Biaggio, V. S., Chaca, M. V. P., Valdéz, S. R., Gómez, N. N., & Gimenez, M. S. (2010). Alteration in the expression of inflammatory parameters as a result of oxidative stress produced by moderate zinc deficiency in rat lung. *Experimental Lung Research*, 36(1), 31-44. <http://dx.doi.org/10.3109/01902140903061787>.

Biancatelli, R. M. L. C., Berrill, M., & Marik, P. E. (2019). The antiviral properties of vitamin C. *Expert Review Of Anti-infective Therapy*, 18(2):99-101. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1706483>.

Boge, T., Rémygy, M., Vaudaine, S., Tanguy, J., Bourdet-Sicard, R., & Werf, S. D. (2009). A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine*, 27(41):5677-5684. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.094>

Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarède, F., & Miossec, P. (2015). Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity Reviews*, 14(4), 277-285. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.008>.

Brito, B. B. O., Soares R. X., Alexandre T. A., Sousa M. N. A., & Júnior U. M. L. (2017). Vitamina D: Relação com a Imunidade e Prevalência de Doenças. *Journal Of Medicine And Health Promotion.*, 2(2):598-608.

Broome, C. S., Mcardle, F., Amkyle, J., Andrews, F., Lowe, N. M., Hart, C. A., Arthur, J. R., & Jackson, M. J. (2004). An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(1), 154-162. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/80.1.154>.

Brunetto M. A., Gomes M. O. S., Jeremias J. T., Oliveira L. D., & Carciof A. C. (2007). Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35(3):230-32.

Buendía, P., Ramírez, R., Aljama, P., & Carracedo, J. (2016). Klotho Prevents Translocation of NFκB. *Klotho*, 119-150. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2016.02.005>.

Calder, P. C., & Kew, S. (2002). The immune system: a target for functional foods? *The British journal of nutrition*, 88 Suppl 2, S165–S177. <https://doi.org/10.1079/BJN2002682>

Canali, R., Natarelli, L., Leoni, G., Azzini, E., Comitato, R., Sancak, O., Barella, L., & Virgili, F. (2014). Vitamin C supplementation modulates gene expression in peripheral blood mononuclear cells specifically upon an inflammatory stimulus: a pilot study in healthy subjects: a pilot study in healthy subjects. *Genes & Nutrition*, 9 (3):390-402. <http://dx.doi.org/10.1007/s12263-014-0390-x>.

Cantorna, M. T. (2010). Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proceedings Of The Nutrition Society*, 69(3), 286-289. <http://dx.doi.org/10.1017/s0029665110001722>.

Cantorna, M., Snyder, L., Lin, Y., & Yang, L. (2015). Vitamin D and 1,25(OH)₂D Regulation of T cells. *Nutrients*, 7(4), 3011-3021. <http://dx.doi.org/10.3390/nu7043011>.

Carr A. C., Rosengrave P. C., Bayer S., Chambers S., Mehrtens J., & Shaw G. M. (2017). Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care*, 21, 300.

Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11):1211. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9111211>.

Caruso, T. J., Prober, C. G., & Gwaltney, J. M. (2007) Treatment of Naturally Acquired Common Colds with Zinc: a structured review. *Clinical Infectious Diseases*, 45(5), 569-574. <http://dx.doi.org/10.1086/520031>.

Cervantes, B., & Ulatowski, L. M. (2017). Vitamin E and Alzheimer's Disease—Is It Time for Personalized Medicine? *Antioxidants*, 6(3), 45. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox6030045>.

Chambial, S., Dwivedi, S., Shukla, K. K., John, P. J., & Sharma, P. (2013). Vitamin C in Disease Prevention and Cure: an overview. *Indian Journal Of Clinical Biochemistry*, 28(4):314-328. <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-013-0375-3>.

Che, Z., & Sun, J. (2016). Investigation on relationship between whole blood zinc and Fe elements with children pneumonia caused by respiratory syncytial virus. *Int J Lab Med* 37, 2401-2402.

Chen, F., Chan, K. H., Jiang, Y., Kao, R. Y., Lu, H. T., Fan, K. W., Cheng, V. C., Tsui, W. H., Hung, I. F., Lee, T. S., Guan, Y., Peiris, J. S., & Yuen, K. Y. (2004). In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 31(1), 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.03.003>

Chen, L., Hu, C., Hood, M., Zhang, X., Zhang, L., Kan, J., & Du, J. (2020). A Novel Combination of Vitamin C, Curcumin and Glycyrrhizic Acid Potentially Regulates Immune and Inflammatory Response Associated with Coronavirus Infections: a perspective from system biology analysis: A Perspective from System Biology Analysis. *Nutrients*, 12(4):1193. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12041193>.

Chen, Y., Leng, K., Lu, K., Wen, L., Qi, Y., Gao, W., Chen, H., Bai, L., An, X., Sun, B., Wang, P., & Dong, J. (2020). Epidemiological features and time-series analysis of influenza incidence in urban and rural areas of Shenyang, China, 2010-2018.

Epidemiology and Infection, 148:e29. <https://doi.org/10.1017/S0950268820000151>

Cheng R. (2020). Hospital treatment of serious and critical COVID19 infection with high-dose vitamin C. Recuperado de <http://www.drwlc.com/blog/2020/03/18/hospital-treatment-of-serious-and-critical-covid-19-infection-with-high-dose-vitamin-c/>.

Chu, C. M., Cheng, V. C., Hung, I. F., Wong, M. M., Chan, K. H., Chan, K. S., Kao, R. Y., Poon, L. L., Wong, C. L., Guan, Y., Peiris, J. S., Yuen, K. Y., & HKU/UCH SARS Study Group (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59(3), 252–256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>

Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., & Doerr, H. W. (2003). Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* (London, England), 361(9374), 2045–2046. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13615-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13615-x)

Cui, D., Moldoveanu, Z., & Stephensen, C. B. (2000). High-Level Dietary Vitamin A Enhances T-Helper Type 2 Cytokine Production and Secretory Immunoglobulin A Response to Influenza A Virus Infection in BALB/c Mice. *The Journal Of Nutrition*, 130(5):1132-1139. <http://dx.doi.org/10.1093/jn/130.5.1132>.

Dinh, Q. T., Cui, Z., Huang, J., Tran, T. A. T., Wang, D., Yang, W., Zhou, F., Wang, M., Yu, D., & Liang, D. (2018). Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: a review. *Environment International*, 112, 294-309. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.035>.

Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14(1):58-60. <http://dx.doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.

Falzarano, D., de Wit, E., Rasmussen, A. L., Feldmann, F., Okumura, A., Scott, D. P., Brining, D., Bushmaker, T., Martellaro, C., Baseler, L., Benecke, A. G., Katze, M. G., Munster, V. J., & Feldmann, H. (2013). Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nature medicine*, 19(10), 1313–1317. <https://doi.org/10.1038/nm.3362>

Faure, E., Poissy, J., Goffard, A., Fournier, C., Kipnis, E., Titecat, M., Bortolotti, P., Martinez, L., Dubucquoi, S., Dessein, R., Gosset, P., Mathieu, D., & Guery, B. (2014). Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside?. *PLoS one*, 9(2), e88716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088716>

Finamore, A., Roselli, M., Donini, L. M., Brasili, E., Rami, R., Carnevali, P., Mistura, L., Pinto, A., Giusti, A. M., & Mengheri, E. (2019). Supplementation with Bifidobacterium longum Bar33 and Lactobacillus helveticus Bar13 mixture improves immunity in elderly humans (over 75 years) and aged mice. *Nutrition*, 63:184-192.

Fowler, A., Truwit, J. D., Hite, R. D., Morris, P. E., Dewilde, C., Priday, A., Fisher, B., Thacker, L. R., Natarajan, R., & Brophy, D. F. (2019). Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure. *Jama*, 322(13):1261. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.11825>.

Frieman, M., Yount, B., Heise, M., Kopecky-Bromberg, S. A., Palese, P., & Baric, R. S. (2007). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ORF6 Antagonizes STAT1 Function by Sequestering Nuclear Import Factors on the Rough Endoplasmic Reticulum/Golgi Membrane. *Journal Of Virology*, 81(18):9812-9824. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01012-07>.

Galli, F., Azzi, A., Birringer, M., Cook-Mills, J. M., Eggersdorfer, M., Frank, J., Cruciani, G., Lorkowski, S., & Özer, N. K. (2017). Vitamin E: emerging aspects and new directions. *Free Radical Biology and Medicine*, 102, 16-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.017>.

Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2018). Vitamin E Metabolic Effects and Genetic Variants: a challenge for precision nutrition in obesity and associated disturbances. *Nutrients*, 10(12), 1919. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10121919>.

Gammoh, N. Z. & Rink, L. (2017). Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*, 9(6), 624. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9060624>.

Ghani, S. M. A., Goon, J. A., Azman, N. H. E. N., Zakaria, S. N. A., Hamid, Z., & Ngah, W. Z. W. (2019). Comparing the effects of vitamin E tocotrienol-rich fraction supplementation and α -tocopherol supplementation on gene expression in healthy older adults. *Clinics*, 74, 688. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2019/e688>.

Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 12(1), 236. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12010236>.

Graat, J. M., Schouten, E. G., & Kok, F. J. (2002). Effect of Daily Vitamin E and Multivitamin-Mineral Supplementation on Acute Respiratory Tract Infections in Elderly Persons. *Jama*, 288(6), 715. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.6.715>.

Grant, W.B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4), 988. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040988>.

Greiller, C., & Martineau, A. (2015). Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients*, 7(6), 4240-4270. <http://dx.doi.org/10.3390/nu7064240>.

Gröber, U. & Kisters, K. (2012). Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermato-endocrinology*, 4(2), 158-166. <http://dx.doi.org/10.4161/derm.20731>.

Groenbaek, K., Friis, H., Hansen, M., Ring-Larsen, H., & Krarup, H. B. (2006). The effect of antioxidant supplementation on hepatitis C viral load, transaminases and oxidative status: a randomized trial among chronic hepatitis c virus-infected patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 985-989. <http://dx.doi.org/10.1097/01.meg.0000231746.76136.4a>.

Gudas, L. J. (2012). Emerging roles for retinoids in regeneration and differentiation in normal and disease states. *Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular And Cell Biology Of Lipids*, 1821(1):213-221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.08.002>.

Guillin, O. M., Vindry, C., Ohlmann, T., & Chavatte, L. (2019). Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients*, 11(9), 2101. Doi:10.3390/nu11092101

Guo, Y., Cao, Q., Hong, Z., Tan, Y., Chen, S., Jin, H., Tan, K., Wang, D., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.

Hall, J.E. (2011). *Tratado de Fisiologia Médica*. (12a ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.

Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(3), 112-120. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.007>.

He, L., Ding, Y., Zhang, Q., Che, X., He, Y., Shen, H., Wang, H., Li, Z., Zhao, L., Geng, J., Deng, Y., Yang, L., Li, J., Cai, J., Qiu, L., Wen, K., Xu, X., & Jiang, S. (2006). Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *The Journal of pathology*, 210(3), 288–297. <https://doi.org/10.1002/path.2067>

Hemilä H. & Chalker E. (2013) Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.

Hemilä, H. & Kaprio, J. (2008). Vitamin E supplementation and pneumonia risk in males who initiated smoking at an early age: effect modification by body weight and dietary vitamin c. *Nutrition Journal*, 7(1), 33. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-7-33>.

Hemila, H. (2003). Vitamin C and SARS coronavirus. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(6):1049-1050. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh002>.

Hemilä, H. (2011). Zinc Lozenges May Shorten the Duration of Colds: a systematic review. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 5(1), 51-58. <http://dx.doi.org/10.2174/1874306401105010051>.

Hemila, H. (2016). Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 1379-1385. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s114515>.

Hemilä, H. (2017). Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *Jrsm Open*, 8(5). <http://dx.doi.org/10.1177/2054270417694291>.

Hemilä, H., Kaprio, J., Albanes, D., Heinonen, O. P., & Virtamo, J. (2002). Vitamin C, Vitamin E, and Beta-Carotene in Relation to Common Cold Incidence in Male Smokers. *Epidemiology*, 13(1), 32-37. <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-200201000-00006>.

Hemila, H., Virtamo, J., Albanes, D., & Kaprio, J. (2004). Vitamin E and Beta-Carotene Supplementation and Hospital-Treated Pneumonia Incidence in Male Smokers. *Chest*, 125(2), 557-565, fev. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.2.557>

HEMILÄ, H. & CHALKER, E. (2019). Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients*, 11(4):708. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11040708>.

HEMILÄ, H. & CHALKER, E. (2020). Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *Journal Of Intensive Care*, 8(1):8. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-020-0432-y>.

Herr, C., Shaykhiev, R., & Bals, R. (2007). The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opinion On Biological Therapy*, 7(9), 1449-1461. <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.7.9.1449>.

Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krueger N., Mueller M. A., Drosten C., & Poehlmann S. (2020). The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. bioRxiv. [Epub ahead of print].

Hoffmann, P. R. & Berry, M. J. (2008). The influence of selenium on immune responses. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(11), 1273-1280. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200700330>.

Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 80(6):1678-1688. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678s>.

Hong, M., Xiong, T., Huang, J., Wu, Y., Lin, L., Zhang, Z., Huang, L., Gao, D., Wang, H., & Kang, C. (2020). Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Maternal & Child Nutrition*, 12987. <http://dx.doi.org/10.1111/mcn.12987>.

Hu, Y., Li, W., Gao, T., Cui, Y., Jin, Y., Li, P., Ma, Q., Liu, X., & Cao, C. (2017). The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Inhibits Type I Interferon Production by Interfering with TRIM25-Mediated RIG-I Ubiquitination. *Journal Of Virology*, 91(8):02143-16. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.02143-16>.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., & Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).

Huang, F., Zhang, C., Liu, Q., Zhao, Y., Zhang, Y., Qin, Y., Li, X., Li, C., Zhou, C., & Jin, N. (2020). Identification of amitriptyline HCl, flavin adenine dinucleotide, azacitidine and calcitriol as repurposing drugs for influenza A H5N1 virus-induced lung injury. *Plos Pathogens*, 16(3), 1008341. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008341>.

Hulisz, D. (2004). Efficacy of Zinc Against Common Cold Viruses: an overview. *Journal of the American Pharmacists Association*, 44(5), 594-603. <http://dx.doi.org/10.1331/1544-3191.44.5.594.hulisz>.

Hwang, I., Scott, J. M., Kakarla, T., Duriancik, D. M., Choi, S., Cho, C., Lee, T., Park, H., French, A. R., & Beli, E. (2012). Activation Mechanisms of Natural Killer Cells during Influenza Virus Infection. *Plos One*, 7(12): e51858. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051858>.

Iddir, M., Brito, A., Dingo, G., Campo, S. S. F., Samouda, H., Lafrano, M.R., & Bohn, T. (2020). Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: considerations during the covid-19 crisis. *Nutrients*, 12(6), 1562. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061562>.

Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. (2000). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US).

Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. (2000). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US).

Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. (2000). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): *National Academies Press (US)*.

Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US). Doi: 10.17226/10026.

Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press (US).

Ishida, T. (2019). Review on The Role of Zn²⁺ Ions in Viral Pathogenesis and the Effect of Zn²⁺ Ions for Host Cell-Virus Growth Inhibition. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 2(1), 28-37. <http://dx.doi.org/10.34297/ajbsr.2019.02.000566>.

Ivory, K., Prieto, E., Spinks, C., Armah, C. N., Goldson, A. J., Dainty, J. R., & Nicoletti, C. (2017). Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to

influenza vaccine in older adults. *Clinical Nutrition*, 36(2), p. 407-415.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.003>.

Izzi, V. (2012). The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. *Frontiers In Bioscience*, 17(7):2396. <http://dx.doi.org/10.2741/4061>.

Jakovac, H. (2020). COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention? *American Journal Of Physiology-endocrinology And Metabolism*, 318(5), 589.
<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>.

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

Jee, J., Hoet, A. E., Azevedo, M. P., Vlasova, A. N., Loerch, S. C., Pickworth, C. L., Hanson, J., & Saif, L. J. (2013). Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *American Journal Of Veterinary Research*, 74(10):1353-1362.
<http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.74.10.1353>.

Jiménez-Sousa, M., Jiménez, J., Fernández-Rodríguez, A., Brochado-Kith, O., Bellón, J., Gutierrez, F., Díez, C., Bernal-Morell, E., Viciano, P., & Muñoz-Fernández, M. (2019). VDR rs2228570 Polymorphism Is Related to Non-Progression to AIDS in Antiretroviral Therapy Naïve HIV-Infected Patients. *Journal Of Clinical Medicine*, 8(3), 311.
<http://dx.doi.org/10.3390/jcm8030311>.

Kashiouris, M. G., L'heureux, M., Cable, C. A., Fisher, B. J., Leichtle, S. W., & Fowler, A. A. (2020). The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients*, 12(2):292.
<http://dx.doi.org/10.3390/nu12020292>.

Kast, J. I., Mcfarlane, A. J., Głobińska, A., Sokolowska, M., Wawrzyniak, P., Sanak, M., Schwarze, J., Akdis, C. A., & Wanke, K. (2017). Respiratory syncytial virus infection

influences tight junction integrity. *Clinical & Experimental Immunology*, 190(3):351-359. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13042>.

Kim, H., Bae, S., Yu, Y., Kim, Y., Kim, H., Hwang, Y., Kang, J. S., & Lee, W. J. (2012). The Analysis of Vitamin C Concentration in Organs of Gulo-/-Mice Upon Vitamin C Withdrawal. *Immune Network*, 12(1):18-26. <http://dx.doi.org/10.4110/in.2012.12.1.18>.

Kim, Y., Kim, H., Bae, S., Choi, J., Lim, S. Y., Lee, N., Kong, J. M., Hwang, Y., Kang, J. S., & Lee, W. J. (2013). Vitamin C Is an Essential Factor on the Anti-viral Immune Responses through the Production of Interferon- α/β at the Initial Stage of Influenza A Virus (H3N2) Infection. *Immune Network*, 13(2):70. <http://dx.doi.org/10.4110/in.2013.13.2.70>.

Kong, J., Zhu, X., Shi, Y., Liu, T., Chen, Y., Bhan, I., Zhao, Q., Thadhani, R., & Li, Y. C. (2013). VDR Attenuates Acute Lung Injury by Blocking Ang-2-Tie-2 Pathway and Renin-Angiotensin System. *Molecular Endocrinology*, 27(12), 2116-2125. <http://dx.doi.org/10.1210/me.2013-1146>.

Krenn, B. M., Gaudernak, E., Holzer, B., Lanke, K., Van Kuppeveld, F. J. M., & Seipelt, J. (2008). Antiviral Activity of the Zinc Ionophores Pyrithione and Hinokitiol against Picornavirus Infections. *Journal of Virology*, 83(1), 58-64. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01543-08>.

Kurokawa, S. & Berry, M. J. (2013). Selenium Role of the Essential Metalloid in Health. *Metal Ions in Life Sciences*, 13, 499-534. http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_16.

Laaksi, I. (2011). Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proceedings Of The Nutrition Society*, 71(1), 90-97. <http://dx.doi.org/10.1017/s0029665111003351>.

Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiological Reviews*, 94(3), 739-777, jul. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00039.2013>.

Lansbury, L., Rodrigo, C., Leonardi-Bee, J., Nguyen-Van-Tam, J., & Lim, W. S. (2019). Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD010406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010406.pub3>

Lee, G. & Han, S. (2018). The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, 10(11), 1614. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10111614>.

Lee, H., & Ko, G. (2016). Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Scientific Reports*, 6(1):25835. <http://dx.doi.org/10.1038/srep25835>.

Lei, G., Zhang, C., Cheng, B., & Lee, C. (2017). Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 61(10):01226-17. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01226-17>.

Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2018). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *Iubmb Life*, 71(4), 487-494. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1976>.

Li, B., Wang, Y., Shen, F., Wu, M., Li, Y., Fang, Z., Ye, J., Wang, L., Gao, L., & Yuan, Z. (2018). Identification of Retinoic Acid Receptor Agonists as Potent Hepatitis B Virus Inhibitors via a Drug Repurposing Screen. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 62(12):00465-18. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00465-18>.

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

Linster, C. L., & Van Schaftingen, E. (2006). Vitamin C. *Febs Journal*, 274(1):1-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05607.x>.

Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in

inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 6(1).
<http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0156>.

Liu, P. T. (2006). Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science*, 311(5768), 1770-1773.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1123933>.

Lopes P. M. A. (2014). O papel da vitamina D nas doenças autoimunes sistémicas, em Porto/Portugal. Dissertação de mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

López Plaza, Bricia, & Bermejo López, Laura María. (2017). Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutrición Hospitalaria*, 34(Supl. 4), 68-71. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1575>

Luo, W., Yu, H., Gou, J., Li, X., Sun, Y., Li, J., & Liu, L. (2020). Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Preprints*, 2020020407.

Ma, X., Bi, S., Wang, Y., Chi, X., & Hu, S. (2019). Combined adjuvant effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on immune responses to a live bivalent vaccine of Newcastle disease virus and infectious bronchitis virus in chickens. *Poultry science*, 98(9), 3548–3556.
<https://doi.org/10.3382/ps/pez207>

Maares, M. & Haase, H. (2016). Zinc and immunity: an essential interrelation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 611, 58-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.022>.

Maeda, N., Hagihara, H., Nakata, Y., Hiller, S., Wilder, J., & Reddick, R. (2000). Aortic wall damage in mice unable to synthesize ascorbic acid. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 97(2):841-846. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.2.841>.

Mafra, D., & Cozzolino, S. M. F. (2004). Importância do zinco na nutrição humana. *Revista de Nutrição*, 17(1), 79-87. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000100009>

Maggini, S., Pierre, A., & Calder, P. C. (2018). Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*, *10*(10), 1531. <https://doi.org/10.3390/nu10101531>

Marko, M. G., Ahmed, T., Bunnell, S. C., Wu, D., Chung, H., Huber, B. T., & Meydani, S. N. (2007). Age-Associated Decline in Effective Immune Synapse Formation of CD4+ T Cells Is Reversed by Vitamin E Supplementation. *The Journal of Immunology*, *178*(3), 1443-1449. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.3.1443>.

Marko, M. G., Pang, H. E., Ren, Z., Azzi, A., Huber, B. T., Bunnell, S.C., & Meydani, S. N. (2009). Vitamin E Reverses Impaired Linker for Activation of T Cells Activation in T Cells from Aged C57BL/6 Mice. *The Journal of Nutrition*, *139*(6), 1192-1197. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.108.103416>.

Marotta, F., Yoshida, C., Barreto, R., Naito, Y., & Packer, L. (2007). Oxidative-inflammatory damage in cirrhosis: effect of vitamin e and a fermented papaya preparation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *22*(5), 697-703. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04937.x>.

Martínez-Moreno, J., Hernandez, J. C., & Urcuqui-Inchima, S. (2019). Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Molecular And Cellular Biochemistry*, *464*(1-2), 169-180. <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-019-03658-w>.

Mason, J., Greiner, T., Shrimpton, R., Sanders, D., & Yukich, J. (2014). Vitamin A policies need rethinking. *International Journal of Epidemiology*, *44*(1):283-292. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu194>.

Maywald, M., Wessels, I., & Rink, L. (2017). Zinc Signals and Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(10), 2222. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18102222>.

Méplan, C. & Hesketh, J. (2013). Selenium and Cancer: a story that should not be forgotten- insights from genomics. *Advances in Nutrition and Cancer*, *159*, 145-166. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-38007-5_9.

Meydani, S. N., Leka, L. S., Fine, B. C., Dallal, G. E., Keusch, G. T., Singh, M. F., & Hamer, D. H. (2004). Vitamin E and Respiratory Tract Infections in Elderly Nursing Home Residents. *Jama*, 292(7), 828. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.7.828>.

Mocchegiani, E., Costarelli, L., Giacconi, R., Malavolta, M., Basso, A., Piacenza, F., Ostan, R., Cevenini, E., Gonos, E. S., & Franceschi, C. (2014). Vitamin E–gene interactions in aging and inflammatory age-related diseases: implications for treatment. a systematic review. *Ageing Research Reviews*, 14, 81-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2014.01.001>.

Molina, N., Morandi, A. C., Bolin, A. P., & Otton, R. (2014). Comparative effect of fucoxanthin and vitamin C on oxidative and functional parameters of human lymphocytes. *International Immunopharmacology*, 22(1):41-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2014.06.026>

Moriguchi, S. & Muraga, M. (2000). Vitamin E and immunity. *Vitamins & Hormones*, 305-336. [http://dx.doi.org/10.1016/s0083-6729\(00\)59011-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0083-6729(00)59011-6).

Mousavi, S., Bereswill, S., & Heimesaat, M. M. (2019). Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *European Journal Of Microbiology And Immunology*, 9(3):73-79. <http://dx.doi.org/10.1556/1886.2019.00016>.

National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. (2020). Vitamin C. Recuperado em 8 julho, 2020, de <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-Health%20Professional/#h8>.

Neupane, B., Walter, S. D., Krueger, P., Marrie, T., & Loeb, M. (2010). Predictors of inhospital mortality and re-hospitalization in older adults with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Bmc Geriatrics*, 10(1), 22. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-10-22>.

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

Novel, C. P. E. R. E. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 41, 145–151.

Olofin, I. O., Spiegelman, D., Aboud, S., Duggan, C., Danaei, G., & Fawzi, W. W. (2014). Supplementation with Multivitamins and Vitamin A and Incidence of Malaria Among HIV-Infected Tanzanian Women. *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 67, 173-178. <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0000000000000375>.

Panarese, A., & Shahini, E. (2020). Letter: covid-19, and vitamin d. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(10), 993-995. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15752>.

Panarese, A., Pesce, F., Porcelli, P., Riezzo, G., Iacovazzi, P. A., Leone, C. M., De Carne, M., Rinaldi, C. M., & Shahini, E. (2019). Chronic functional constipation is strongly linked to vitamin D deficiency. *World journal of gastroenterology*, 25(14), 1729–1740. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i14.1729>

Papp, L. V., Holmgren, A., & Khanna, K. K. (2010). Selenium and Selenoproteins in Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(7), 793-795. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2009.2973>.

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

Péter, S., Friedel, A., Roos, F. F., Wyss, A., Eggersdorfer, M., Hoffmann, K., & Weber, P. A. (2015). Systematic Review of Global Alpha-Tocopherol Status as Assessed by Nutritional Intake Levels and Blood Serum Concentrations. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 85(5-6), 261-281. <http://dx.doi.org/10.1024/0300-9831/a000281>.

Phelan, A. L., Katz, R., & Gostin, L. O. (2020). The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*, 10.1001/jama.2020.1097. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097>

Prasad, A. S. (2008). Zinc in Human Health: effect of zinc on immune cells. *Molecular Medicine*, 14(5-6), 353-357. <http://dx.doi.org/10.2119/2008-00033.prasad>.

Prasad, A. S. (2013). Discovery of Human Zinc Deficiency: its impact on human health and disease. *Advances in Nutrition*, 4(2), 176-190. <http://dx.doi.org/10.3945/an.112.003210>

Prasad, A. S. (2017). Discovery of Zinc for Human Health and Biomarkers of Zinc Deficiency. *Molecular, Genetic, And Nutritional Aspects Of Major And Trace Minerals*, 241-260. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-802168-2.00020-8>.

Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*, 5(7):2502-2521. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5072502>.

Rang, H.P. II., & Dale, M. (2011). *Farmacologia* (7a ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.

Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), 1256-1268. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61452-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61452-9).

Read, S., Obeid, S., Ahlenstiel, C., & Ahlenstiel, G. (2019). The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in Nutrition*, 10(4), 696-710. <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmz013>.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (2016). *Clinical virology* (4th edn). Washington: ASM Press.

Rondanelli, M., Miccono, A., Lamburghini, S., Avanzato, I., Riva, A., Allegrini P., Faliva, M. A., Peroni, G., Nichetti, M., & Perna, S. (2018). Self-Care for Common Colds: the pivotal role of vitamin d, vitamin c, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds.: practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order

to prevent or treat common colds. *Evidence-based Complementary And Alternative Medicine*, 2018:1-36. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/5813095>.

Rossi, G. A., Fanous, H., & Colin, A. A. (2020). Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. *Pediatric pulmonology*, 55(4), 1061–1073. <https://doi.org/10.1002/ppul.24699>

Samuel, C. E. (2001). Antiviral Actions of Interferons. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4):778-809. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.14.4.778-809.2001>.

Santos, H. L. B. S., & Rosário, N. A. F. (2012). Relação entre vitamina D e doenças alérgicas. *Rev. Bras. Alerg. Immunopatol.*, 35(1):15-25.

Schmölz, L. (2016). Complexity of vitamin E metabolism. *World Journal of Biological Chemistry*, 7(1), 14. <http://dx.doi.org/10.4331/wjbc.v7.i1.14>.

Schwalfenberg, G. K. (2010). A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(1):96-108. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201000174>.

Science, M., Johnstone, J., Roth, D. E., Guyatt, G., & Loeb, M. (2012). Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 184(10), 551-561. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.111990>.

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

Sharma, P., Raghavan, S. A. V., Saini, R., & Dikshit, M. (2004). Ascorbate-mediated enhancement of reactive oxygen species generation from polymorphonuclear leukocytes: modulatory effect of nitric oxide: modulatory effect of nitric oxide. *Journal of Leukocyte Biology*, 75(6):1070-1078. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0903415>.

Singh, M., & Das, R. R. (2013). Zinc for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD001364. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001364.pub4>.

Sonet, J., Bulteau, A., Chavatte, L., García-Barrera, T., Gómez-Ariza, J. L., Callejón-Leblic, B., Nischwitz, V., Theiner, S., Galvez, L., & Koellensperger, G. (2016). Biomedical and Pharmaceutical Applications. *Metallomics*, 359-462. <http://dx.doi.org/10.1002/9783527694907.ch13>.

Speth R., Carrera E., Jean-Baptiste M., Joachim A., & Linares A. (2014). Concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme-2 activity (1067.4). *FASEB J*, 28(1), 1067.4.

Spiegel, M., Pichlmair, A., Martínez-Sobrido, L., Cros, J., García-Sastre, A., Haller, O., & Weber, F. (2005). Inhibition of Beta Interferon Induction by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Suggests a Two-Step Model for Activation of Interferon Regulatory Factor 3. *Journal Of Virology*, 79(4):2079-2086. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.79.4.2079-2086.2005>.

Stiff, A., Trikha, P., Mundy-Bosse, B., Mcmichael, E., Mace, T. A., Benner, B., Kendra, K., Campbell, A., Gautam, S., & Abood, D. (2018). Nitric Oxide Production by Myeloid-Derived Suppressor Cells Plays a Role in Impairing Fc Receptor–Mediated Natural Killer Cell Function. *Clinical Cancer Research*, 24(8), 1891-1904. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0691>.

Takeuchi, O., & Akira, S. (2009). Innate immunity to virus infection. *Immunological Reviews*, 227(1): 75-86. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065x.2008.00737.x>.

Tan, P. H., Sagoo, P., Chan, C., Yates, J. B., Campbell, J., Beutelspacher, S. C., Foxwell, B. M. J., Lombardi, G., & George, A. J. T. (2005). Inhibition of NF- κ B and Oxidative Pathways in Human Dendritic Cells by Antioxidative Vitamins Generates Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*, 174(12), 7633-7644. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7633>.

Tangpricha, V., Pearce, E. N., Chen, T. C., & Holick, M. F. (2002). Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.*,112, 659-662. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01091-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01091-4).

Teixeira, Adriana Fonseca, & Viana, Kátia Danielle Araújo Lourenço. (2016). Triagem nutricional em pacientes pediátricos hospitalizados: uma revisão sistemática. *Jornal de Pediatria*, 92(4), 343-352. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.08.011>

Teymoori-Rad, M., Shokri, F., Salimi, V., & Marashi, S. M. (2019). The interplay between vitamin D and viral infections. *Reviews In Medical Virology*, 29(2), 2032. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2032>.

Trinchieri, G. (2010). Type I interferon: friend or foe? *The Journal Of Experimental Medicine*, 207(10):2053-2063. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20101664>.

Trottier, C., Chabot, S., Mann, K. K., Colombo, M., Chatterjee, A., Miller, W. H., & Ward, B. J. (2008). Retinoids inhibit measles virus in vitro via nuclear retinoid receptor signaling pathways. *Antiviral Research*, 80(1):45-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.04.003>.

Trottier, C., Colombo, M., Mann, K. K., Miller, W. H., & Ward, B. J. (2009). Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *The FASEB Journal*, 23(9):3203-3212. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.09-129288>.

Tsujino, I., Ushikoshi-Nakayama, R., Yamazaki, T., Matsumoto, N., & Saito, I. (2019). Pulmonary activation of vitamin D3 and preventive effect against interstitial pneumonia. *Journal Of Clinical Biochemistry And Nutrition*, 65(3), 245-251. <http://dx.doi.org/10.3164/jcbtn.19-48>.

Tuerk, M. J. & Fazel, N. (2009). Zinc deficiency. *Current Opinion In Gastroenterology*, 25(2), 136-143. <http://dx.doi.org/10.1097/mog.0b013e328321b395>.

Ulatowski, L. & Manor, D. (2013). Vitamin E Trafficking in Neurologic Health and Disease. *Annual Review of Nutrition*, 33(1), 87-103. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161252>.

Vannucchi H. & Rocha M. M. (2012). Vitamina C (ácido ascórbico). *ILSI Brasil - International Life Sciences Institute from Brasil*, 2:1–12.

Vásárhelyi, B., Satori, A., Olajos, F., Szabó, A., & Bekó, G. (2011). Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: retrospective analysis during a one-year period. *Orvosi Hetilap*, 152(32), 1272-1277. <http://dx.doi.org/10.1556/oh.2011.29187>.

Velthuis, A. J. W., Worm, S. H. E. D., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & Van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity in Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *Plos Pathogens*, 6(11), 1001176. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>.

Villamor, E., Mbise, R., Spiegelman, D., Hertzmark, E., Fataki, M., Peterson, K. E., Ndossi, G., & Fawzi, W. (2002). Vitamin A Supplements Ameliorate the Adverse Effect of HIV-1, Malaria, and Diarrheal Infections on Child Growth. *Pediatrics*, 109(1). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.109.1.e6>

Villamor, E., Villar, L. A., Lozano, A., Herrera, V. M., & Herrán, O. F. (2017). Vitamin D serostatus and dengue fever progression to dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Epidemiology And Infection*, 145(14), 2961-2970. <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268817002059>.

Vindry, C., Ohlmann, T., & Chavatte, L. (2018). Translation regulation of mammalian selenoproteins. *Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - General Subjects*, 1862(11), 2480-2492. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.05.010>.

Vrese, M., Winkler, P., Rautenberg, P., Harder, T., Noah, C., Laue, C., Ott, S., Hampe, J., Schreiber, S., & Heller, K. (2006). Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial. *Vaccine*, 24(44-46), 6670-6674. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.048>.

Walker, C. L. F., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z. A., O'brien, K. L., Campbell, H., & Black, R. E. (2013). Global burden of childhood pneumonia and

diarrhoea. *The Lancet*, 381(9875), 1405-1416. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60222-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60222-6).

Wang, J., Lian, S., He, X., Yu, D., Liang, J., Sun, D., & Wu, R. (2018). Selenium deficiency induces splenic growth retardation by deactivating the IGF-1R/PI3K/Akt/mTOR pathway. *Metallomics*, 10(11), 1570-1575. <http://dx.doi.org/10.1039/c8mt00183a>.

Wang, L., Wang, Y., Ye, D., & Liu, Q. (2020). Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International Journal Of Antimicrobial Agents*:105948. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>.

Wang, Y., Jiang, L., He, J., Hu, M., Zeng, F., Li, Y., Tian, H., & Luo, X. (2018). The Adverse Effects of Se Toxicity on Inflammatory and Immune Responses in Chicken Spleens. *Biological Trace Element Research*, 185(1), 170-176. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-017-1224-7>.

Waniek, S., Giuseppe, R., Plachta-Danielzik, S., Ratjen, I., Jacobs, G., Koch, M., Borggreffe, J., Both, M., Müller, H., & Kassubek, J. (2017). Association of Vitamin E Levels with Metabolic Syndrome, and MRI-Derived Body Fat Volumes and Liver Fat Content. *Nutrients*, 9(10), 1143. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9101143>.

Wessels, I., Maywald, M., & Rink, L. (2017). Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*, 9(12), 1286. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9121286>.

WHO. (2003). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Recuperado de https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.

WHO. (2019). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Recuperado de <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.

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

Wong, C. K., Lam, C. W., Wu, A. K., Ip, W. K., Lee, N. L., Chan, I. H., Lit, L. C., Hui, D. S., Chan, M. H., Chung, S. S., & Sung, J. J. (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and experimental immunology*, 136(1), 95–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x>

Wong, S. K., Chin, K., Suhaimi, F. H., Ahmad, F., & Ima-Nirwana, S. (2017). Vitamin E as a Potential Interventional Treatment for Metabolic Syndrome: evidence from animal and human studies. *Frontiers in Pharmacology*, 5(8), 444. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00444>.

Xiao, H., Zhang, Y., Kong, D., Li, S., & Yang, N. (2020). The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e923549. <https://doi.org/10.12659/MSM.923549>

Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., Li, J., Wang, H., Yu, L., Huang, H., Qiu, Y., Wei, G., Fang, Q., Zhou, J., Sheng, J., Liang, T., & Li, L. (2020). *Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences*, 49(2), 147–157.

Xuan, N. T., Trang, P. T. T., Van Phong, N., Toan, N. L., Trung, M., Bac, N. D., Nguyen, V. L., Hoang, N. H. & Van Hai, N. (2016). Klotho sensitive regulation of dendritic cell functions by vitamin E. *Biological Research*, 49(1), 45. <http://dx.doi.org/10.1186/s40659-016-0105-4>.

Yang, Y., Ye, F., Zhu, N., Wang, W., Deng, Y., Zhao, Z., & Tan, W. (2015). Middle East respiratory syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits type I interferon production through both cytoplasmic and nuclear targets. *Scientific Reports*, 5(1):17554. <http://dx.doi.org/10.1038/srep17554>.

Yasuda, H., & Tsutsui, T. (2016). Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Scientific Reports*, 6(1), 21850. <http://dx.doi.org/10.1038/srep21850>.

Yuan, S., Chu, H., Chan, J. F., Ye, Z., Wen, L., Yan, B., Lai, P., Tee, K., Huang, J., & Chen, D. (2019). SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target. *Nature Communications*, 10 (1):120. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-08015-x>.

Zdrengea, M. T., Makrinioti, H., Bagacean, C., Bush, A., Johnston, S. L., & Stanciu, L. A. (2016). Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Reviews In Medical Virology*, 27(1), 1909. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1909>.

Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 586-590. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.

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

Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 479-490. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25707>.

Zhang, Y., Leung, D. Y. M., Richers, B. N., Liu, Y., Remigio, L. K., Riches, D. W., & Goleva, E. (2012). Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *The Journal Of Immunology*, 188(5), 2127-2135. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1102412>.

Zhao, L., Fang, X., Marshall, M., & Chung, S. (2016). Regulation of Obesity and Metabolic Complications by Gamma and Delta Tocotrienols. *Molecules*, 21(3), 344. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21030344>.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Zhou, Y., Luo, B., & Qin, L. (2019). The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. *Medicine*, 98(38), 17252. <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000017252>.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.

Zingg, J. (2015). Vitamin E: a role in signal transduction. *Annual Review of Nutrition*, 35(1), 135-173. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034347>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Marina Maria Adelino Ferreira – 40%

Nilcimelly Rodrigues Donato – 30%

Marília Tavares de Melo – 30%