

Revisão de literatura associando potenciais suplementações com intuito de reduzir a severidade da COVID-19

Literature review associating potential supplements with the aim of reducing the severity of COVID-19

Gabriel Guimarães LEÃO¹ Elizabete HELBIG¹  Dulcinéia BLUM-MENEZES^{1*} 

¹Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

*Autor Correspondente: : dulcinea.blum@ufpel.edu.br

RESUMO

Embora se reconheça o potencial patogênico de diferentes variantes de preocupação de SARS-CoV-2, o estado nutricional do paciente pode corroborar para o agravamento do decurso da doença. O objetivo deste estudo foi relacionar conceitos dietéticos que favorecessem a menor severidade em pacientes com COVID-19, considerando marcadores nutricionais relacionados, descritos na literatura, durante a pandemia de COVID-19. Foi realizada revisão integrativa e qualitativa de dados da literatura especializada, acerca do tema, com o propósito de sintetizar os principais resultados. Foram selecionados 19 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Cerca de vitamina D3 5.000 a 10.000 UI/dia, durante 14 dias se mostrou suficiente para recuperação de sua deficiência, e melhora da condição agravada dos pacientes. A correção do índice de vitamina C, através de suplementação de 100 mg/kg/dia durante de 5 a 15 dias foi corroborou para a redução da gravidade da doença. Por meio de suplementações diárias de L-Glutamina 10g, durante 5 dias, e de ômega-3 1000 mg diariamente por 14 dias, observou-se melhora de parâmetros bioquímicos de pacientes com COVID-19, além de ter sido observada maior sobrevivência. Os dados aqui compilados de diferentes estudos clínicos, demonstram que a correção dos índices séricos, através de suplementações, das vitaminas D3 e C e de L-Glutamina e, Ômega-3 (EPA) e (DHA), no intuito de corrigir carências nutricionais, previamente apresentadas pelos pacientes avaliados, foram capazes de colaborar significativamente com o melhor decurso de COVID-19. Foi possível associar a influência de potenciais suplementações para a redução da severidade da doença.

Palavras-chave: coronavírus; SARS-CoV-2; nutrientes; suplementos nutricionais; experimentação humana terapêutica.

ABSTRACT

Although the pathogenic potential of different SARS-CoV-2 variants of concern is recognized, the patient's nutritional status may contribute to the worsening of the disease course. The aim of this study was to relate dietary concepts that favored less severity in patients with COVID-19, considering related nutritional markers, described in the literature, during the COVID-19 pandemic. An integrative and qualitative review of data from the specialized literature on the subject was carried out, with the purpose of synthesizing the main results. Nineteen articles that met the inclusion and exclusion criteria were selected. About 5,000 to 10,000 IU/day of vitamin D3, for 14 days, proved to be enough to recover from the deficiency and improve the worsened condition of the patients. The correction of the vitamin C index, through supplementation of 100 mg/kg/day for 5 to 15 days, corroborated the reduction in the severity of the disease. Through daily supplements of L-Glutamine 10g, for 5 days, and omega-3 1000 mg daily for 14 days, an improvement in the biochemical parameters of patients with COVID-19 was observed, in addition to having observed greater survival. The data compiled here from different clinical studies demonstrate that the correction of serum indices, through supplements, of vitamins D3 and C and L-Glutamine and, Omega-3 (EPA) and (DHA), in order to correct nutritional deficiencies, previously presented by the evaluated patients, were able to significantly collaborate with the best course of COVID-19. It was possible to associate the influence of potential supplements with the reduction of disease severity.

Keywords: coronavirus; SARS-CoV-2; nutrients; dietary supplements; therapeutic human experimentation.

Citar este artigo como:

Leão, G.G.; Helbig, E.; Blum-Menezes, D. Revisão de literatura associando potenciais suplementações com intuito de reduzir a severidade da COVID-19. *Nutrivisa*.v.10:e10887.2023. Doi: <https://doi.org/10.59171/nutrivisa-2023v10e10887>

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, houve uma série de inexplicáveis casos de pneumonia viral relatados em Wuhan, China (ZHOU et al., 2020, ZHU et al., 2019). Inicialmente o vírus causador destas pneumonias foi nomeado de 2019-nCoV e posteriormente o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus o renomeou como síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Ainda em janeiro daquele ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou a epidemia da doença causada por este vírus, a denominada COVID-19, como emergência de saúde pública de interesse internacional (SUN et al., 2020).

Inicialmente, COVID-19 foi entendida como uma síndrome respiratória aguda grave (SUN et al., 2020), e posteriormente foi possível compreender que a patologia abrangia outros sistemas e órgãos como coração (WANG et al., 2020), rins (CUMMINGS et al., 2020) e sistema gastrointestinal (CANTUTI-CASTELVETRI et al., 2020). A COVID-19 apresenta além dos sintomas comuns como tosse, coriza, febre, dor de garganta e dificuldade para respirar, outros sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, ageusia e anosmia, prejudicando a ingestão e a absorção de nutrientes (BARAZZONI et al., 2020).

A principal causa de morte em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 é a síndrome da deficiência respiratória grave. Nestes casos, após a infecção pelo vírus, ocorre tempestades de citocinas, que consistem em resposta imunológica excessiva, atraindo células inflamatórias para o interior do tecido pulmonar, no agravamento da doença (YE; WANG; MAO, 2020).

Há relatos na literatura especializada, quanto à avaliação nutricional de pacientes que apresentaram predisposição de maior severidade COVID-19 associado a marcadores nutricionais (TAN et al. 2020; BEIGMOHAMMADI et al. 2021; SULLI et al., 2021, além de relatos de resultados favoráveis no resgate do paciente agravado, que foram dieteticamente suplementados, considerando-se a avaliação prévia de marcadores nutricionais de pacientes acometidos por condição grave de COVID-19. Portanto, a pergunta norteadora desta revisão foi “o que a literatura especializada aponta como terapêutica nutricional favorável no tratamento coadjuvante de COVID-19 grave, afim de auxiliar na condução do manejo terapêutico?”

MATERIAL E MÉTODOS

Para atingir o objetivo proposto, foi realizada revisão integrativa e qualitativa da literatura, acerca do tema, com propósito de sintetizar os principais resultados. Realizou-se busca sistemática de dados publicados em periódicos especializados e científicos, indexados nas bases de dados National Center for Biotechnology Information/National Library of Medicine/National Institutes of Health (National Center for Biotechnology Information, disponíveis em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>), utilizando os descritores: (em inglês: ACE-2, angiotensin-converting enzyme 2, Coronavírus disease, COVID-19 severity, COVID-19, Cytokine storm, Diet, Dietary components, Nutraceuticals, Nutrient deficiencies, Nutritional support, Nutritional therapy, SARS-CoV-2, Short-Chain Fatty Acid) e (em português: Ácidos graxos de cadeia curta, Apoio nutricional, COVID-19, Deficiências nutricionais, Dieta, Enzima ACE 2, Enzima de conversão de angiotensina 2, SARS-CoV-2, Síndrome da liberação de citocina, Suplementos nutricionais, Terapia nutricional). A revisão foi composta por seis etapas: pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; apresentação da revisão integrativa, seguindo a recomendação PRISMA-P (MOHER et al., 2015).

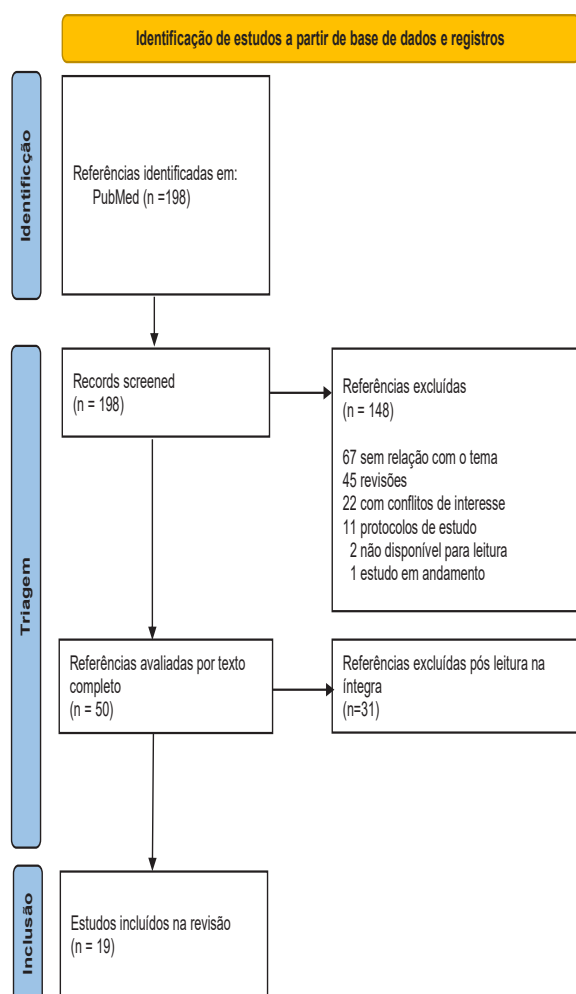
Foram utilizados como critérios de inclusão artigos nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponibilizados na íntegra, publicados a partir de 2020, com acesso livre e temática pertinente ao objetivo da revisão. A eleição de se delimitar a busca à periódicos publicados a partir de 2020, deveu-se à patologia ter sido reconhecida pela OMS em janeiro daquele ano. Foram excluídos protocolos de pesquisa, teses, dissertações, carta editorial, trabalho de conclusão de curso (TCC), resenhas e relatórios, capítulo de livros, erratas e comentários de artigos, duplicidades, artigos indisponíveis gratuitamente na íntegra ou por meio de conta institucional e documentos não oficiais. A partir da leitura dos títulos e resumos, os artigos foram classificados como adequados ou não aos critérios de elegibilidade. Para os processos de extração de dados e informações cada artigo selecionado foi lido na íntegra, sendo realizada redação dos resultados relevantes do trabalho avaliado. Foram criados tópicos de análises,

com agrupamento de artigos com espectro semelhante. As etapas descritas foram atribuídas a revisor único.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 198 trabalhos e 19 deles foram selecionados, por atenderem aos critérios de inclusão e exclusão, seguindo o fluxo dinâmico do diagrama PRISMA-P (MOHER ET AL, 2015), conforme a Figura 1. O Quadro 1 apresenta informações sistematizadas dos trabalhos incluídos nesta revisão. A meta inicial do trabalho foi realizar uma breve revisão, e consideramos que a plataforma PubMed disponibiliza o maior número de periódicos na área da saúde, provenientes de diferentes países e culturas, e com valor científico reconhecido, optamos em nos atermos a este universo, assumindo eventuais perdas de informação relevantes.

Figura 1 - Fluxo dinâmico do diagrama PRISMA-P (MOHER et al, 2015)



Quanto a suplementações combinadas em pacientes com COVID-19

Apresentam-se nestes estudos a utilização combinada de diferentes suplementações nutricionais, vitamínicas, e seus possíveis efeitos nos pacientes com COVID-19.

Em decorrência da elevada taxa de óbitos de pacientes críticos com COVID-19, LEAL-MARTÍNEZ et al. (2021), com a finalidade de reduzir a mortalidade em um hospital no México, administraram o esquema de suplementação denominada sistema de suporte nutricional (NSS), sendo 40 pacientes no grupo de intervenção e 40 no grupo controle. O esquema consistiu em suplementações em três etapas sequenciais, sendo: 1ª etapa: Complexo B (10 mg de cianocobalamina, 100 mg de tiamina e 100 mg de piridoxina), durante os primeiros 5 dias; 2ª etapa: NSS em pó (spirulina máxima 2,5 g, ácido fólico 5 mg, glutamina 5 g, proteína vegetal 10 g, ácido ascórbico 1 g, zinco 20 mg, selênio 100 mcg, coлекаlциферол 2000 UI, resveratrol 200 mg, ômega-3 ácidos 1 g, L-arginina 750 mg, inulina 20 g e magnésio 400 mg; em cada envelope), utilizando 3 envelopes diários, por no máximo 21 dias; e 3ª etapa: probiótico *Saccharomyces boulardii* 500 mg, diariamente por 6 dias. Neste estudo LEAL-MARTÍNEZ et al. (2021), observaram em pacientes suplementados foi observada redução de 10% na necessidade de ventilação mecânica, além da redução em 15 dias, no tempo desta intervenção. A mortalidade entre os pacientes suplementados, e que estiveram sob ventilação mecânica, foi de 33,3%, enquanto no grupo controle foi de 71,4%. Para os pacientes submetidos à ventilação mecânica, foi observado que, no terceiro dia, o fluxo de oxigênio necessário para se atingir a saturação de oxigênio (SpO2) acima de 90% foi diminuída, entre os pacientes que receberam suplementação (p=0,014). A taxa de SpO2 se manteve acima de 90%, em 92,5% dos pacientes suplementados, enquanto a mesma taxa foi observada em apenas 85% dos pacientes não suplementados. Em análise comparativa entre pacientes que já não necessitavam de suplementação de oxigênio, em ambos grupos, se observou que no dia 40 a SpO2 obteve melhor progressão entre os pacientes suplementados (p=0.03). Foi observada melhora no prognóstico dos pacientes suplementados (p = 0,040). O estado depressivo dos pacientes foi avaliado,

Quadro 1. Demonstrativo dos trabalhos incluídos na revisão.

Autores (Ano)	Objetivos	Número de pacientes no estudo	Conclusão
Quanto a suplementações combinadas em pacientes com COVID-19			
LEAL-MARTÍNEZ et al. (2021)	Reduzir a mortalidade de pacientes críticos com COVID-19, através de suplementação polivitamínica	80	Foi observada melhora no prognóstico dos pacientes suplementados (p = 0,040)
BEIGMOHAMMADI et al. (2021)	Reduzir a mortalidade de pacientes críticos com COVID-19, através de suplementação polivitamínica	60	Alterações nos níveis séricos de vitaminas, e de marcadores inflamatórios, assim como redução do tempo de internação
PIMENTEL et al. (2021)	Comparação de 2 suplementos à pacientes hospitalizados com COVID-19	43	Maior redução de PCR em Impact®, Nestlé quando comparado a Nutren Senior®, Nestlé
Quanto à suplementação de colecalciferol - Vitamina D3			
TAN et al. (2020)	Determinar o impacto da suplementação de vitamina D, magnésio e vitamina B12 em pacientes idosos com COVID-19	43	Pacientes suplementados tiveram redução da necessidade de oxigenoterapia e de terapia intensiva
SABICO et al. (2021)	Determinar os efeitos da suplementação de 5.000 UI e de 1.000 UI de vitamina D3 na recuperação de sintomas e Parâmetros clínicos em pacientes com COVID-19 leve a moderado	69	A suplementação com maior concentração obteve melhor resolução da tosse e da perda sensorial gustativa naqueles pacientes
RASTOGI et al. (2020)	Com o objetivo de atingir a concentração sérica 25(OH) D>50 ng/ml, foi realizada suplementação de 60.000 UI de vitamina D3 a pacientes com sintomas leves a moderados da COVID-19	16	Em 7 dias de intervenção 10 (62,5%) atingiram a concentração sérica desejada, e no 14º dia outros 2 indivíduos apresentaram a concentração alvo
TORRES et al. (2022)	Averiguar se a suplementação de vitamina D 10.000 UI/dia por 14 dias pode resultar em níveis séricos de vitamina D próximos da suficiência	Não informado	Níveis séricos próximos de vitamina D próximos da suficiência foram atingidos, além do aumento de linfócitos e marcadores anti-inflamatórios
FERNANDES et al. (2022)	Investigar o efeito de uma única alta dose de vitamina D3 em citocinas, quimiocinas e fator de crescimento em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado a grave.	200	Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações séricas, referentes aos biomarcadores imunológicos séricos analisados

Quadro 1. Demonstrativo dos trabalhos incluídos na revisão (cont.)

Autores (Ano)	Objetivos	Número de pacientes no estudo	Conclusão
MAGHBOOLI et al. (2021)	Investigar a eficácia da suplementação de 25(OH)D3 na terapêutica de paciente com COVID-19	106	A suplementação foi associada ao aumento da porcentagem de linfócitos, assim como melhora de parâmetros respiratórios
SULLI et al. (2021)	Correlacionar as concentrações de 25(OH)D3 com parâmetros respiratórios de paciente com COVID-19 grave	130	Foi encontrada correlação negativa, de índices séricos desta vitamina, com níveis de D-dímero, proteína C reativa (PCR) e saturação de O ₂
Quanto à suplementação de ácido ascórbico - vitamina C			
THOMAS et al. (2021)	Examinar a ação de altas dose de zinco e/ou ácido ascórbico reduzem a gravidade ou duração de sintomas em pacientes com COVID-19	214	Não foram encontrados resultados significativamente positivos
FOGLEMAN et al. (2022)	Determinar o efeito de suplementos dietéticos no curso dos sintomas e qualidade de vida de paciente com COVID-19 leve à moderada	98	Não houve diferenças significativas na progressão da patologia, quando comparados a pacientes não suplementados
XING et al. (2021)	Averiguar a suplementação de 100 mg/kg/dia vitamina C com intuito de atingir níveis recomendados em pacientes com COVID-19	82	No período de 5 a 15 dias, obteve aumento médio da concentração sérica da vitamina nos pacientes
MAJIDI et al. (2021)	Investigar a eficácia da suplementação de vitamina C sobre parâmetros patológicos e sobrevivência de pacientes com COVID-19 crítico	100	A suplementação resultou em maior tempo médio de sobrevida quando comparado com o grupo controle
Quanto à suplementação de aminoácido – L-glutamina			
MOHAJERI; HORRIATKHAH; MOHAJERY (2021)	Avaliar a influência da suplementação de glutamina sobre marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e apetite em pacientes com COVID-19	252	Em pacientes suplementados se observou redução do tempo de internação e melhora de parâmetros inflamatórios
Quanto à suplementação de ácido graxo poli-insaturado – Ômega 3			
DOAEI et al. (2021)	Analisar a influência da suplementação de ácido graxo ômega-3 na inflamação e marcadores bioquímicos de pacientes críticos com COVID-19	128	Foi observada taxa de sobrevida de 1 mês significativamente maior no grupo suplementado, além da melhora de parâmetros bioquímicos

Quadro 1. Demonstrativo dos trabalhos incluídos na revisão (cont.)

Autores (Ano)	Objetivos	Número de pacientes no estudo	Conclusão
Quanto à suplementação de Curcuminoide – Curcumina			
ASKARI et al. (2022)	Analisar o impacto da suplementação de curcumina-piperina sobre sintomas, severidade, duração e fatores inflamatórios de pacientes com COVID-19	50	Sem dados significativos, apenas melhora da condição física como fraqueza
HASSANIAZAD et al. (2021)	Analisar o efeito de nanomicelas de curcumina no resultado clínico e mudanças nos subtipos de respostas imunes celulares de pacientes com COVID-19	40	Encontraram melhoras significativas na expressão dos genes FOXP3 e TBX21
HONARKAR SHAFIE et al. (2022)	Determinar os efeitos da nanocurcumina na gravidade dos sintomas e na duração de internação entre paciente com COVID-19	48	Foi observada saturação de O ₂ em média 2,62 (p=0,02) unidades maiores nos pacientes suplementados quando comparados aos não suplementados

e melhora significativa do humor foi observada nos pacientes suplementados (p=0.003).

Também frente à deficiência polivitamínica observada em pacientes com COVID-19, BEIGMOHAMMADI et al. (2021), no Irã, suplementaram por 7 dias, 60 pacientes com sintomas severos da COVID-19, com um composto combinado de vitaminas, possuindo doses diárias de Vitamina D 600.000 UI e Vitamina A 25.000 UI vitaminas do complexo B (B1 3,1 mg, B2 3,6 mg, B3 40 mg e B6 4,9 mg), além de vitamina E 300 UI 2x ao dia e vitamina C 500 mg ministradas 4x ao dia. Alterações significativas após a intervenção foram detectadas nos níveis séricos destas vitaminas (p<0,001), e também em marcadores inflamatórios como velocidade de hemossedimentação (VHS) (p<0,001), proteína C reativa (PCR) (p=0,001), interleucina 6 (IL6) (p=0,003), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (p=0,001) e pontuação Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (p<0,001), quando comparado ao grupo de controle. O prolongamento da taxa de hospitalização > 7 dias foi significativamente menor nos pacientes suplementados, quando comparados ao grupo de pacientes sem suplementação (p=0.001).

No Brasil, PIMENTEL et al. (2021) compararam a suplementação de 2 diferentes suplementos a

2 grupos distintos de 43 pacientes, sob tratamento de COVID-19, sendo: Nutren Senior®, Nestlé, (dieta padrão hiper proteica, normocalórica de um hospital especializado no atendimento de pacientes diagnosticados com COVID-19) e, suplementação Impact®, Nestlé enriquecida com imunonutrientes (L-arginina, nucleotídeos e ômega-3). Nos pacientes suplementados com Impact®, Nestlé, foi observada redução da PCR de 80,9%, em comparação à redução de 18,1% nos pacientes suplementados com Nutren Senior®, Nestlé, portanto ocorreu um aumento da redução de PCR, de 345% naqueles pacientes suplementados com Impact®, Nestlé, quando comparados aos suplementados com Nutren Senior®, Nestlé (p<0,001).

Quanto à suplementação de colecalciferol - Vitamina D3

Neste tópico faz-se uma discussão sobre a utilização de suplementação da vitamina D3, pois de acordo com a literatura, em pacientes que apresentaram quadros de COVID-19, foram observados níveis séricos mais baixos desta vitamina, quando comparados aos pacientes assintomáticos. Também pacientes idosos com COVID-19, que foram a óbito durante a hospitalização, apresentaram níveis séricos de vitamina D, significativamente mais baixos (p=0.001)

quando comparados com aqueles que sobreviveram (SULLI et al., 2021).

Assim sendo, os estudos demonstram a importância da vitamina D sobre marcadores inflamatórios como o TNF- α , devido à sua ação antioxidante e anti-inflamatória, podendo explicar o impacto de sua suplementação na COVID-19 (BAVARESCO, 2014).

A vitamina D, é uma vitamina lipossolúvel que pode ser obtida pela síntese cutânea na presença de luz ultravioleta, quando o composto 7-dehidrocolesterol se torna colecalfiferol (D3), composto que pode ser também adquirido através da alimentação, este colecalfiferol ao chegar no fígado sofre ação da 25-hidroxilase transformando-se em 25-hidroxivitamina D (PREMAOR; FURLANETTO, 2006). Neste sentido há relatos da importante influência da suplementação desta vitamina, sobre a patologia da COVID-19 (RASTOGI et al., 2020; TAN et al., 2020; MAGHBOOLI et al., 2021; SABICO ET AL 2021; SULLI et al., 2021; TORRES et al. 2022; FERNANDES et al., 2022).

Neste sentido, os estudos demonstram a importância da vitamina D sobre marcadores inflamatórios como o TNF- α , devido à sua ação antioxidante e anti-inflamatória, podendo explicar o impacto de sua suplementação na COVID-19 (BAVARESCO, 2014).

Em Singapura, TAN et al. (2020) observaram que 43 pacientes internados e acometidos por COVID-19, quando suplementados com doses diárias de vitamina D 1.000 UI, magnésio 150 mg e vitamina B1 500 mcg apresentaram reduzida necessidade de oxigenoterapia e de terapia intensiva, em relação aos que não receberam a mesma suplementação, durante o tempo de internação ($p=0.006$). Destaca-se que estes autores estudaram a vitamina D3 associada ao magnésio e vitamina B1, com resultados promissores. Reforçando este efeito da suplementação com vitamina D3 foi observado que a dose da mesma está relacionada ao melhor efeito, conforme demonstrado no estudo realizado na Arábia Saudita por SABICO et al. (2021). Neste estudo os autores realizaram a suplementação diária de vitamina D3 em 69 pacientes que apresentavam níveis séricos de vitamina D abaixo do ideal e com sintomas leves a moderados de COVID-19. Em 2 grupos distintos, foi suplementada 1.000 UI/dia (33 pacientes) e 5.000 UI/dia de vitamina D (36 pacientes), por 14 dias. A suplementação com maior concentração obteve

melhor resolução da tosse e da perda sensorial gustativa naqueles pacientes.

Estudos com doses mais elevadas já haviam sido conduzidos na Índia, RASTOGI et al. (2020) realizaram suplementação de vitamina D3 60.000 UI, com o objetivo de atingir a concentração sérica 25(OH) D>50 ng/mL. O estudo foi realizado com 16 pacientes com sintomas leves a moderados que apresentaram resultados positivos para o teste de RNA SARS-CoV-2, e que inicialmente apresentavam em média níveis de 8,6 ng/mL da vitamina. Em 7 dias de intervenção 10 (62,5%) atingiram a concentração sérica desejada, e no 14º dia outros 2 indivíduos apresentaram a concentração alvo. Durante a intervenção, 10 pacientes foram negativados para o teste de RNA SARS-CoV-2. Comparando-se com o grupo controle sem suplementação, apenas 5 pacientes de 24 pacientes, que também apresentavam sintomas leves a moderados, mas que não receberam a suplementação de Vitamina D3, negativaram para o teste de RNA SARS-CoV-2, no período estudado. Segundo os autores, o resultado da intervenção foi significativamente favorável ($p<0.018$), em relação ao grupo controle. Também no grupo de intervenção suplementar foi observada diminuição significativa de fibrinogênio, em relação ao grupo controle ($p=0.007$).

Quanto à suplementação em pacientes em estado grave de COVID-19, TORRES et al. (2022), na Espanha, observaram que a suplementação diária de vitamina D 10.000 UI por 14 dias resultou em níveis séricos de vitamina D próximos da suficiência. Também foi observado o aumento da contagem de CD4, além de níveis aumentados de Interleucina 10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória. Resultados favoráveis também foram relatados por MAGHBOOLI et al. (2021) no Irã. Os autores entrevistaram em 53 pacientes que apresentavam concentrações séricas de 25(OH)D3 < 30 ng/mL, com suplementação diária em dose equivalente a 3.000 a 6000 UI, durante 30 dias a pacientes. A esta dosagem foi associada ao aumento da porcentagem de linfócitos e a diminuição da relação neutrófilo-linfócito em pacientes acometidos por COVID-19, e a relação neutrófilo-linfócito mais baixa foi significativamente associada à redução de dias de admissão na unidade de cuidados e mortalidade. Neste estudo ainda, também foi observada correlação positiva entre os níveis séricos suficientes de vitamina D e a pressão parcial de oxigênio dissolvida no sangue

arterial (PaO₂), além da saturação de hemoglobina (SO₂), e do índice de oxigenação (PAO₂/FIO₂).

Por outro lado, no Brasil, FERNANDES et al. (2022) não obtiveram resultados favoráveis ao utilizarem alta dose (200.000 UI) de vitamina D₃, em dose única a pacientes acometidos por sintomas moderados a severos de COVID-19. Os autores não observaram diferenças significativas nas concentrações séricas, referentes aos biomarcadores imunológicos séricos analisados, além de não ter havido diminuição significativamente na taxa de óbitos dos pacientes, agregados ao estudo. Entretanto, na Itália, SULLI et al. (2021), observaram em 65 pacientes sob oxigenioterapia correlação negativa, de índices séricos desta vitamina, com níveis de D-dímero, PCR e saturação de O₂. Os autores também encontraram correlação negativa dos níveis séricos de vitamina D e dados radiológicos, observando-se múltiplas consolidações ou envolvimento pulmonar intersticial difuso/grave em pacientes gravemente afetados por COVID-19, quando comparados com pacientes levemente acometidos. Corroborando com as observações do grupo italiano, TORRES et al. (2022) concluíram que maiores concentrações séricas da vitamina, contribuíram para diminuir o ambiente inflamatório característico de formas mais graves de COVID-19, diferente do relatado por FERNANDES et al. (2022) com doses extremamente elevadas.

É importante ressaltar que baixos níveis séricos de vitamina D foram observados em pacientes com COVID-19, quando comparados aos pacientes assintomáticos. Os níveis baixos de acordo com SULLI et al. (2021) também foram encontrados em pacientes idosos com COVID-19 que foram a óbito, em comparação com aqueles que sobreviveram, o que demonstra a importância da suplementação.

Além disso a suplementação também se mostrou relevante na melhor resolução da tosse e da perda sensorial gustativa segundo SABICO et al. (2021), bem como no aumento da contagem de CD4, níveis aumentados de IL-10 (TORRES et al., 2022), e também na melhora de parâmetros como PaO₂, SO₂, e PaO₂/FiO₂, níveis de D-dímero, PCR e saturação de O₂ de acordo com SULLI et al. (2021). Em relação à quantidade recomendada para suplementação, 5.000 ou 10.000 UI/dia durante 14 dias se mostrou suficiente para alcançar os níveis recomendados da vitamina D,

nos pacientes que possuíam carência (SABICO et al., 2021; TORRES et al., 2022).

Quanto à suplementação de ácido ascórbico - vitamina C

Este bloco de estudos tratou sobre a utilização da vitamina C como suplementação em diferentes níveis para pacientes acometidos e em tratamento para COVID-19. É sabido que a vitamina C funciona como um potente agente redutor, mitigando o potencial prejudicial dos radicais livres; quando em concentrações fisiológicas, a vitamina C é um potente captador de radicais livres no plasma, protegendo as células contra o dano oxidativo causado por estes, explicando seu importante efeito antioxidante (IZZI et al., 2012).

Em relação às concentrações plasmáticas de vitamina C de pacientes com COVID-19 e de indivíduos saudáveis, XING et al. (2021) constataram que os 31 pacientes com COVID-19, analisados em seu estudo, apresentaram concentrações séricas de vitamina C quase 5 vezes menores (2 mg/L), quando comparados grupo controle de 51 indivíduos saudáveis (9,23 mg/L). Ainda neste estudo, foi observado aumento médio da concentração sérica da vitamina nos pacientes com COVID-19, atingindo 13,46 mg/L após a administração de 100 mg/kg/dia vitamina C, por período de 5 a 15 dias.

Em contrapartida no Irã, MAJIDI et al. (2021), trabalharam com 100 pacientes (31 no grupo intervenção e 69 no grupo controle), e estudaram a suplementação com doses menores de vitamina C. Os autores suplementaram pacientes internados com sintomas graves de COVID-19, com vitamina C 500 mg de, em doses diárias, por 14 dias, diferindo do estudo de XING et al. (2021) que utilizou 100 mg/kg/dia de vitamina C durante 15 dias. MAJIDI et al. (2021), observaram maior tempo médio de sobrevida quando comparado com o grupo controle (8 vs 4 dias, p<0,01) bem como associação entre o número de dias de ingestão de vitamina C e o tempo de sobrevida (p<0,001).

Contudo estes achados não foram confirmados no estudo de THOMAS et al. (2021), nos Estados Unidos da América, os autores relataram que a suplementação diária de 800 mg de vitamina C, em seus 214 pacientes com COVID-19, não garantiu resultados significativamente positivos (P=0,45) para a redução dos sintomas, quando comparados aos pacientes não suplementados. Por fim, os achados de FOGLEMAN et al. (2022)

corroboram com aqueles encontrados por THOMAS et al. (2021). FOGLEMAN et al. (2022) trabalharam com 98 pacientes no mesmo país, suplementaram diariamente pacientes com COVID-19 com vitamina C 1000 mg, por 14 dias. Segundo suas observações, não houve diferenças significativas na progressão da patologia, quando comparados a pacientes não suplementados, no mesmo período.

Quanto à suplementação de aminoácido – L-glutamina

Além das vitaminas, os aminoácidos também desempenham funções primordiais na proteção do organismo e aumento da imunidade. Em específico sobre a atuação do aminoácido L-glutamina em pacientes com COVID-19, foi encontrado e inserido um estudo nesta revisão. O estudo ocorreu no Irã, com suplementação de 10g de L-Glutamina, durante 5 dias em pacientes com COVID-19, e conduzido por MOHAJERI; HORRIATKHAH; MOHAJERY (2021).

Em relação ao tempo de internação, os autores observaram significativa redução em pacientes suplementados ($p=0,015$) quando comparados aos pacientes do grupo controle, havendo menor necessidade de internação em unidades de terapia intensiva ($p=0,008$). Não ocorreu óbito no grupo de pacientes suplementados, enquanto 38 óbitos ocorreram entre o grupo controle ($p=0,029$). Nos pacientes suplementados observou-se uma diminuição significativa no escore total do qSOFA, além da frequência respiratória ($p=0,024$). Avaliando-se o apetite dos pacientes, foi observado aumento significativo durante a suplementação quando comparado ao grupo controle ($p=0,02$). Importante ressaltar que os marcadores inflamatórios como TNF- α ($p=0,004$), PCR de alta sensibilidade (hs-PCR) ($p=0,016$), Malondialdeído MDA ($p=0,005$) e Interleucina 1 beta ($p=0,021$) diminuíram, e a capacidade antioxidante total ($p=0,013$) aumentou significativamente entre os pacientes suplementados.

Cabe enfatizar que de acordo com RAIZEL (2017), a influência da L-Glutamina em marcadores inflamatórios pode ser explicada uma vez que a suplementação desta é capaz de aumentar o conteúdo da proteína de resposta ao estresse (HSP70), em células mononucleares de sangue periférico e no músculo extensor digital longo, concomitantemente à redução do fator nuclear kappa B (NK-kB), um complexo proteico envolvido na resposta celular a estímulos como o estresse, citocinas,

radicais livres, radiação ultravioleta, oxidação de LDL e antígenos virais e bacterianos (RAIZEL, 2017).

Quanto à suplementação de ácido graxo poli-insaturado – Ômega 3

Ao se tratar sobre a suplementação com ácido graxo poli-insaturado – ômega 3, a busca também foi limitada, sendo incluído um estudo pertinente ao tema em discussão.

Neste estudo realizado no Irã, DOAEI et al. (2021), compararam 42 pacientes críticos com COVID-19 a 86 pacientes em grupo controle. Os autores associaram, além do tratamento padrão hospitalar, a suplementação com Ômega-3 1000 mg, contendo 400 mg de Ácido Graxo Eicosapentaenoico (EPA) e 200 mg de Ácido docosa-hexaenóico (DHA), diariamente, por 14 dias. Os resultados encontrados foram promissores pois, comparando os grupos, foi observada taxa de sobrevivência de 1 mês significativamente maior no grupo suplementado ($p=0,003$). Foram significativamente menores os níveis séricos de nitrogênio ureico ($p=0,03$), creatinina ($p=0,02$) e potássio ($p=0,01$), e o volume de urina excretada ($p=0,01$) foi significativamente maior em pacientes suplementados. Neste sentido, estes achados estão de acordo com ELAJAMI et al. (2017). Os autores referem que a influência do Ômega-3 sobre estes parâmetros de saúde renal, pode ser explicada uma vez que sua suplementação está relacionada à melhora de pacientes renais crônicos, ou patologias capazes de afetar a função renal normal.

Além disto DOAEI et al. (2021), observaram que o pH arterial, o bicarbonato e o excesso de base foram maiores nos pacientes suplementados quando comparados aos não suplementados ($p=0,01$), também a contagem de linfócitos ($p=0,05$). Por fim os autores também descreveram melhora na Escala de Coma de Glasgow ($p=0,05$), nos pacientes suplementados.

Quanto à suplementação de Curcuminóide – Curcumina

O composto curcumina advém da cúrcuma (*Curcuma longa* L.), que é uma planta da família da Zingiberaceae e segundo SILVA FILHO et al. (2009) a cada 100g do rizoma desta espécie, se encontra cerca de 4g do composto curcumina. Tratando sobre alimentos e constituintes do mesmo com atividade antioxidante para o organismo humano, diferentes autores iranianos HASSANIAZAD et al. (2021), HONARKAR SHAFIE

et al. (2022), ASKARI et al. (2022) suplementaram seus pacientes com doses diárias de curcumina.

HASSANIAZAD et al. (2021) e HONARKAR SHAFIE et al. (2022) utilizaram 160mg como suplementação diária por 6 e 14 dias, respectivamente, enquanto ASKARI et al. (2022) utilizaram a dose diária de curcumina 500 mg + piperina 5 mg em pacientes hospitalizados, sob tratamento para COVID-19. HASSANIAZAD et al. (2021) em seu estudo suplementaram 23 pacientes, enquanto HONARKAR SHAFIE et al. (2022) suplementaram 20 pacientes, e ASKARI et al. (2022) suplementaram 23 pacientes. (HONARKAR SHAFIE et al., 2022) relataram que a partir do dia 7 de suplementação foram encontradas melhoras significativas na expressão de certos genes como FOXP3 (proteína envolvida nas respostas do sistema imunológico) ($p=0,005$) e TBX21 (gene codificador do fator de transcrição T-box TBX21) que sofreu diminuição ($p=0,0252$). Foi observada saturação de O₂ em média 2,62 ($p=0,02$) unidades maiores nos pacientes suplementados quando comparados aos não suplementados, mas no geral os autores que trabalharam com suplementação com curcumina não observaram resultados significativos na melhora dos marcadores biológicos, embora algumas melhoras tenham sido observadas, tais como nos índices de PCR (HASSANIAZAD et al., 2021) ou melhora da condição física, como fraqueza (ASKARI et al., 2022).

CONCLUSÃO

Embora se reconheça o potencial patogênico de diferentes variantes de preocupação de SARS-CoV-2, ainda hoje, a mais de 3 anos do início da pandemia de COVID-19, o estado nutricional do paciente pode corroborar para o agravamento do decurso da doença. Os dados aqui compilados de diferentes estudos clínicos, demonstram que a correção dos índices séricos, através de suplementações de vitamina D3, vitamina C, L-Glutamina e, Ômega-3 (EPA) e (DHA), no intuito de corrigir carências nutricionais, previamente apresentadas pelos pacientes, foi capaz de colaborar significativamente com o melhor no decurso de COVID-19.

REFERÊNCIAS

ASKARI, G.; SAHEBKAR, A.; SOLEIMANI,

D.; MAHDAVI, A.; RAFIEE, S.; MAJEED, M.; KHORVASH, F.; IRAJ, B.; ELYASI, M.; ROUHANI, M. H.; BAGHERNIYA, M. The efficacy of curcumin-piperine co-supplementation on clinical symptoms, duration, severity, and inflammatory factors in COVID-19 outpatients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*, v.23, n.1, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06375-w>

BARAZZONI, R.; BISCHOFF, S. C.; BRENDA, J.; WICKRAMASINGHE, K.; KRZYNARIC, Z.; NITZAN, D.; PIRLICH, M.; SINGER, P.; ENDORSED BY THE ESPEN COUNCIL ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical nutrition*, v.39, n.6, p.1631–1638, 2020. Doi <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>

BAVARESCO, A. Efeito da suplementação com vitamina D sobre parâmetros de estresse oxidativo em adultos obesos hipertensos submetidos a exercícios físicos. *Manancial - Repositório Digital da UFSM*. Disponível em: <<https://repositorio.ufsm.br/handle/1/782>>

BEIGMOHAMMADI, M. T.; BITARAFAN, S.; HOSEINDOKHT, A.; ABDOLLAHI, A.; AMOOZADEH, L.; SOLTANI, D. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Trials*, v.22, n.1, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>

CANTUTI-CASTELVETRI, L.; OJHA, R.; PEDRO, L. D.; DJANNATIAN, M.; FRANZ, J.; KUIVANEN, S.; VAN DER MEER, F.; KALLIO, K.; KAYA, T.; ANASTASINA, M.; SMURA, T.; LEVANOV, L.; SZIROVICZA, L.; TOBI, A.; KALLIO-KOKKO, H.; ÖSTERLUND, P.; JOENSUU, M.; MEUNIER, F. A.; BUTCHER, S. J.; WINKLER, M. S.; ...; SIMONS, M. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, v.370, n.6518, p.856–860, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>

SACCHETTI, P.; MODESTI, A.; GALVANO, F.; BEI, R. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. *Frontiers in bioscience*, v.17, n.7, p.2396–2418, 2012. Doi: <https://doi.org/10.2741/4061>

LEAL-MARTÍNEZ, F.; ABARCA-BERNAL, L.; GARCÍA-PÉREZ, A.; GONZÁLEZ-TOLOSA, D.; CRUZ-CÁZARES, G.; MONTELL-GARCÍA, M.; IBARRA, A. Effect of a Nutritional Support System to Increase Survival and Reduce Mortality in Patients with COVID-19 in Stage III and Comorbidities: A Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. *International journal of environmental research and public health*, v.19, n.3, p.1172, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031172>

MAGHBOOLI, Z.; SAHRAIAN, M. A.; JAMALIMOGHADAMSIAHKALI, S.; ASADI, A.; ZAREI, A.; ZENDEHDEL, A.; VARZANDI, T.; MOHAMMADNABI, S.; ALIJANI, N.; KARIMI, M.; SHIRVANI, A.; HOLICK, M. F. Treatment With 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated With a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. *Endocrine Practice*, v.27, n.12, p.1242–1251, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.09.016>

MAJIDI, N.; RABBANI, F.; GHOLAMI, S.; GHOLAMALIZADEH, M.; BOURBOUR, F.; RASTGOO, S.; HAJIPOUR, A.; SHADNOOSH, M.; AKBARI, M. E.; BAHAR, B.; ASHOORI, N.; ALIZADEH, A.; SAMIPOOR, F.; MOSLEM, A.; DOAEI, S.; SUZUKI, K. The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in immunology*, v.12, p.717816, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717816>

MOHAJERI, M.; HORRIATKHAH, E.; MOHAJERY, R. The effect of glutamine supplementation on serum levels of some

inflammatory factors, oxidative stress, and appetite in COVID-19 patients: a case-control study. *Inflammopharmacology*, v.29, n.6, p.1769–1776, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00881-0>

MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; SHEKELLE, P.; STEWART, L. A.; PRISMA-P GROUP. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. v.4, n.1, p.1, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>

SILVA FILHO, C.R.M.; SOUZA, A.G.; CONCEIÇÃO, M.M.; SILVA, T. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.19, n.4, 2009. Doi: 10.1590/S0102-695X2009000600022

PIMENTEL, R. F. W.; SILVA, A. P.; SANTANA, A. I. C.; SILVA, D. S. E.; RAMOS, M. S.; SOUZA, M. C.; SUEN, V. M. M.; MADURO, I. P. N. N.; RIBAS FILHO, D.; D'OLIVEIRA JÚNIOR, A.; DA SILVA, D. A. R.; COELHO, J. M. F.; GOMES, A. M. T.; MACHADO, P. R. L.; MERCES, M. C. D. Effect of immunonutrition on serum levels of C-reactive protein and lymphocytes in patients with COVID-19: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. Efecto de la inmunonutrición sobre los niveles séricos de proteína C-reactiva y linfocitos en pacientes con COVID-19: ensayo clínico doble ciego, controlado y aleatorio. *Nutricion hospitalaria*, v.39, n.1, p.20–26, 2021. Doi: <https://doi.org/10.20960/nh.03847>

PREMAOR, M.O.; FURLANETTO, T.W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.50, n.1, p.25–37, 2006. Doi: 10.1590/s0004-27302006000100005

RAIZEL, R. Efeito da suplementação com L-glutamina e L-alanina, livres ou como dipeptídeo,

sobre a lesão, inflamação e citoproteção em modelos de estresse in vivo e in vitro. São Paulo, Universidade de São Paulo, 2017. Doi: 10.11606/T.9.2017.tde-26102017-112453

RASTOGI, A.; BHANSALI, A.; KHARE, N.; SURI, V.; YADDANAPUDI, N.; SACHDEVA, N.; PURI, G. D.; MALHOTRA, P. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal*, v.98, n.1156, p.87–90, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>

SABICO, S.; ENANI, M. A.; SHESHAH, E.; ALJOHANI, N. J.; ALDISI, D. A.; ALOTAIBI, N. H.; ALSHINGETTI, N.; ALOMAR, S. Y.; ALNAAMI, A. M.; AMER, O. E.; HUSSAIN, S. D.; AL-DAGHRI, N. M. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, v.13, n.7, p.2170, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13072170>

SULLI, A.; GOTELLI, E.; CASABELLA, A.; PAOLINO, S.; PIZZORNI, C.; ALESSANDRI, E.; GROSSO, M.; FERONE, D.; SMITH, V.; CUTOLO, M. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*, v.13, n.3, p.717, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu13030717>

SUN, P.; LU, X.; XU, C.; SUN, W.; PAN, B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*, v.92, n.6, p.548–551, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>

TAN, C. W.; HO, L. P.; KALIMUDDIN, S.; CHERNG, B. P. Z.; TEH, Y. E.; THIEN, S. Y.; WONG, H. M.; TERN, P. J. W.; CHANDRAN, M.; CHAY, J. W. M.; NAGARAJAN, C.; SULTANA, R.; LOW, J. G. H.; NG, H. J. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*, v.79–80, p.111017, 2020.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>

THOMAS, S.; PATEL, D.; BITTEL, B.; WOLSKI, K.; WANG, Q.; KUMAR, A.; IL'GIOVINE, Z. J.; MEHRA, R.; MCWILLIAMS, C.; NISSEN, S. E.; DESAI, M. Y. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, v.4, n.2, p.e210369, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>

TORRES, M.; CASADO, G.; VIGÓN, L.; RODRÍGUEZ-MORA, S.; MATEOS, E.; RAMOS-MARTÍN, F.; LÓPEZ-WOLF, D.; SANZ-MORENO, J.; RYAN-MURUA, P.; TABOADA-MARTÍNEZ, M. L.; LÓPEZ-HUERTAS, M. R.; CERVERO, M.; COIRAS, M. Multidisciplinary Group of Study of COVID-19 (MGS-COVID), & Contributing members of the Multidisciplinary Group of Study of COVID-19 (in alphabetical order) (2022). Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin D. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.150, p.112965, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112965>

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J.; WANG, B.; XIANG, H.; CHENG, Z.; XIONG, Y.; ZHAO, Y.; LI, Y.; WANG, X.; PENG, Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, v.323, n.11, p.1061, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

XING, Y.; ZHAO, B.; YIN, L.; GUO, M.; SHI, H.; ZHU, Z.; ZHANG, L.; HE, J.; LING, Y.; GAO, M.; LU, H.; MAO, E.; ZHANG, L. Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v.196, p.113927, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113927>

YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection*, v.80, n.6, p.607–613, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>

ZHOU, P.; YANG, X. L.; WANG, X. G.; HU, B.; ZHANG, L.; ZHANG, W.; SI, H. R.; ZHU, Y.; LI, B.; HUANG, C. L.; CHEN, H. D.; CHEN, J.; LUO, Y.; GUO, H.; JIANG, R. D.; LIU, M. Q.; CHEN, Y.; SHEN, X. R.; WANG, X.; ZHENG, X. S.; ... SHI, Z. L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v.579, n.7798, p.270–273, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

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. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, v.382, n.8, p.727–733, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

RECEBIDO EM: 28.06.2023

ACEITO EM: 09.08.2023