

## COVID-19 e NUTRIÇÃO

Maria Júlia Lima Eugenio Dias<sup>1</sup> Marina Cavalcante Chini<sup>1</sup> Tiago Fernandes Cardoso<sup>1</sup> Silvana Regina Perez Orrico<sup>1,2</sup> Bruna Letícia Buzati Pereira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina – UNILAGO, São José do Rio Preto, São Paulo, BraSIL. <sup>2</sup>Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, São Paulo, Brasil

[autor correspondente.BLBP: [brunabuzati@hotmail.com](mailto:brunabuzati@hotmail.com)]

### RESUMO

Diversos fatores estão associados a riscos significativos para a infecção pelo COVID-19 e podemos destacar o estado nutricional do indivíduo e as doenças não transmissíveis preexistentes como diabetes mellitus, doenças pulmonares crônicas, doenças cardiovasculares e a obesidade. Caracterizadas por inflamação sistêmica, as infecções graves pelo COVID-19 têm sido abordadas com terapias anti-inflamatórias e antioxidantes que estão atualmente sob investigação destinadas a atenuar a tempestade de citocinas e o estresse oxidativo. O estado nutricional, a alimentação e o estilo de vida são considerados relevantes já que podem afetar diretamente a evolução e o bom prognóstico dos pacientes diante do papel da nutrição no apoio ao sistema imunológico, mecanismo já bem estabelecido na literatura. Estudos mostram que vitaminas, oligoelementos, nutracêuticos e produtos naturais desempenham papéis importantes e complementares no apoio ao sistema imunológico. A ingestão adequada e o status desses elementos levam a um aumento da resistência a infecções e, como consequência, a uma redução da carga da doença melhorando a sobrevida. Diante do impacto socioeconômico e das taxas de infecção e mortalidade no mundo, a alimentação e suplementação de nutrientes, nutracêuticos e produtos naturais tem sido estudadas como terapia adjuvantes no COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19, nutrição, nutrientes, nutracêuticos, produtos naturais, inflamação, estresse oxidativo.

### ABSTRACT

Several factors are associated with significant risks for COVID-19 infection, of which we can highlight the individual's nutritional status and the preexisting non-communicable diseases such as diabetes mellitus, chronic lung diseases, cardiovascular diseases and obesity. Severe infections by COVID-19 are characterized by a systemic inflammation. They have been addressed with anti-inflammatory and antioxidant therapies that are currently under investigation to alleviate the cytokine storm and oxidative stress. Nutritional status, diet and the lifestyle are considered relevant because they can directly affect the evolution and the good prognosis of the patients in view of the role of nutrition in supporting the immune system, a mechanism that is well established in the literature. Studies show that vitamins, trace elements, nutraceuticals and natural products play

important and complementary roles in supporting the immune system. Adequate intake and the status of these elements lead to increased resistance to infections and, as a consequence, to a reduction in the disease burden, improving survival. In view of the socioeconomic impact and the rates of infection and mortality in the world, nutrition and supplementation of the nutrients, nutraceuticals and the natural products has been studied as adjuvant therapy in COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, nutrition, nutrients, nutraceuticals, natural products, inflammation, oxidative stress.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. SARS-CoV-2 e nutrição

A infecção pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, atingiu proporções alarmantes com milhões de casos registrados e de vidas ceifadas ao redor do mundo pelas complicações relacionadas à COVID-19. Há um amplo mosaico de manifestações da infecção viral, com os indivíduos apresentando-se assintomáticos, com sintomas leves ou severamente comprometidos pela gravidade da inflamação. Na forma grave, um intenso processo inflamatório é induzido desencadeado por uma resposta imunológica exagerada, denominada “storm” (tempestade) de citocinas, e que leva a danos a vários órgãos<sup>1</sup>.

A associação entre SARS-CoV-2 e o estresse oxidativo como um dos fatores de amplificação do processo inflamatório associado a essa virose parece inequívoco. Infecções virais respiratórias associadas a diferentes processos, dentre eles a produção de citocinas e a inflamação, podem ter como um dos mecanismos desencadeadores o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e o potencial redox, caracterizando um estado de estresse oxidativo crucial para a replicação viral e as manifestações da doença. Assim, compostos com propriedades antioxidantes podem ser considerados na tentativa de reduzir a “tempestade” de citocinas associadas à infecção pelo referido vírus<sup>1</sup>.

O envelhecimento é citado, juntamente com doenças crônicas como a obesidade, hipertensão, diabetes, doenças cardíacas, doenças pulmonares e câncer como um fator de risco para a gravidade da COVID-19, sendo

constatado a maior morbidade e mortalidade em indivíduos maiores de 60 anos. No envelhecimento, o acúmulo de estresse oxidativo com redução do potencial antioxidante é um processo reconhecido que resulta em um estado pró-inflamatório. Idosos são acometidos ainda por um processo conhecido como imunossenescência, sendo que a má nutrição pode potencializar ainda mais esse estado e predispor às infecções<sup>2</sup>. Conexões entre dieta, nutrientes e imunidade já foram estabelecidas e a deficiência nutricional clínica é reconhecida como colaborador para doenças e redução da imunidade.

### 1.2. Estado nutricional

Uma estratégia eficaz para reduzir o risco de doenças é controlar a atividade de mediadores inflamatórios por meio de fatores de risco modificáveis como a dieta, o exercício e escolhas saudáveis de estilo de vida. O estado nutricional dos indivíduos tem sido apontado como um fator de risco ou mesmo como fator de virulência em infecções. Já foi demonstrado, por exemplo, que a deficiência de selênio ou de vitamina E, ou o excesso de ferro, pode mudar o DNA de vírus como coxsackie ou influenza, ocasionando assim o aumento da virulência. Resultados de estudos expõem que a mutação viral, responsável por maior virulência, poderia ser deflagrada pela deficiência de um antioxidante ou pela ingestão de dieta rica em pró-oxidantes, a qual levaria à produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e/ou espécies reativas de nitrogênio (RNS). A seleção de espécies mais virulentas devido ao estresse oxidativo ocorreria pelo prejuízo que a deficiência nutricional pode impor ao sistema imune como, por exemplo,

diminuição das funções das células T, prejuízo na quimiotaxia de neutrófilos e produção reduzida de anticorpos. Outra hipótese seria que a mudança de um ambiente intracelular para um estado oxidativo permitiria a replicação viral mais rápida, com seleção de algumas espécies, ou poderia levar a um dano ao DNA viral, acelerando a média de mutação<sup>3</sup>.

Além de aumentar a predisposição e agravar as manifestações clínicas, um adicional efeito da má nutrição sobre as infecções virais é o prolongamento do tempo de infecção e tempo de internação hospitalar, quando necessária. A infecção demanda um gasto energético e requer do organismo maiores reservas de nutrientes. Para pacientes com infecções leves e/ou que estejam bem nutridos, esses requisitos são supridos naturalmente. Entretanto, para pacientes com má nutrição ou infecções mais graves, que apresentam febre ou que necessitam de ventilação mecânica, o gasto energético assim como a necessidade de proteína para efetiva sustentação do sistema imune pode demandar a necessidade de suporte nutricional<sup>3</sup>.

Dessa forma, o estado nutricional do paciente com COVID-19 deveria sempre ser avaliado, especialmente em indivíduos acima de 60 anos ou que apresentam comorbidades, podendo ser instituídas medidas de intervenção nutricional, particularmente para pacientes em unidades de terapia intensiva (UTIs), e ser considerada a prescrição de terapias antioxidantes para pacientes graves. A manutenção de um bom estado nutricional assim como a correção da má nutrição tem o potencial de reduzir complicações e resultados negativos da infecção por SARS-CoV-2, principalmente para pacientes em UTIs<sup>2</sup>.

Estudos ressaltam que mesmo pacientes com COVID-19 que não correm risco de desnutrição devem manter uma ingestão adequada de proteínas (1,5g/d) e calorias (25-30 kcal/d) e a suplementação oral com proteínas de soro de leite (*whey protein*) (20g/d) e soluções intravenosas de multivitamínicos, multimineral e oligoelementos (meta: ingestão dietética recomendada [RDA: *Recommended Dietary Allowance*] na admissão) podem ser consideradas<sup>2</sup>.

### 1.3. Nutrientes

As vitaminas, incluindo as vitaminas A, B6, B12, C, D, E e folato; e os oligoelementos, incluindo zinco, ferro, selênio, magnésio e cobre, desempenham papéis importantes e complementares no apoio ao sistema imunológico inato e adaptativo<sup>1</sup>. Eles apoiam o desenvolvimento e a manutenção de barreiras físicas; a produção e a atividade de proteínas antimicrobianas; o crescimento, a diferenciação e a motilidade de células inatas; as atividades fagocíticas e de apoptose (por exemplo, explosão oxidativa) de neutrófilos e macrófagos; e a promoção e recuperação da inflamação (por exemplo, produção de citocinas e atividade antioxidante). Também apoiam a imunidade adaptativa, via diferenciação, proliferação e homing de linfócitos; produção de citocinas; produção de anticorpos e a geração de células de memória<sup>1</sup>. Logo, as deficiências de micronutrientes afetam negativamente a função imune e podem diminuir a resistência às infecções levando às manifestações clínicas de deficiência relacionadas ao sistema imunológico<sup>4</sup>.

Os ácidos graxos ômega-3, o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), também são moléculas que atuam na resolução da inflamação e podem ser muito importantes no contexto de COVID-19. Fórmulas nutricionais contendo antioxidantes e ricas em EPA e DHA têm sido utilizadas em ensaios clínicos em humanos e relatam uma melhora significativa na oxigenação sanguínea e reduções significativas na necessidade de ventilação, falências de órgãos, tempo de permanência na UTI e mortalidade aos 28 dias<sup>4</sup>.

A ingestão recomendada de todos esses nutrientes seria alcançada por meio do consumo de uma dieta equilibrada e diversificada, porém o suporte nutricional adequado para o sistema imunológico pode exigir uma ingestão acima da RDA para alguns micronutrientes.

#### 1.3.1. Vitaminas B

As vitaminas B são vitaminas hidrossolúveis que funcionam como parte de coenzimas e cada

vitamina B tem uma função essencial. A vitamina B2 (riboflavina) desempenha um papel no metabolismo energético de todas as células. Estudos relataram que a vitamina B2 e a luz UV reduziram efetivamente o infecções de MERS-CoV em produtos de plasma humano<sup>5</sup>. A vitamina B3 inibiu significativamente a infiltração de neutrófilos nos pulmões com um forte efeito anti-inflamatório durante a lesão pulmonar induzida por ventilador. A vitamina B6 também é necessária no metabolismo das proteínas e participa de mais de 100 reações nos tecidos do corpo desempenhando papel importante na função imunológica<sup>6</sup>. Portanto, as vitaminas B podem ser abordadas como uma opção básica para o tratamento de COVID - 19, mas estudos sobre os seus efeitos diretos ainda são necessários<sup>7</sup>.

### 1.1.2. Vitamina C

A vitamina C foi incluída como um possível auxiliar no tratamento da COVID-19 devido aos seus numerosos efeitos no sistema imune. Estudos mostram que a ingestão regular de 1g/dia de vitamina C não previne infecções respiratórias do trato superior, mas é capaz de reduzi-las ou aliviá-las<sup>8</sup>. O estudo mostrou que a vitamina C aumentou a resistência de culturas de órgãos traqueais em embriões de pintos a infecções por coronavírus aviário. Ela também funcionou como um agente anti-histamínico fraco para aliviar sintomas gripais como espirros, coriza e seios nasais inchados<sup>9</sup>. Estudos<sup>10</sup> mostraram que a suplementação diária de vitamina C para pacientes com COVID-19 que estavam em UTI promoveu uma diminuição em 8% da permanência na unidade além de reduzir o tempo de ventilação mecânica. Pacientes em estado crítico têm uma diminuição nas concentrações de vitamina C, por isso, para esses pacientes são necessárias doses maiores (1-4 g/dia)<sup>10</sup>.

### 1.3.3. Vitamina D

Estudos têm apontado a vitamina D como método alternativo para reduzir o risco e a gravidade da COVID-19 diminuindo o risco de morte. A vitamina D pode ter propriedades

antivirais e desempenhar um papel na proteção contra infecções, incluindo doenças respiratórias. A deficiência dessa vitamina está associada a infecções virais do trato respiratório e lesão pulmonar aguda<sup>11</sup>.

A vitamina D atua por meio do aumento da imunidade inata induzindo catequinas e defensinas, que podem diminuir as taxas de replicação viral, e pelo aumento da concentração de citocinas anti-inflamatórias. O sistema imunológico inato gera citocinas pró-inflamatórias e citocinas anti-inflamatórias em resposta às infecções virais e bacterianas, como observado em pacientes com COVID-19. A administração de vitamina D pode reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumentar a expressão de citocinas anti-inflamatórias por macrófagos<sup>12</sup>.

Estudos apontam o papel efetivo da vitamina D na redução do risco de infecção por COVID-19, sendo que alguns deles se apoiam no fato do surto ter ocorrido no inverno de alguns países, época em que as concentrações de vitamina D são mais baixas<sup>12</sup>. Isto pelo fato de que existem duas maneiras de se obter a vitamina D: por meio da luz solar ou por meio da dieta ou suplementação. Na pele, o precursor da vitamina D 7-desidrocolesterol é ativado na incidência dos raios UVB onde se converte para vitamina D3.

Pacientes com imunodeficiência variável comum e bronquiectasias, bem como idosos que são detectados com deficiência leve à grave de vitamina D, constituem grupos de alto risco para contrair doenças graves como a COVID-19. Além disso, a vitamina D tem um papel importante no Diabetes mellitus, com aumento da resistência à insulina associado ao baixo status da vitamina. No Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), estima-se uma ação da vitamina D nos mecanismos de resistência insulínica com melhora da secreção e ação desse hormônio e redução dos níveis de TNF-alfa e  $\beta$ , PCR e IL-6<sup>13</sup>. Importantes metanálises demonstraram que o aumento das concentrações de vitamina D no sangue podem reduzir o risco de DM2 e melhorar a glicemia em jejum em pacientes portadores de diabetes.

A deficiência da Vitamina D também é comum em pacientes obesos. Estudos recentes mostraram que o aumento do tecido adiposo branco está relacionado a um “sequestro” da 25 (OH)D sérica, com diluição volumétrica, menor síntese cutânea e menor absorção intestinal de vitamina D. Enquanto isso, a perda de peso e a redução de gordura corporal estariam associadas a uma maior liberação de 25(OH)D para a corrente sanguínea bem como à menor taxa de eliminação via renal e intestinal. Outra teoria é que indivíduos acima do peso têm menor mobilidade, são mais sedentários, com menor exposição às atividades externas e ao exercício físico, fatores associados à alterações no metabolismo da 25(OH)D<sup>11</sup>.

Visto que a melhora nas concentrações de 25 (OH) D abre possibilidades para retardar a progressão ou melhorar a taxa de sobrevivência de pacientes com COVID-19, vários estudos sugerem alcançar e manter concentrações adequadas de vitamina D por meio da suplementação<sup>11</sup>. Ademais, estudo<sup>12</sup> relata que aumentar rapidamente as concentrações de 25 (OH) D é intervenção útil no tratamento da COVID-19, e pode prevenir sintomas mais graves e/ou reduzir a presença do vírus no trato respiratório superior tornando a infecção menos agressiva.

### 1.3.4. Vitamina E

A vitamina E é um grupo de antioxidantes lipossolúveis que inclui moléculas como tocoferóis e tocotrienóis sendo o  $\alpha$ -tocoferol a forma reconhecida que atende às necessidades humanas. Estudos em animais e em humanos indicam que a deficiência de vitamina E prejudica as funções imunes humoral e mediada por células<sup>2</sup>. A vitamina E pode exercer efeitos imuno-estimulantes reduzindo o estresse oxidativo por meio da eliminação de espécies reativas de oxigênio e pode induzir efeitos anti-inflamatórios. Ela também está associada à proteção dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) nas membranas celulares da oxidação, na regulação da produção de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio e na modulação da transdução de sinal. Da mesma forma, a vitamina E está presente em altas concentrações

nas células imunes, o que as protege de danos oxidativos devido à sua alta atividade metabólica e ao conteúdo de PUFA. No entanto, existem poucas evidências até o momento sobre a utilidade da vitamina E como agente profilático ou terapêutico contra o COVID-19<sup>2</sup>.

### 1.3.5. Zinco

O zinco é um metal essencial envolvido em vários processos biológicos devido à sua função como cofator, molécula de sinalização e elemento estrutural. Ele está envolvido na regulação do metabolismo de carboidratos e de lipídios. O zinco pode modular a imunidade antiviral e antibacteriana e regula a resposta inflamatória por meio da regulação da proliferação, diferenciação, maturação e funcionamento de leucócitos e linfócitos<sup>14</sup>. Estudos mostram que o status populacional de zinco está associado à prevalência de infecções do trato respiratório em crianças e adultos<sup>14</sup>. Devido ao papel que o zinco pode desempenhar em relação à imunidade e ao comprometimento do status do zinco no envelhecimento, doenças metabólicas, incluindo diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares<sup>15</sup>, especula-se que os compostos de zinco possam ser utilizados como adjuvantes terapia no tratamento com COVID-19<sup>15</sup> para aumentar a resistência antiviral<sup>16</sup>. Experiências *in vitro* demonstram que o zinco ( $Zn^{2+}$ ) possui atividade antiviral por meio da inibição da RNA polimerase SARS-CoV<sup>14</sup>. É importante notar que o zinco foi sugerido anteriormente como potencial agente de suporte imunológico e prevenção da influenza H1N1 ('gripe suína')<sup>17</sup>.

Sob a condição da deficiência de zinco, os organismos são mais suscetíveis à bactérias produtoras de toxinas ou patógenos enterovirais que ativam ciclasas de guanilato e adenilato, estimulando a secreção de cloreto, causando diarreia e diminuindo a absorção de nutrientes, exacerbando um status mineral já comprometido. Além disso, a deficiência de zinco pode prejudicar a absorção de água e eletrólitos, atrasando o término de episódios de doença gastrointestinal normalmente auto-limitantes<sup>18</sup>.

Dados diretos sobre os efeitos do zinco anti-COVID-19 estão ausentes até o momento. São necessários estudos clínicos e experimentais adicionais para elucidar o potencial papel da deficiência de zinco na suscetibilidade ao COVID-19, bem como os efeitos da suplementação de zinco e os mecanismos subjacentes.

### 1.3.6. Cobre

O cobre, elemento traço essencial, tem importante papel na função imune. O cobre está envolvido nas funções das células de defesa, tanto na imunidade inata quanto na imunidade adaptativa, e sua deficiência, por tanto, está associada à suscetibilidade aumentada às infecções<sup>19</sup>.

A suplementação de cobre pode restaurar a secreção e a atividade da IL-2, citocina crucial para a proliferação de célula *T-Helper* e citotoxicidade de células *Natural Killer*. Além disso, pela habilidade em modular a atividade do neutrófilo, da resposta blastogênica a mitógenos das células *T-Helper* e do equilíbrio entre células Th1 e Th2, o cobre pode normalizar funções imunológicas prejudicadas<sup>19</sup>.

Esse elemento é efetivo em eliminar diversas infecções por vírus como bronquite ou poliovírus, sejam eles com ou sem envelope, com RNA ou DNA, este último em unicidade ou duplo<sup>19</sup>. A exposição do coronavírus humano ao cobre resultou em destruição do genoma viral bem como afetou a morfologia do vírus com desintegração do envelope e dispersão dos *spikes* da superfície de maneira irreversível. O cobre também bloqueou a protease-2 semelhante à papaína, uma proteína requerida para a replicação do vírus SARS-CoV-1. Além disso, foi constatado que o vírus SARS-CoV-2 é muito sensível à superfície de cobre<sup>19</sup>.

A deficiência de cobre é rara e geralmente ocorre em indivíduos com doenças severas recebendo exclusivamente alimentação parenteral que não inclua o elemento. Em outras situações, a deficiência está mais relacionada ao desequilíbrio do cobre em

relação aos outros minerais, o que ocorre frequentemente no envelhecimento devido à má nutrição, má absorção ou ao excesso de zinco (competitividade de absorção no jejuno)<sup>19</sup>. Entretanto, em condições específicas de má absorção intestinal (doença celíaca, síndrome do intestino irritável ou nutrição parenteral de longo prazo) ou doença genética, a deficiência de cobre pode ser severa e levar a disfunções na resposta imune, na atividade antioxidante e no metabolismo ósseo<sup>19</sup>.

### 1.3.7. Selênio

O selênio é um elemento traço que tem efeitos antioxidantes e propriedades anti-inflamatórias. Concentrações reduzidas de selênio têm sido associadas ao aumento do risco de mortalidade, pobre função imunológica e declínio cognitivo. Por outro lado, a suplementação de selênio foi associada a melhora da função imune; aumento da atividade da enzima glutatona peroxidase e, portanto, da atividade antioxidante; proliferação de células T; redução da hipersensibilidade tardia; e efeitos antivirais na forma de selenito de sódio<sup>20</sup>. Ainda, segundo a pesquisa<sup>20</sup>, o selênio teria a propriedade de reduzir a ocorrência de trombose. Os autores sugerem que o uso de selenito de sódio na terapia anticoagulante poderia reduzir a chance de formação de coágulos, considerada uma causa significativa de morte para pacientes com COVID-19.

Quanto às propriedades antivirais, foi demonstrado que a deficiência de selênio pode levar ao aumento da virulência de RNA vírus, dentre esses o Coxsackievirus B3 e o Influenza A. A patogenicidade viral na deficiência de selênio pode estar associada ao estresse oxidativo, à replicação viral aumentada e a maior patogenicidade. Por outro lado, tem sido demonstrado o efeito da suplementação de selênio sobre infecções virais como HIV-1, câncer de fígado relacionado ao vírus da hepatite B e febre hemorrágica epidêmica, com significativos benefícios clínicos, dentre eles a redução da taxa de mortalidade. O papel do selênio nas infecções virais ocorre principalmente devido aos seus potenciais efeitos imunomoduladores. Um estudo

realizado na China na Província de Hubei (primeiro epicentro da pandemia pelo SARS-CoV-2) demonstrou associação positiva entre a concentração de selênio capilar e a média de casos de COVID-19 considerados curados, assim como uma correlação negativa para concentração do mineral e média de óbitos, dados consistentes com o efeito antiviral<sup>7</sup>.

#### 1.4. Probióticos e prebióticos

A COVID-19 interage com a microbiota intestinal em cerca de 5 a 10% dos pacientes que apresentam o RNA do vírus em suas amostras de fezes e nos swabs fecais. Tais pacientes apresentam quadro diarreico e sintomas gastrointestinais. O vírus SARS-CoV-2 liga-se aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) os quais são expressos no endotélio das células vasculares, epitélio pulmonar e intestinal e que sofrem uma ampliação após a entrada do vírus, fato que está relacionado ao desenvolvimento da síndrome respiratória aguda<sup>21</sup>.

A interação cruzada entre os pulmões e o intestino é nomeada como "eixo intestino-pulmão" devido à presença dos ECA2. Tal mecanismo é bidirecional. Assim, endotoxinas e metabólitos microbianos podem afetar os pulmões por meio da via hematogênica, enquanto a inflamação no parênquima pulmonar pode alterar a microbiota intestinal<sup>21</sup>. É sabido que os ECAs regulam o transporte de aminoácidos e reduzem as concentrações de triptofano inibindo a ativação da mTOR no intestino delgado. Como consequência da ativação equivocada dos mTOR, ocorre uma expressão alterada dos peptídeos antimicrobianos nas células de Paneth no intestino delgado, alterando a microbiota intestinal<sup>21</sup>.

Ademais, os microrganismos podem ser fonte de padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs) ou associados a patógenos (PAMPs). Ambos são reconhecidos pelas células por meio dos receptores de reconhecimento padrões (PRRs), como os receptores toll-like (TLRs) e os receptores de ligação a nucleotídeos (NOD). Os probióticos têm demonstrado bons resultados na melhoria

das condições inflamatórias e na regulação da imunidade inata por meio dos receptores toll-like e da via de sinalização correspondente<sup>22</sup>.

Os prebióticos como frutooligosacarídeos (FOS) e galactosacarídeos (GOS) aumentam as concentrações de butirato reduzindo assim a inflamação. Sabe-se ainda que a ação microbiana da fibra alimentar aumenta os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) no sangue protegendo contra a inflamação nos pulmões<sup>22</sup>.

Tem-se demonstrado que alguns componentes alimentares possuem efeitos diferentes na microbiota intestinal. O consumo de proteína do soro de leite e da ervilha aumentam as bactérias intestinais comensais *bifidobacterium* e *lactobacillus*. Os probióticos de iogurtes parecem reduzir significativamente os enteropatógenos como a *E. coli* e a *Helicobacter pylori*. Além disso, a proteína do soro do leite está associada a uma diminuição das bactérias patogênicas *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringes*. Por outro lado, uma dieta com baixa gordura aumenta a *bifidobacterium* enquanto uma dieta rica em gordura saturada aumenta a proporção de *Faecalibacterium prausnitzii*<sup>22</sup>. Ademais, foi demonstrado<sup>22</sup> que compostos prebióticos como a inulina, a polidextrose e a fibra de milho aumentam a imunidade, a variedade da microbiota intestinal e auxiliam na digestão principalmente em idosos que são mais propensos à disbiose intestinal.

O reequilíbrio da microbiota intestinal pode reduzir enterites e quadros de pneumonia. Dessa maneira, surge a hipótese acerca do uso de probióticos, como o *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis* e metabólitos, como o ácido propiônico, que pode contribuir para a melhora da imunidade inata e adaptativa. Isso porque tais substâncias possuem efeitos anti-inflamatórios e podem prevenir novas infecções bacterianas em pacientes com COVID-19<sup>22</sup>.

Portanto, como a microbiota é maleável e modulada pelo padrão alimentar, é imprescindível que estratégias personalizadas de alimentação sejam implementadas como um complemento às terapias de rotina atuais. Isso

pode ser feito por meio da recomendação de alimentação eficaz incluindo prebióticos e probióticos especializados, como FOS, GOS e várias cepas de lactobacilos. Essa abordagem pode melhorar e acelerar a recuperação de pacientes infectados pelo vírus SARS-Cov-2. Propõe-se ainda o uso profilático de suplementos especializados para os profissionais que estão na linha de frente no combate a esta doença<sup>22</sup>.

### 1.5. Nutracêuticos e Produtos Naturais

Atualmente, tem-se propagado o uso de substâncias caracterizadas como “estimuladores da imunidade”. Todavia, é necessário muita cautela visto que a maioria desses produtos não possuem atividade imunomoduladora comprovada em humanos<sup>23</sup>.

A púrpura de Echinacea é um suplemento muito utilizado para o alívio de infecções das vias aéreas superiores. Contudo, existem evidências científicas que sugerem que tal substância estimula a produção de mediadores pró inflamatórios como IL-1, IL-6 e TNF-alfa. Somado a isso, pesquisas sugerem que o extrato do alho possui um mecanismo de ação semelhante, podendo contribuir para a tempestade inflamatória da COVID-19<sup>23</sup>.

Na medicina chinesa, a erva *Astragalus* é muito utilizada para o estímulo do sistema imunológico. Entretanto, estudos *in vitro* mostraram seu potencial estimulador na produção de TNF-alfa e IL-6. Além dela, são descritos o *Pelargonium sidoides*, o andrographis, o extrato de sabugueiro e o própolis que estão sendo disseminados para o auxílio no tratamento da COVID-19. Porém, é importante evidenciar possíveis riscos desses produtos uma vez que sua fisiopatologia não é totalmente conhecida<sup>23</sup>.

A raiz de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) possui o princípio ativo glicirrizina que, durante o surto de SARS em 2002-2004, mostrou-se capaz de inibir a replicação do vírus SARS-CoV em experimentos *in vitro* em que a concentração necessária para inibir 50% o efeito citotóxico do vírus foi entre 316-625 mg/L de alcaçuz. Entretanto, são necessários

estudos adicionais para recomendá-lo como uma terapia adjunta<sup>23</sup>.

Estudos mostram que alguns RNA vírus, como o SARS-CoV-2, produzem superóxido por meio da enzima NADPH oxidase, que é dependente de NOX2. Além disso, ocorre uma oxidação do Cys98 no TLR7 (receptor de reconhecimento padrão) que bloqueia a capacidade desse receptor em transmitir o sinal para aumentar a produção de interferon tipo 1, citocina responsável pela defesa contra agentes virais. Assim, nutracêuticos capazes de inibir o NOX2 podem promover a depuração do peróxido de hidrogênio ou ajudar na restauração da estrutura nativa do Cys98 no TLR7, aumentando a produção de interferon tipo 1 e dos anticorpos antivirais mediados por TLR7. Sabe-se que as baixas concentrações intracelulares nanomolares de bilirrubina não conjugada, geradas pela ativação da heme oxigenase-1 (HO-1), inibem a atividade da NADPH oxidase dependente de NOX2<sup>24</sup>. Alguns nutracêuticos como o ácido ferúlico, o ácido lipóico ou o sulforafano induzem a enzima heme oxigenase aumentando assim a atividade de interferon 1 e contribuindo para a defesa contra tais vírus<sup>24</sup>.

A espirulina e a ficocianina possuem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Isso acontece devido ao cromóforo da ficocianobilina (PCB) das cianobactérias mimetizarem a atividade inibidora da NADPH oxidase da bilirrubina não conjugada, pois é um composto muito semelhante à bilirrubina. Sendo assim, a ingestão de extratos de espirulina ou espirulina enriquecido em PCB pode aumentar a resposta do interferon 1 no contexto da infecção viral por RNA vírus em roedores<sup>24</sup>.

A produção de peróxido de hidrogênio também pode ser abordada pelos nutracêuticos. Estes induzem enzimas peroxidase e promovem a síntese da glutathione, um cofator para peroxidases e um catalisador de reações. A produção de glutathione também pode ser promovida pela administração de N-acetilcisteína (NAC). Estudos mostram que a NAC em pacientes infectados por influenza reduziu os sintomas e os dias de internação. Apenas 25% dos indivíduos infectados com o

vírus no grupo que recebeu NAC desenvolveram sintomas, em contraste com 79% do grupo placebo<sup>24</sup>.

Estudo *in vitro* foi realizado para avaliar a propriedade do extrato de  $\beta$ -glucano do cogumelo comestível *Lentinus edodes* (Shiitake) em reduzir as citocinas pró-inflamatórias e o estresse oxidativo<sup>25</sup>. Foi analisado o cogumelo in natura (ILH) e o comercial (CL) sobre as lesões pulmonares e a ação fagocitária dos macrófagos. Os resultados demonstraram que o ILH contém maior quantidade de  $\beta$ -glucanos e menor de  $\alpha$ -glucanos. Ambos os extratos do cogumelo demonstraram atividades imunomoduladoras variáveis, devido ao fato que os dois reduziram a ativação do NF- $\kappa$ B induzida por citocina em células epiteliais alveolares humanas. Entretanto, o extrato IHL mostrou-se mais eficaz em doses mais baixas. Em macrófagos derivados de THP-1 ativado, o extrato de CL atenuou mais efetivamente a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-8, IL-2, IL-6, IL-22), além de TGF- $\beta$  e IL-10. Além disso, o extrato de CL atenuou o estresse oxidativo induzido pela apoptose precoce, enquanto o extrato de ILH atenuou a apoptose tardia<sup>25</sup>. Os extratos não provocaram efeitos citotóxicos em todas as concentrações, apesar de uma tendência à diminuição da viabilidade observada na dose mais alta testada (10mg/mL). As diferenças físico-químicas significativas entre os extratos do cogumelo (*Lentinus edodes*) produzem efeitos imunomoduladores e citoprotetores pulmonares. Esses efeitos podem ter relevância positiva no auxílio do manejo da COVID-19, com o intuito de controlar a tempestade de citocinas causada pelo vírus<sup>25</sup>.

O extrato de sabugueiro é considerado benéfico para a influenza e para o resfriado comum, em virtude de ser uma fonte muito rica de antocianinas, substâncias que pertencem ao grupo dos flavonóides, os quais desempenham diversas reações benéficas ao organismo como ações antimicrobianas e antioxidantes, entretanto não são totalmente esclarecidas<sup>24</sup>.

Os flavonóides, classe de produtos naturais que incluem as chalconas, flavonas, flavonóis e isoflavonas, têm efeitos antioxidantes e

habilidades antivirais. Estudo (26) sugere que a atividade anti-coronavírus de alguns flavonóides (Herbacetina, rhoifolin e pectolinarina) deve-se à inibição da protease do tipo 3C (3CLpro). Outros estudos relataram que os flavonóides do *Pterogyne Nitens* poderiam inibir a entrada do vírus da hepatite C. Outros flavonóides (Herbacetina, isobavachalcone, quercetina 3- $\beta$ -D-glucosídeo e helicrysetina) também foram capazes de bloquear a atividade enzimática do MERS-CoV/3CLpro. Além disso, há relatos de que os biflavonóides de *Torreya nucifera* também apresentaram efeito inibidor da SARS - CoV/3CLpro<sup>7</sup>.

Estudos realizados em roedores evidenciam que os receptores ECA2 podem ser modulados com a adoção de uma dieta rica em gorduras e pelo uso de resveratrol, composto polifenólico encontrado em alimentos como frutas vermelhas, uvas, cacau e vinho tinto. Na literatura já é estabelecido que tal nutracêutico desempenha um efeito protetor contra neoplasias, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias. Somado a isso, o resveratrol mitiga o processo inflamatório nos tecidos devido a diminuição da produção de óxido nítrico, atua como antioxidante removendo os radicais livres. Além disso, esse polifenol restringe as infecções causadas por patógenos como *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Toxoplasma gondii* e exerce efeitos antivirais contra os vírus *Epstein-Barr* (EBV), enterovírus 71 (EV71), herpes vírus, influenza, rinovírus e vírus sincicial respiratório (RSV). Assim, no estudo foi constatado que uma menor ingestão de gordura na dieta e/ou uma maior ingestão de resveratrol modulam as respostas ao SARS-CoV e são dependentes de variações genéticas na ECA2 que podem regular ou diminuir sua atividade. Ademais, um estudo *in vitro* usando células da musculatura lisa da artéria aorta incubadas com resveratrol por 24 horas, mostrou um aumento significativo do gene e da expressão proteica do receptor ECA 2<sup>7</sup>. Uma pesquisa *in vitro* acerca do uso de resveratrol e sua ação antiviral contra o MERS-CoV constatou uma inibição significativa da infecção, diminuição da expressão da proteína nucleocapsídeo (N) que é essencial para a replicação viral e redução da apoptose induzida por MERS-CoV aumentando a sobrevivência

celular dos meios de cultura em placa analisados.

A curcumina é um fitoquímico proveniente do açafrão e desempenha um papel benéfico em relação às doenças inflamatórias, cardiovasculares, pulmonares, metabólicas e algumas neoplasias. Além disso, apresenta atividade antiviral contra o vírus da estomatite vesicular, vírus parainfluenza do tipo 3, vírus herpes simples e vírus sincicial respiratório<sup>27</sup>. A ação antiviral deve-se à interação entre a curcumina e as proteínas DNA polimease, tireodoxina redutase, proteína quinase, tubulina e lipoxigenase. Somado a isso, a curcumina modula a cascata de sinalização intracelular e modifica a superfície proteica interferindo, assim, na replicação e entrada do vírus no hospedeiro por meio de interações eletrostáticas com a membrana celular<sup>27</sup>.

Estudo *in vitro*<sup>27</sup> mostrou que a curcumina possui potencial inibidor para os receptores ACE2 impedindo a entrada do vírus SARS-CoV 2 nas células. O tratamento com pontos de carbono catiônicos à base de curcumina suprime a reprodução do coronavírus e aumenta a produção de genes estimuladores de interferon e citocinas como a IL-8 e IL-6 nas células. Dessa forma, pode existir um potencial efeito da curcumina no tratamento da inflamação pulmonar, do edema e da fibrose causada pelo SARS-CoV 2<sup>27</sup>. Em estudo experimental com ratos, constatou-se que a curcumina inibe a resposta inflamatória celular atenuando a expressão de citocinas e quimiocinas por meio da via NF-κB, reduz a resposta fibrótica e atenua a via TGF-β reduzindo o colágeno de fibrose pulmonar<sup>27</sup>. Ademais, a aplicação profilática de curcumina diminui a inflamação tecidual reduzindo o influxo de líquido nos pulmões de ratos sob hipóxia. Tal fato, deve-se a regulação negativa das citocinas pró-inflamatórias e das moléculas de adesão celular e modulação da atividade do NF-κB. Somado a isso, a curcumina reduz a pressão arterial média e melhora a fibrose cardíaca por meio da modulação positiva dos receptores de angiotensina II tipo II e negativa dos receptores de angiotensina II tipo I e aumenta as ECA 2 no miocárdio<sup>27</sup>.

O fitoquímico é capaz de transferir os elétrons para eliminar moléculas oxidativas intracelulares regulando positivamente a expressão da glutatona e inibindo a geração de espécies reativas de oxigênio e malondialdeído. A curcumina suprime o estresse oxidativo mediado pelo vírus influenza A e inibe indiretamente a ativação induzida pelo vírus influenza A das vias TLR2/4, MAPK e NF-κB. Portanto, a curcumina contém propriedades antioxidantes e pode ser benéfica ao tratamento do estresse oxidativo mediado por SARS-COV-2 nos pulmões<sup>27</sup>.

Assim, estudos sugerem alternativas a fim de melhorar a biodisponibilidade da curcumina como a manipulação e o encapsulamento da curcumina em micelas, lipossomas, complexos fosfolipídicos, exossomos ou formulação de nanocarreadores de poliméricos e também utilização da curcumina em combinação com derivados celulósicos, antioxidantes naturais e um portador hidrofílico. Nesse contexto, foi demonstrado que a administração endovenosa de curcumina (10mg/kg) resultou em melhor biodisponibilidade em comparação à administração oral com uma dose mais alta (500mg/kg). Todavia, ainda são necessários mais estudos para concluir uma dose ideal da suplementação com curcumina e seus reais efeitos na COVID-19<sup>27</sup>.

## 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia do COVID-19 é uma ameaça significativa para a vida humana em todo o mundo. Como ainda não existe cura ou tratamento eficaz conhecido para o COVID-19, todas as terapêuticas potenciais, intervenções de mitigação e estratégias de prevenção que possam reduzir a incidência ou gravidade da infecção são de vital importância. Terapias anti-inflamatórias, abordagem do estado nutricional, ingestão de nutrientes e alimentos podem exercer efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores, antitrombóticos e antioxidantes podem prevenir ou atenuar as manifestações inflamatórias e vasculares associadas ao COVID-19.

A suplementação com micronutrientes e ácidos graxos é segura, eficaz e de baixo custo e pode

complementar uma alimentação equilibrada com o objetivo de ajudar a eliminar lacunas nutricionais e apoiar a função imunológica ideal e, portanto, reduzir o risco e as consequências das infecções. A ingestão deve seguir os limites superiores de segurança recomendados, estabelecidos por autoridades especializadas.

A implementação de cuidados nutricionais imediatos e adequados no manejo da doença COVID-19 é um desafio devido às atuais dramáticas circunstâncias de emergência. No entanto, todos os esforços devem ser feitos para tentar garantir suporte nutricional adequado aos pacientes hospitalizados, pois pode ser potencialmente benéfico para os resultados clínicos e eficaz na redução ou prevenção das consequências deletérias da desnutrição nessa população de pacientes. De fato, padrões alimentares saudáveis e seus efeitos benéficos contra a infecção requerem muito mais pesquisa. É de vital importância manter uma alimentação e ingestão de nutrientes e estilo de vida saudáveis durante a pandemia.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos Daniela Xavier Accorsi (Centro de Pesquisa Avançada em Pesquisa da UNILAGO) pela gentileza na confecção das imagens, 2020.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse.

## FINANCIAMENTOS

Os autores declaram que não houve financiamento externo para o presente artigo.

## REFERÊNCIAS

- Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Impact of Nutrition and Diet on COVID-19 Infection and Implications for Kidney Health and Kidney Disease Management. *J Ren Nutr* [Internet]. maio de 2020 [citado 12 de junho de 2020];30(3):179–81. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186539/>
- Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients* [Internet]. maio de 2020 [citado 12 de junho de 2020];12(5):1466. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1466>
- Briguglio M, Pregliasco FE, Lombardi G, Perazzo P, Banfi G. The Malnutritional Status of the Host as a Virulence Factor for New Coronavirus SARS-CoV-2. *Front Med* [Internet]. 2020 [citado 8 de julho de 2020];7. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00146/full>
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* [Internet]. abril de 2020 [citado 8 de julho de 2020];12(4):1181. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1181>
- Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1º de junho de 2003 [citado 25 de junho de 2020];77(6):1352–60. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/77/6/1352/4689829>
- Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion* [Internet]. 2016 [citado 25 de junho de 2020];56(12):2948–52. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.13860>
- Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 28 de abril de 2020 [citado 8 de julho de 2020]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197590/>
- Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection of chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Archives of Virology* [Internet]. 1º de setembro de 1978 [citado 25 de junho de 2020];56(3):195–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01317848>
- Hemilä H. Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. setembro de 1997 [citado 25 de junho de 2020];16(9):836–837. Disponível em: [https://journals.lww.com/pidj/Citation/1997/09000/Vitamin\\_C\\_intake\\_and\\_susceptibility\\_to\\_pneumonia.3.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Citation/1997/09000/Vitamin_C_intake_and_susceptibility_to_pneumonia.3.aspx)

10. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chemother.* 15 de maio de 2020;
11. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* junho de 2020;74(6):856–9.
12. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2 de abril de 2020;12(4).
13. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19 – ABRAN – Associação Brasileira de Nutrologia [Internet]. [citado 8 de julho de 2020]. Disponível em: <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-COVID-19/>
14. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med.* julho de 2020;46(1):17–26.
15. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci* [Internet]. 1º de janeiro de 2018 [citado 8 de julho de 2020];68(1):19–31. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>
16. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 01 de 2019;10(4):696–710.
17. Sandstead HH, Prasad AS. Zinc intake and resistance to h1n1 influenza. *Am J Public Health* [Internet]. 1º de junho de 2010 [citado 8 de julho de 2020];100(6):970–1. Disponível em: <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2009.187773>
18. Wapnir RA. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract. *J Nutr* [Internet]. 1º de maio de 2000 [citado 8 de julho de 2020];130(5):1388S-1392S. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/130/5/1388S/4686387>
19. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Medical Hypotheses* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 8 de julho de 2020];142:109814. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720308136>
20. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Medical Hypotheses.* 22 de maio de 2020;143:109878.
21. Di Renzo L, Merra G, Esposito E, De Lorenzo A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4062–3.
22. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Research* [Internet]. 1º de agosto de 2020 [citado 6 de junho de 2020];285:198018. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220304603>
23. Young TK, Zampella JG. Supplements for COVID-19: A modifiable environmental risk. *Clin Immunol.* 15 de maio de 2020;216:108465.
24. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Progress in Cardiovascular Diseases* [Internet]. 12 de fevereiro de 2020 [citado 6 de junho de 2020]; Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S033062020300372>
25. Murphy EJ, Masterson C, Rezoagli E, O’Toole D, Major I, Stack GD, et al.  $\beta$ -Glucan extracts from the same edible shiitake mushroom *Lentinus edodes* produce differential in-vitro immunomodulatory and pulmonary cytoprotective effects — Implications for coronavirus disease (COVID-19) immunotherapies. *Science of The Total Environment* [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 6 de junho de 2020];732:139330. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S048969720328473>
26. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim M-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 14 de novembro de 2019 [citado 20 de junho de 2020];35(1):145–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6882434/>
27. Zahedipour F, Hosseini SA, Sathyapalan T, Majeed M, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, et al. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res* [Internet]. 19 de maio de 2020 [citado 11 de junho de 2020]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276879/>