

O PAPEL DA NUTRIÇÃO NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM O COVID-19

¹ Giane da Silva Rezende, ¹ Viviane de Souza Silva

¹ Centro Universitário Amparense, UNIFIA/UNISEPE, Amparo, SP.

RESUMO

Coronavírus 2019 (COVID-19), que causa doenças respiratórias graves, como pneumonia e insuficiência pulmonar, foi relatado pela primeira vez em Wuhan, na China. O agente etiológico do COVID-19 foi confirmado como a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). O sistema imunológico é a rede de defesa do corpo humano, é formado por células, tecidos, órgão e moléculas. Tem uma importante relação com a nutrição, há um contato entre a ingestão adequada de nutrientes e a ocorrência de processos infecciosos. Esse artigo trata-se de uma revisão de literatura colocando em destaque os principais nutrientes que agem em benefício do sistema imunológico, contra agentes infecciosos em destaque o coronavírus, as vitaminas A, D, E, B2, B3, os minerais zinco e ferro.

Palavra-chave: COVID-19, Sistema Imunológico, Nutrição, Nutrientes.

1. INTRODUÇÃO

Ao final de 2019 acompanhamos o surto de um vírus, que não havia se manifestado em humanos, o novo coronavírus, nomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) de SARS-CoV-2. O vírus é pertencente à família *Coronaviridae*, causando uma infecção respiratória similar a resfriado comum, em pessoas com comorbidades pré-existentes o vírus pode ser fatal (CONSELHO DE FARMACIA, 2020). O primeiro caso de pneumonia relacionado com o Covid-19 levando a morte, foi em dezembro de 2019 em Wuhan, na china. Logo o número cresceu de forma exponencial e o surto do coronavírus (COVID-19) se tornou uma preocupação da saúde mundial, entretanto há uma escassez de estudos que investigam a resposta do sistema imunológico contra esse vírus, ao qual está envolvida com o sistema imune inato e adaptativo (LU et al, 2020).

O sistema imunológico tem papel fundamental na defesa contra a infecções que ataca o organismo humano. A primeira linha de defesa do organismo humano é a imunidade inata, envolve barreiras física, como a pele e muco que dificulta a invasão de organismo patogênicos. A imunidade adquirida detecta e elimina microrganismo por meio da ativação dos linfócitos e da produção de anticorpos (MEDZHITOV e JANEWAY, 2000).

A ligação entre a nutrição e o sistema imunológico surgiu em meados da década de 70, quando testes imunológicos foram implementados como componentes de avaliação do estado nutricional (KATONA E KOTANA-APTE, 2008). O sistema imunológico precisa de uma oferta adequada de aminoácidos para a síntese de proteína e polipeptídios (KIM et al, 2007). A consequência da falta da

ingestão de macronutrientes e micronutrientes específicos para o sistema imune, acarreta no prejuízo na produção de células que atuam como proteção do contra hospedeiro (CHANDRA, 2002).

O objetivo dessa revisão foi abordar a relação entre o sistema imune e a nutrição, e estudar quais prejuízos a deficiência de nutrientes poderiam causar no sistema imune e correlacionar tal fator com o COVID-19.

2. METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão bibliográfica sobre o papel da nutrição no sistema imunológico e sua relação com o Covid-19, por meio de buscas de artigos nas plataformas: *Scielo*, *Pub Med*, *Science direct* e Periódicos Capes no período de 31 de março de 2020 à 10 de maio de 2020.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Fisiopatologia do COVID-19

A infecção por coronavírus causa problemas nas vias respiratórias. A proteína (S) é considerada como fator de pico para transmissão do vírus, no qual ocorre a conversão da enzima 2 (ACE2) receptor primário celular, que desenvolve um papel importante em relação a infecção das vias respiratórias, o que pode levar a mortalidade (ZHOU et al, 2020; KUBA et al 2010).

O COVID-19 possui um material genético na forma de RNA (ácido ribonucleico) de fita simples, envolto por um capsídeo e envelope membranoso (WANG et al, 2018). Dentro do envelope encontramos diferentes tipos de proteínas e glicoproteínas, sendo elas importantes no processo de reconhecimento celular e na infecção da célula em que o vírus irá parasitar (SHI et al, 2016). Na figura 1 pode-se observar a estrutura do coronavírus.

Os animais podem ser reservatórios do COVID-19, dentre eles, os animais selvagens, e estes são considerados um dos meios de transmissão do coronavírus para as pessoas (LI et al, 2005). O vírus em contato com o ser humano evoluiu, levando assim ao caso pneumonia. O primeiro caso do COVID-19 que provocou uma pneumonia aconteceu em dezembro de 2019 em Wuhan na China, e foi relacionado com consumo de frutos do mar (LI et al, 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) que descreveu o coronavírus como Covid-19, devido a sua sequência similar do genoma do RNA viral, entretanto a sequência do genoma do

Covid-19 é combinante com de outros vírus não conhecidos (LU et al, 2020). Essa combinação entre os vírus ocorreu, porque a glicoproteína reconhece o receptor das células (WEI et al, 2020). O sequenciamento do genoma indica que se trata de um betacoronavírus, mesmo subgênero da síndrome da insuficiência respiratório aguda grave (SARS), que ocasionou uma epidemia na China em 2003 e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 (WANG et al, 2020).

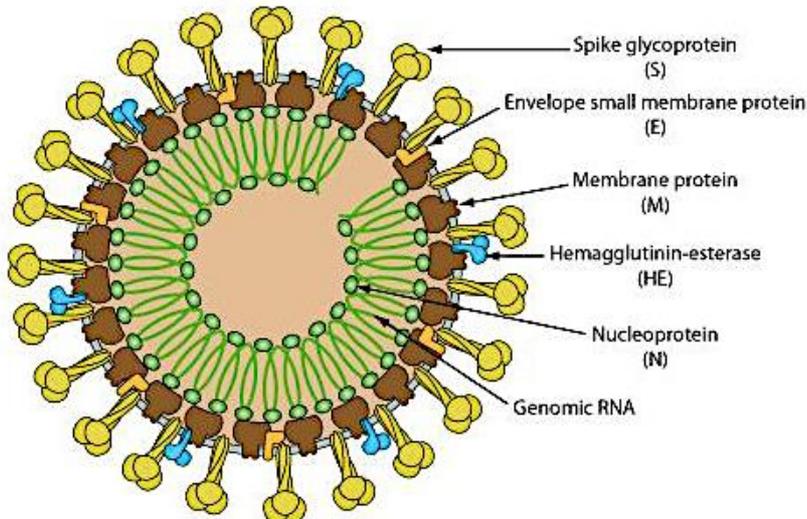


Figura 1. Esquema do coronavírus (Disponível em: <http://ruleofsix.fieldofscience.com/2012/09/a-new-coronavirus-should-you-care.html>).

A transmissão do COVID-19 ocorre de pessoa a pessoa por meio de gotículas das vias respiratórias liberadas ao tossir, falar e espirrar, ou quando ao tocar em superfícies contaminadas, vale ressaltar que a transmissibilidade pode ocorrer por pessoas assintomáticas. Os profissionais da saúde são os mais afetados pelo vírus, pois encontram-se em contato direto com os pacientes infectados (Ministério da Saúde, 2020).

Os sintomas podem variar de uma leve gripe em casos de jovens, adultos e crianças com o sistema imunológico resistente, até ao caso clínico mais grave, em que ocorre falência respiratória em idosos e portadores de doenças crônicas pré-existente, como diabetes, hipertensão, síndromes respiratórias (CHAN et al, 2020). As complicações causadas em pacientes com Covid-19, representa aproximadamente 29% de insuficiência aguda respiratória, 12% de lesões cardíacas agudas e 12% de infecções secundárias, portanto, metade desses pacientes necessitam de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (HUANG et al, 2020).

O diagnóstico laboratorial é feito por uma técnica *transcriptase-reversa Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), pelo sequenciamento parcial ou total do genoma. A pessoa que for diagnosticada com o Covid-19 deve permanecer em isolamento domiciliar pelo período de 14 dias desde do início dos sintomas, seguindo as orientações na Tabela 1 (Ministério da Saúde, 2020).

Tabela 1. Medidas de isolamento domiciliar e cuidados domésticos para todos pacientes com diagnóstico de Síndrome Gripal (Ministério da Saúde, 2020).

| CUIDADOS DOMÉSTICOS DO PACIENTE EM ISOLAMENTO DOMICILIAR POR 14 DIAS DESDE DO INÍCIO DOS SINTOMAS |
|--|
| <p>“ISOLAMENTO DO PACIENTE”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permanecer em quarto isolado e bem ventilado; • Caso não seja possível isolar o paciente em um quarto único, manter pelo menos 1 metro de distância do paciente. Dormir em cama separada (exceção: mães que estão amamentando devem continuar amamentando com o uso de máscara e medidas de higiene, como a lavagem constante de mãos); • Limitar a movimentação do paciente pela casa. Locais da casa com compartilhamento (como cozinha, banheiro etc.) devem estar bem ventilados; • Utilização de máscara cirúrgica todo o tempo. Caso o paciente não tolere ficar por muito tempo, realizar medidas de higiene respiratória com mais frequência; trocar máscara cirúrgica sempre que esta estiver úmida ou danificada; • Em idas ao banheiro ou outro ambiente obrigatório, o doente deve usar obrigatoriamente máscara; • Realizar higiene frequente das mãos, com água e sabão ou álcool em gel, especialmente antes de comer ou cozinhar e após ir ao banheiro; • Sem visitas ao doente; • O paciente só poderá sair de casa em casos de emergência. Caso necessário, sair com máscara e evitar multidões, preferindo transportes individuais ou a pé, sempre que possível. |

Fonte: WHO technical guidance - patient management - Coronavírus disease 2019.

3.2. Sistema imunológico humano

O sistema imunológico humano, é responsável pela defesa do organismo contra infecções, vírus, bactérias e ajuda na eliminação de células cancerígenas. A eficácia da resposta imune depende do equilíbrio ordenados de várias células diferentes envolvidas em cada etapa do processo (HAJDU, 2003).

A imunidade é dividida em duas partes, resposta inata, tem como proteção barreiras físicas, químicas, microbiológica e barreiras celulares (neutrófilos, macrófagos e monócitos), responsáveis por fornecer informações sobre a presença de uma infecção, acionando assim o mecanismo de defesa da imunidade adaptativa (PASARE e MEDZHITOV, 2004).

A imunidade adaptativa é ativada em contato com o agente infeccioso, são mediadas pelo linfócito T e B. No segundo, temos a produção de anticorpos, principal mecanismo de defesa para microrganismo e toxinas, já o linfócito T desempenha um papel fundamental na resposta imunitária contra patógenos (DELVES et al, 2000).

Os macrófagos é uma célula importante no sistema imune participa da imunidade inata e condiciona a adaptativa, sua função no sistema imune é defender o organismo de corpos estranhos (ELOMAA et al., 1998). Eles são ativados por duas vias, a vias clássica e a via alternativa (SOLINAS et al, 2009). Podem ser classificados em M1 e M2, o primeiro é responsável pela secreção de citocinas pró-inflamatórias e o segundo controla a resposta imunológica (GEISSMANN et al, 2010).

As células CD4 são de extrema importância para fornecer respostas adaptativas a patógenos estranhos no organismo. Tem um papel fundamental em doenças autoimune, asma e reações alérgicas, as células CD4 tem diferenciação na sua linhagem, como, células T auxiliares (Th1) e células auxiliares 2 (Th2) (ZHU et al, 2010; LUCKHEERAM et al, 2012). As células auxiliares Th1 é linha de defesa que libera as citocinas inflamatórias (IL-2, IFN- γ , TNF- α) e ajuda na ativação da CD8 e células *natural killer* (NK), as células Th2 secretam as citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13) (LUCKHEERAM et al, 2012).

O *interferon I* (IFN-1) tem controle na fase inicial das infecções virais do organismo, quando interage com uma célula que não foi infectada, sua função é proteger essa célula de agentes infeccioso e também colaborar com a resposta imune adaptativa. O IFN-1 atua contra as infecções virais mediante a ativação dos macrófagos e células *natural killer* que destroem as células infectadas (KEDZIERSKA e CROWE, 2001).

O Covid-19 atua inibindo a ação da IFN-1, inativando os sinalizadores do sistema imunológico inato (KINDLER e THIEL, 2016). Após exaustão do sistema imune de liberação de IFN-1 para combater o vírus, leva ao estímulo de neutrófilos ativados e macrófagos/monócitos inflamatórios, que resulta na síndrome do desconforto respiratório agudo (PROMPETCHARA et al, 2020). O sistema

imune trabalha com intuito de eliminar o vírus, mas devido a inativação da INF-1, há comprometimento da transformação das células de defesa do estado antiviral, logo sua atividade é ineficaz contra o vírus (SEIF et al, 2017).

3.3 Alimentos e sistema imunológico

Vitamina A

Vitamina A conhecida como retinol, pertencente ao grupo de vitaminas lipossolúveis é encontrada em alimentos de origem animal, a principal fonte dessa vitamina é fígado, leite e derivados, peixes e em tecidos vegetais como forma de carotenoides. Esse quando chega no organismo é transformado em vitamina A. A recomendação diária é 300 ug/dia entre 1 a 3 anos de idade, 400ug/dia entre 4 a 8 anos de idade, 600 ug/dia entre 9 e 13 anos de idade e de 900 e 700 ug/dia entre 14 e 18 anos de idade para meninos e meninas (WEST, 2002).

A vitamina A tem várias funções no organismo, importante para visão, expressão gênica, na reprodução e desenvolvimento embrionário e função imunológica. No sistema imunológico a vitamina A ajuda a resposta das células fagocitárias estimulando a fagocitose, por meio dessa estimulação ocorre a ativação da citotoxicidade das células e pode promover o aumento da expressão do receptor da interleucina (IL-2) (SOUZA e BOAS, 2002).

O retinol atua na liberação da IL-2 pelos monócitos do sangue periférico do ser humano, decorrência disso tem um aumento das células linfoides que expressam marcadores do linfócito T, o betacaroteno aumenta a percentagem de marcadores das células *natural killer* (NK). A deficiência de vitamina A está ligada a diminuição da atividade células NK e das células que produzem *Interferon*, essa deficiência está associada a baixa produção de anticorpos para combater os micro-organismos (SOUZA e BOAS, 2002).

Vitamina D

A vitamina D tem como ação, promover a homeostase do cálcio e saúde dos ossos no corpo humano, ela aumenta a absorção de cálcio do intestino delgado e incentiva a diferenciação osteoblastos e a reabsorção de cálcio nos ossos (HEWISON, 2010). De 10 a 20% da vitamina D, provenientes da dieta para função adequada do organismo humano, as principais fontes de vitamina D são (peixes, frutos

do mar, ovos, leites, queijos e cogumelos) os outros 80% são sintetizados endogenamente (HOLICK, 2008).

A vitamina D é metabolizada no fígado, onde ocorre hidroxilação do carbono 25 (CYP27B1), formando a 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D), por um processo que não é regulado, pois depende de combinações de fatores cutâneos. Após a etapa do fígado a 25 (OH) D é transportada para os rins onde é transformada em calcitriol, responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato no intestino (HOLICK, 2008).

A ação da vitamina D no sistema imunológico, colabora na diferenciação e na regulação dos linfócitos, macrófagos e células *natural killer* (NK), interfere na diminuição da produção de citocinas do Interferons. Assim, apresenta efeitos imunomodulares, que atuam diminuindo na formação da *interleucina-2* e necrose tumoral, inibe a expressão de *interleucina-6* e secreção de auto anticorpos pelos linfócitos B (LEMIRE et al, 1992; ROSA et al., 2015).

Vitamina E

A vitamina E é facilmente encontrada em alimentos de origem vegetal, legumes e verduras verde escuras, nas sementes oleaginosas, óleos vegetais, germes de trigo, e alimentos de origem animal, como, gema do ovo e fígado (SETIADIA, 2003).

A recomendação diária é de 15mg/dia, para conseguir alcançar a quantidade recomendada por dia, é necessário o consumo de alimentos ricos em ácidos graxos saturados, com essa ingestão aumentara a necessidade de vitamina E para prevenir a oxidação (HORWITT, 2001).

A deficiência de vitamina E, resulta em distúrbios de má absorção intestinal, que prejudica a produção de IL-2, que é uma citocina essencial para a função da célula T. Os neutrófilos e capacidades fagocíticas também são prejudicados com essa deficiência (BRUNETTO et al, 2007).

Vitamina B2

A vitamina B2 conhecida como riboflavina faz parte do grupo das vitaminas do complexo B, os benefícios dela no organismo humano é, ajudar as células sanguíneas se manter saudáveis, manter o metabolismo adequado e atuar como antioxidante. Essa vitamina é encontrada em leites, fígados de boi cozido, aveia em flocos, ovos, espinafre e amêndoas. (MIKKELSEN et al, 2016).

A riboflavina tem um papel fundamental no metabolismo oxidativo e propriedades anti-inflamatórias, a deficiência dessa vitamina no sistema imune prejudica a atividade dos macrófagos (SCHRAMM et al, 2014).

Vitamina B3

A vitamina B3 conhecida como niacina, é hidrossolúvel e faz parte das vitaminas do complexo B, auxilia na conversão de carboidrato para glicose e produção de ácidos graxos e colesterol, encontrados nos alimentos como carnes, frango, peixes, amendoim e vegetais verde-escuros (MACKAY et al, 2012). A suplementação da niacina ajuda na melhora de depressão, ansiedade (SMESNY et al, 2010) e tem ação anti-inflamatória no organismo humano (GRAFF et al, 2016).

A sua deficiência tem a diminuição da produção de citocinas anti-inflamatórias IL-2, IFN- γ , TNF- α) e aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-8, IFN- γ , e TNF- α) (FENG et al, 2016).

Zinco

O zinco é um mineral que se encontra distribuído no organismo humano, de 2 a 4 gramas distribuídos no corpo todo. As recomendações da ingestão diária do zinco é de 11mg/dia para homens e 8 mg/dia para mulheres. Na gestação, infância e puberdade esse mineral está aumentado (HAMBIDGE et al, 2008). As principais fontes do zinco são, carnes bovinas, peixes, aves, leite, queijos, frutos do mar, cereais de grãos integrais, gérmen de trigo, feijões, nozes, amêndoas, castanhas e semente de abóbora (DOMENE et al, 2008).

O zinco é essencial para crescimento, desenvolvimento e função imunológica, suas funções biológicas pode ser dividida em catalíticas, estruturais e reguladoras. Muitas enzimas utilizam o zinco como catalizador, entre elas são a RNA polimerase, fosfatase alcalina e álcool desidrogenase, este mineral é essencial também para certas proteínas envolvidas na expressão gênica. No músculo esquelético e nos ossos encontra-se 85% do zinco e apenas 0,01% circulam no plasma (SUSKIND, 2009).

A ligação do zinco com as células do sistema imune, inclui a atividade das células T auxiliaadoras, o desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos, produção da IL 2, proliferação do linfócito

T e apoptose de células mieloide e linfoide. A 5'NT (*ecto-5' nucleotidase*), presente na membrana linfócitos T e B, depende do zinco (MACDONALD, 2000 e FRAKER et al, 2000).

A deficiência deste mineral leva a diminuição das células de CD4 (Th) e o aumento de CD8 (T-supressores), reduz a atividade das células *natural killer*, e diminuição dos monócitos e neutrófilos (CHANDRA, 2002).

Ferro

O ferro participar de composição de várias proteínas, entre elas estão enzimas, mioglobina e hemoglobina, encontramos esse mineral em carne vermelhas, vísceras onde possuem maiores proporção de ferro heme. A recomendação de ferro diária pela RDA é de 11 mg/dia para lactentes entre 7 e 12 meses, 7 mg/dia entre 1 a 3 anos, 10 mg/dia entre 4 a 8 anos, 8 mg/dia entre 8 e 13 anos, sendo entre 14 e 18 anos de 11 mg/dia para meninos e 15 mg/dia para meninas. O leite humano tem em média de 0,5 mg/l, no período da lactação, tem uma diminuição do ferro no leite, chegando há 0,35 mg/l (National Academy Press, 2006).

A deficiência de ferro no sistema imune adaptativo tem redução dos números das células T que conseqüentemente reduz a produção de citocinas. No sistema imune inato a diminuição da capacidade fagocitária dos neutrófilos, devido a falhas da mieloperoxidase e atividade das células *natural killer (NK)* (NYAKERIGA et al, 2004, SAZAWAL et al, 2006).

O coronavírus trabalha inibindo as células sinalizadores, impedindo de combater o vírus. As vitaminas e minerais são essências, elas trabalham no fortalecimento do sistema imune; a vitamina A ajuda na resposta das células fagocitárias, o que leva ao aumento da expressão do receptor da IL-2. A vitamina D e ferro ajudam na diferenciação e na regulação dos linfócitos, macrófagos e células *natural killer (NK)*. A vitamina E colabora na produção de anticorpos que são mediadas pela célula T. A riboflavina e niacina atua com propriedades anti-inflamatórias e o zinco favorece na atividade das células T auxiliaadoras, no desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos e na produção da IL 2.

4. CONCLUSÃO

Foi analisado que a nutrição tem um papel importante no sistema imunológico, as vitaminas e minerais são essenciais para o fortalecimento da imunidade de um indivíduo. As vitaminas A, D e E auxilia na produção de *interleucina 1 e 2*. As Vitaminas B2, B3 e os minerais zinco e ferro, participam

na produção de anticorpos e proliferação das células T. Portanto, com base no que foi estudado, uma ingestão adequada dos nutrientes citados pode favorecer diretamente nas funções das células de defesa do organismo e melhorando a qualidade de vida dos indivíduos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUNETTO, M. A.; GOMES, M. O. S.; JEREMIAS, J. T.; OLIVEIRA, L. D.; CARCIOFI, A. C. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35, n. 2, p. s230-s232, 2007.

CHAN, J. F.; YUAN, S.; KOK, K. H.; TO, K. K.W.; CHU, H.; YANG, J.; XING, F.; LIU, J.; YIP, C. C.Y.; POON, R. W. S.; TSOI, W. H.; LO, S, K.F.; CHAN, K. H.; POON, V. K.M.; CHAN, W. M.; IP, J. D.; CAI, J. P.; CHENG, V. C. C.; CHEN, H.; HUI, C. K. M.; YUEN, K. Y. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster**. Publisher Online, v. 395, p. 514-523, 2020.

CHANDRA, R. K. Nutrition a the immune system from birth to old age. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56,n. 3, p. s73-s76, 2002.

DELVES, P. J.; ROITT, I. M. The imune system. First of two parts. **New England Journal of medicine**, v. 343, p. 3-49, 2000a.

DELVES, P. J.; ROITT, I. M. The imune system. Part 2. **New England Journal of medicine**, v. 343, p. 3-49, 2000b.

DOMENE, S. M. A.; PEREIRA, T. C.; ARRIVILLAGA, R. K. Estimativa da disponibilidade de zinco em refeições com preparações padronizadas da alimentação escolar do município de Campinas. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 2, p. 161-167, 2008.

ELOMAA, O.; SANKALA, M.; PIKKARAINEN, T.; BERGMANN, U.; TUUTTILA, A.; AHOKAS, A. R.; SARIOLAS, H.; TRYGGVASON, K. Structure of the human macrophage marco receptor and characterization of its bactéria-binding region. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 8, p. 45304538, 1998.

FENG, L.; LI, S. Q.; JIANG, W. D.; LIU, Y.; JIANG, J.; WU, P. ZHAO, J.; KUANG, S. Y.; TANG, L.; TANG, W. N.; ZHANG, Y. A.; ZHOU, X. Q. Deficiency of Dietary niacina impaired intestinal mucosal imune function via regulating intestinal NF-Kb, Nrf2 and MLCK signaling pathways in Young grass carp (ctenopharyngodon idella). **Fish & shellfish Immunology**, v. 49, p. 177-193, 2016.

FRAKER, P. J.; KING, L. E.; LAAKKO, T.; VOLLMER, T. L. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. **Journal of Nutrition**, v. 130, n. 5, p. 1399-1406, 2000.

GEISSMANN, F.; MANZ, M. G.; JUNG, S.; SEIWEKE, M. H.; MERAD, M.; LEY, K. Development of monocytes, macrophages and dendritic cells. **Science**, v. 327, n. 5966, p. 656-661, 2010.

GRAFF, E. C.; FANG, H.; WANDERS, D.; JUDD, R. L. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 65, n. 2, p. 102-113, 2016.

HAJDU, S. I. A note from history: The discovery of blood cells. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 33, n. 2, p. 237-238, 2003.

HAMBIDGE, K. M.; MILLER, L. V.; WESTCOTT, J. E.; KREBS, N. F. Dietary reference intakes for zinc may require adjustment for phytate intake based upon model predictions. **The Journal of Nutrition**, v 138, n. 12, p. 2363-2366, 2008.

HEWISON, M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. **Molecular a Cellular Endocrinology**, v. 321, n. 2, p. 103-111, 2010.

HOLICK, M. F. Vitamina D: a D-Lightful Health Perspective. **Nutrition Reviews**, v. 66, n. 2, p. 182-194, 2008.

HORWITT, M. K. Crítica da exigência de vitamina E. **Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 6, p. 1003-1005, 2001.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X.; CHENG, Z.; YU, T.; XIA, J.; WEI, Y.; WU, W.; XEI, X.; YIN, W.; LI, H.; LIU, M.; XIAO, Y.; GAO, H.; GOU, L.; XIE, J.; WANG, G.; JIANG, R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, B. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. Publisher Online, v. 395, p. 497-506, 2020.

Institute of Medicine (IOM). **Dietary reference intakes; the essential guide to nutrient requirements**. Washington (DC): National Academy Press; 2006.

KATONA, P.; KATONA-APTE, J. The Interaction between Nutrition and Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 10, p. 1582-1588, 2008.

KEDZIERSKA, K.; CROWE, S. M. Cytokines and HIV-1: interactions and clinical implications. *Antivir Chem Chemother*. **International Medical**, v. 12, p. 133-50, 2001.

KIM, S. W.; MATEO, R. D.; YIN, Y. L.; WU, G. Functional amino acids and fatty acids for enhancing production performance of sows and piglets. **Asian - Australasian Journal of Animal Sciences**, Seoul, v. 20, n. 2, p. 295-306, 2007.

KINDLER, E.; THIEL, V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. **Cell Host & Microbe** 19, p. 139-141, 2016.

KUBA, K.; IMAI, Y.; NAKANISSEHI, T. O.; PENNINGER, J. M. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. **Pharmacol Ther**, v. 128, n. 1, p. 119-128, 2010.

LEMIRE, J. M.; INCE, A.; TAKASHIMA, M. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates expression of experimental murine lupus of MRL/1 Mice. **Autoimmunity**, v. 12, n. 2, p. 143-148, 1992.

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; WANG, X.; ZHOU, L.; TONG, Y.; REN, R.; LEUNG, K. S. M.; LAU, E. H. Y.; WONG, J. Y.; XING, X.; XIANG, N.; WU, Y.; LI, C.; CHEN, Q.; LI, D.; LIU, T.; ZHAO, J.; LIU, M.; TU, W.; CHEN, C.; JIN, L.; YANG, R.; WANG, Q.; ZHOU, S.; WANG, R.; LIU, H.; LUO, Y.; LIU, Y.; SHAO, G.; LI, H.; TAO, Z.; YANG, Y.; DENG, Z.; LIU, B.; MA, Z.; ZHANG, Y.; SHI, G.; LAM, T. T. Y.; WU, J. T.; GAO, G. F.; COWLING, B. J.; YANG, B.; LEUNG, G. M.; FENG, Z.

Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **New England Journal of medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020.

LI, W.; SHI, Z.; YU, M.; REN, W.; SMITH, C.; EPSTEIN, J. H.; WANG, H.; CRAMERI, G.; HU, Z.; ZHANG, H.; ZHANG, J.; MCEACHERN, J.; FIELD, H.; DASZAK, P.; EATON, B. T.; ZHANG, S.; WANG, L. F. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. **Science**, v. 310, n. 5748, p. 676-679, 2005.

LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; NIU, P.; YANG, B.; WU, H.; WANG, W.; SONG, H.; HUANG, B.; ZHU, N.; BI, Y.; MA, X.; ZHAN, F.; WANG, L.; HU, T.; ZHOU, H.; HU, Z.; ZHOU, W.; ZHAO, L.; CHEN, J.; MENG, J.; WANG, J.; LIN, Y.; YUAN, J.; XIU, Z.; MA, J.; LUI, W. J.; WANG, D.; XU, W.; HOLMES, E. C.; GAO, G. F.; WU, G.; CHEN, W.; SHI, W.; TAN, W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.

LUCKHEERAM, R. V.; ZHOU, R.; VERMA, A. D.; XIA, B. CD4⁺T cells: differentiation and functions. **Clinical and Developmental Immunology**, p. 1-12, 2012.

MACDONALD, R. S. The role of zinc in growth and cell proliferation. **Journal of Nutrition**, v. 130, n. 5, p. 1500-1508, 2000.

MACKAY, A.; HATHCOCK, J.; GUARNERI, E. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. **Nutrition reviews**, v. 70, n. 6, p. 357-366, 2012.

MANUAL DE ORIENTAÇÃO AO FARMACÊUTICO: COVID-19. Conselho de Farmácia do Estado de São Paulo 2020.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, JR. C. Innate immunity. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 5, p. 338-344, 2000.

MIKKELSEN, K.; STOJANOVSKA, L.; APOSTOLOPOULOS, V. The Effects of Vitamin B in Depression. **Current Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 38, p. 4317-4337, 2016.

Ministério da Saúde. **Protocolo de Manejo Clínico de Corona vírus (COVID-19)** na Atenção Primária a Saúde. 2020.

Ministério da Saúde. **Protocolo de tratamento do novo Corona vírus (2019-nCoV)**, 2020.

NYAKERIGA, A. M.; BLOMBERG, M. T.; DORFMAN, J. R.; ALEXANDER, N. D.; BÄCK, R.; KORTOK, M.; CHEMTAI, A. K.; MARSH, K.; WILLIAMS, T. N. Iron deficiency and malaria among children living on the coast of Kenya. **Journal of Infectious Diseases**, v. 190, n. 3, p. 439-447, 2004.

PASARE, C.; MEDZHITOV, R. Toll-like receptors and acquired immunity. **Seminars in Immunology**, v. 16, n. 1, p. 23-26, 2004.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 38, p. 1-9, 2020.

ROSA, V.; GALGANI, M.; SANTOPAULO, M.; COLAMATTEO, A.; LACCETTI, R.; MATARESE, G. Nutritional control of immunity: Balancing the metabolic requirements with an appropriate immune function. **Seminars in Immunology**, v.27, n.5, p.300-309, 2015.

SAZAWAL, S.; BLACK, R.; RAMSAN, M.; CHWAYA, H. M.; STOLTZFUS, R. J.; DUTTA, A.; DHINGRA, U.; KABOLE, I.; DEB, S.; OTHMAN, M. K.; KABOLE, F. M. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 367, p. 133-143, 2006.

SCHRAMM, M.; WIEGMANN, K.; SCHRAMM, S.; GLUSCHKO, A.; HERB, M.; UTERMOHLEN, O.; KRONKE, M. Riboflavin (vitamin B2) deficiency impairs NADPH oxidase 2 (Nox2) priming and defense against listeria monocytogenes. **European Journal of Immunology**, v. 44, n. 3, p. 728-741, 2014.

SEIF, F.; KHOSHMIRSAFA, M.; AAZAMI, H.; MOHSENZADEGAN, M.; SEDIGHI, G.; BAHAR, M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. **Cell Communication and Signaling**, v. 15, n. 23, p. 1-13, 2017.

SETIADIA, D. H. Vitamin E models. Shortened side chain models of a, b, g and d tocopherol and tocotrienol: a density functional study. **Journal of Molecular Structure**, v. 637, p. 11–26, 2003.

SHI, Z. L.; GUO, D.; ROTTIER, P. J. M. Coronavirus: epidemiology, genome replication and the interactions with their hosts. **Virologica Sinica**, v. 31, n. 1, p. 1-2, 2016.

SMESNY, S.; BAUR, K.; RUDOLPH, N.; NENADIC, I.; SAUER, H. Alterations of niacina skin sensitivity in recurrent unipolar depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 124, n. 3, p. 335-340, 2010.

SOLINAS, G.; GERMANO, G.; MANTOVANI, A.; ALLAVENA, P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the câncer-related inflammayion. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 68, n. 5, p. 1065-1073, 2009.

SOUZA, W. A.; BOAS, O. M. G. C. V. A deficiência de vitamina A no Brasil: um panorama. **Revista Panamericana de Salud Pública** v. 12, n. 3, p. 173-179, 2002.

SUSKIND, D. L. Nutritional deficiencies during normal growth. **Pediatric Clinics of North America**, v. 56, edição. 5, p. 1035-1053, 2009.

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 Corononavirus infected pneumonia in Wuhan, China. **American Medical Association**. All rights reserved, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WANG, N.; LI, S. Y.; YANG, X. L.; HUANG, H. M.; ZHANG, Y. J.; GUO, H.; LUO, C. M.; MILLER, M.; ZHU, G.; CHMURA, A. A.; HAGAN, E.; ZHOU, J. H.; ZHANG, Y. Z.; WANG, L. F.; DASZAK, P.; SHI, Z. L. Serological evidence of bat SARS-related coronavirus infection in humans, China. **Virologica Sinica**, v. 33, n. 1, p. 104-107, 2018.

WEI, J.; WEI, W.; XIAOFANG, Z.; JUNJIE, Z.; XINGGUANG, L. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCov. **Jounal Of Medical Virology**, v.92, p. 433-440, 2020.

WEST, K. P. Jr. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. **The Journal of nutrition**, v. 132, n. 9, p. 2857-2866, 2002.

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.; LOU, Y.; GOU, H.; JIANG, R. D.; LUI, M. Q.; CHEN, Y.; SHEN, X. R.; WANG, X.; ZHENG, X. S.; ZHAO, K.; CHEN, Q. J.; DENG, F.; LUI, L. L.; YAN, B.; ZHAN, F. X.; WANG, Y. Y.; XIAO, G. F.; SHI, Z. L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZHU, J.; YAMANE, H.; PAUL, W. E. differentiation of effector CD4 cell populations. **Annual Review of Immunology**, v. 28, p. 445-489, 2010.