

Artigo de atualização

Zinco, vitamina D e sistema imune: papel na infecção pelo novo coronavírus

Zinc, vitamin D and the immune system: role in the new coronavirus infection

Maria do Carmo de Carvalho e Martins¹; Amanda Suellen da Silva Santos Oliveira².

¹Doutora em Ciências Biológicas. Professora Titular da Universidade Federal do Piauí. Professora do Centro Universitário UNINOVAFAP. Professora da Faculdade de Ensino Superior de Floriano – FAESF – PI. Contato: carminhamartins@ufpi.edu.br

²Mestre em Alimentos e Nutrição. Doutoranda em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí.

RESUMO

A pandemia de covid-19, doença causada pelo novo coronavírus, representa um importante desafio no Brasil e no mundo. Diferentes tipos de informações são divulgadas sobre o uso de vitaminas e minerais para prevenir ou curar a covid-19. O objetivo dessa revisão é descrever o papel fisiológico dos micronutrientes zinco e vitamina D e o possível benefício do uso de suplementação para a melhora da imunidade na prevenção e tratamento da covid-19. **Metodologia:** trata-se de uma revisão narrativa que apresenta aspectos metabólicos e fisiológicos da vitamina D e do Zinco e os efeitos desses nutrientes na doença do coronavírus-19. **Desenvolvimento:** os estudos têm demonstrado diferentes funções exercidas pela vitamina D e pelo zinco no organismo humano. Dentre essas funções, destacam-se suas atividades reguladoras do sistema imunológico e de processos inflamatórios. No contexto da covid-19, uma infecção viral que possui em sua apresentação clínica a presença de processo inflamatório, pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo. Tem sido sugerido que os dois micronutrientes poderiam atuar inibindo a replicação do vírus, e assim modulando a resposta imune e diminuindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Apesar dos mecanismos propostos, os efeitos da utilização de suplementação desses nutrientes na infecção pelo novo coronavírus ainda não estão elucidados, pois os ensaios clínicos ainda estão em andamento. Assim, o uso de suplementação para melhorar a imunidade na prevenção e tratamento da covid-19 não tem respaldo científico até o momento.

Palavras-chave: Vitamina D. Zinco. Covid-19. Coronavírus.

ABSTRACT

Introduction: The covid-19 pandemic, a disease caused by the new coronavirus, represents an important problem Brazil and other countries. Different types of information are disseminated about the use of vitamins and minerals to prevent or cure covid-19. **Objective:** To describe the physiological role of micronutrients zinc and vitamin D and the possible benefit of using supplementation to improve immunity in the prevention and treatment of covid-19. **Methodology:** this is a narrative review that presents metabolic and physiological aspects of vitamin D and zinc and the effects of these nutrients on coronavirus-19 disease. **Development:** Studies have shown different functions that vitamin D and zinc play in the human body. Among these functions, its regulatory activities of the immune system

and inflammatory processes stand out. In the context of covid-19, a viral infection that has in its clinical presentation the presence of an inflammatory process, pneumonia and acute respiratory distress syndrome. It has been suggested that both micronutrients could act by inhibiting the replication of the virus, and thus modulating the response immune and decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines. Despite the proposed mechanisms, the effects of using supplementation of these nutrients on infection with the new coronavirus are still unclear, as clinical trials are still ongoing. So, the use of supplementation to improve immunity in the prevention and treatment of covid-19 has not yet been scientifically supported.

Keywords: Vitamin D. Zinc. Covid-19. Coronavirus.

INTRODUÇÃO

A Doença do Coronavírus 19 (COVID-19) é uma infecção viral altamente transmissível e patogênica, que possui como agente etiológico o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) (HAMID; MIR; ROHELA, 2020). Surgiu em dezembro 2019, na cidade de Wuhan, China, e se disseminou pelo mundo, sendo declarada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020 (TOBAIQY et al., 2020; VALÊNCIA, 2020).

A COVID-19 é transmitida entre humanos sobretudo por meio do contato direto ou por gotículas dispersas pela tosse ou espirro de uma pessoa com a infecção (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020) e através do contato com superfícies contaminadas e o sucessivo toque nos olhos, boca ou nariz (LU; LIU; JIA, 2020), e possui um período de incubação de um a quatorze dias, seguido por manifestação de um grau leve (80% dos casos) ou grave, em 20% dos indivíduos (MULLER; NEUHANN; RAZUM, 2020). Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), até o dia 30 de abril de 2020, no mundo foram confirmados 3.090.445 casos de COVID-19 e 217.769 mortes.

Ainda não existe vacina e nem terapêutica específica conclusiva aprovada para a doença (CASCELLA et al., 2020). Ensaios clínicos estão em andamento em diferentes países para investigar a atuação de medicamentos já existentes e identificar possíveis alvos terapêuticos. Dentre essas pesquisas há a utilização de antivirais, plasma convalescente, bloqueadores da enzima conversora de angiotensina 2, cloroquina e hidroxicloroquina, anticorpo monoclonal humano, inibidores de Janus Kinase, células-tronco Mesenquimais, óxido nítrico inalado, células do sistema imunológico, corticosteroide, anticoagulantes e algumas vitaminas e minerais (ZHANG; XIE; HASHIMOTO, 2020).

Entre as vitaminas e minerais, destacam-se os micronutrientes o zinco, oligoelemento essencial determinante para manutenção da função imune inata e adaptativa, e a vitamina D, que também pode contribuir com o sistema imune, embora sua função primordial conhecida seja no tecido ósseo. O zinco atua no controle das vias de sinalização celular da imunidade inata e adaptativa (WESSELS; MAYWALD; PISTA, 2017). Quanto à vitamina D, sua deficiência apresenta relação com uma maior vulnerabilidade a infecções em consequência de prejuízos na imunidade inata e na resposta imune celular específica do antígeno (WINTERGERST; MAGGINI; HORNIG, 2007).

Informações de diferentes tipos têm sido amplamente divulgadas em redes sociais e veículos de comunicação de massa, em sua maioria por pessoas leigas e sem nenhum embasamento

científico, supostamente com o propósito de orientar a população sobre o consumo de alimentos e uso de suplementos para ajudar na prevenção da covid-19 e/ou para minimizar os efeitos do coronavírus no organismo. Considerando o interesse que o tema tem despertado tanto entre profissionais de saúde quanto pela população geral, o objetivo dessa revisão é descrever o papel fisiológico dos micronutrientes zinco e vitamina D e o possível benefício do uso de suplementação para a melhora da imunidade na prevenção e tratamento da covid-19, após análise de evidências disponíveis até a presente data.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa que apresenta aspectos metabólicos e fisiológicos da vitamina D e do Zinco, bem como possíveis efeitos desses nutrientes no manejo da covid-19. Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizado um processo de busca do conteúdo de forma não sistematizada, com pesquisas realizadas nas bases *PubMed*, *Science Direct* e *Web of Science*. Os termos usados para realizar as pesquisas nas diferentes bases de dados foram os seguintes: Virus Diseases; COVID-19; Immune System; Vitamin D; Zinc; Supplementation; utilizando os operadores Booleanos AND e/ou OR. O conteúdo obtido das produções científicas sobre a temática foi analisado e dividido nos seguintes blocos temáticos a serem descritos no corpo do trabalho: Aspectos metabólicos e fisiológicos da vitamina D; Aspectos metabólicos e fisiológicos do zinco; vitamina D e zinco e possível papel para a prevenção da covid-19 ou para minimizar os efeitos do coronavírus no organismo.

RESULTADOS

As buscas realizadas nas bases de dados, resultaram em 8.433 artigos, dos quais foram incluídos neste estudo um total de 43 trabalhos, sendo 13 relacionados a “Aspectos metabólicos e fisiológicos da vitamina D”, 9 a Aspectos metabólicos e fisiológicos do zinco; e 29 referentes, direta ou indiretamente, ao bloco que incluiu vitamina D e zinco e possível papel para a prevenção da covid-19 ou para minimizar os efeitos do coronavírus no organismo.

Por fim, após a análise, informações sobre os trabalhos direta ou indiretamente relacionados com vitamina D e zinco e possível papel para a prevenção da covid-19 ou para minimizar os efeitos do coronavírus no organismo foram dispostos no quadro 1. Destes, quatro artigos relacionam-se com estudos conduzidos para verificar desfechos sobre sintomas respiratórios; e outros dois ensaios clínicos sobre a Covid-19 estão em andamento. Todos os artigos referem-se a estudos experimentais que investigaram os efeitos da suplementação de zinco sobre vários parâmetros avaliados, conforme objetivo de cada um, porém com a semelhança de envolver os efeitos sobre o sistema imunológico.

Quadro 1. Efeito da vitamina D e zinco na resposta imune e em infecções virais.

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO/ CONDIÇÃO CLÍNICA	INTERVENÇÃO	COMPARADOR	EFEITO
Murdoch et al./ 2012	Adultos/ Infecções do	Vitamina D ₃ (1) 200.00 UI; (2)	Placebo	A suplementação não reduziu a incidência ou gravidade das

	Trato Respiratório Superior	200.000 após 1 mês; (3) 100.000 UI/mês durante 18 meses		infecções do trato respiratório superior.
Gonçalves-Mendes et al./ 2019	Idosos/ Resposta Imune a Vacina (Influenza)	Vitamina D ₃ (100.000 UI / 15 dias), após o período, vacinação contra Influenza	Placebo (15 dias) e após o período, vacinação contra Influenza	Vacina contra influenza + suplementação vit. D: ↑TGFβ; ↔ produção de anticorpo. Suplementação vit. D: polarização de linfócitos para resposta imune tolerogênica.
Patel et al./2019	Crianças/ Resposta Imune a Vacina (Influenza)	Vitamina A (20.000 UI) e Vitamina D ₃ (2000 UI)	Placebo	Suplementação vit. A + vit. D: ↑resposta imune à vacina; ↑resposta de anticorpos nas crianças previamente com níveis insuficientes ou deficientes das vitaminas.
Ginde et al./ 2017	Idosos/ Prevenção de infecções respiratórias agudas	Dose alta: Vitamina D ₃ (100.000 UI / mês)	Dose padrão (400 – 1.000 UI/ dia ou suplemento mensal de 12.000 UI de vit. D ₃); participantes <400 UI / dia	↓ incidência de infecções respiratórias agudas.
Acevedo-Murillo et al./ 2019	Crianças/ Pneumonia	Zinco (10 mg para crianças <1 ano e 20 mg para >1 ano)	Placebo (20 mg de glicose)	Suplementação zinco: Melhora do estado clínico, frequência respiratória e saturação de oxigênio; ↑ IFNγ e IL-2.
Maggin et al/ 2012.	Adultos/ Resfriado comum	Vitamina C (1000 mg) e Zinco (10 mg)	Placebo	Suplementação zinco + vit. C (mais eficaz 3º dia): alívio de desconforto devido a obstrução; ↓ desconforto devido rinorreia.
Rerksupphol; Rerksupphol/ 2018.	Crianças/ Dengue	Bisglicinato de zinco (15 mg de zinco elementar, 3x/dia, por 5 dias)	Placebo (Solução de reidratação)	Suplementação zinco: ↓ permanência no hospital. Recuperação da deficiência de zinco → ↓ duração da febre.
Clinical Trials.gov: NCT04344041	Idosos/ COVID-19	Dose alta: Vitamina D ₃ (2 frascos de 200.000 UI) dose única	Dose padrão: Vitamina D ₃ (50.000 UI) dose única	Estudo em andamento.
Clinical Trials.gov: NCT04342728	Adultos e Idosos/ COVID-19	Ácido Ascórbico e Gluconato de Zinco	Ác. Ascórbico e Gluconato de Zinco	Estudo em andamento.

Nota: TGFβ: Fator de Crescimento Transformador β; IFNγ: Interferon Gama; IL-2: Interleucina 2.

DESENVOLVIMENTO

ASPECTOS METABÓLICOS E FISIOLÓGICOS DA VITAMINA D

A vitamina D (calciferol) é uma vitamina lipossolúvel, com ampla distribuição, que abrange inúmeras substâncias similares aos compostos esteroides, tais como a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalfiferol) (MCALINDON; LO, 2007). A Pró-Vitamina D ou 7-deidrocolesterol é produzida tanto pela derme quanto pela epiderme. A luz ultravioleta entre 290 nm e 315 nm (UVB) conjuga duplas pontes de hidrogênio nos carbonos C5 e C7, produzindo pré Vitamina D e esta, uma vez produzida, forma homodímeros em aproximadamente 24 horas, transformando-se em Vitamina D. Como este processo ocorre principalmente próximo ao leito capilar, ele não é influenciado por

alterações de temperatura externas ao corpo humano (HOLICK, 1995). Além de ser sintetizada na pele de modo não enzimático, ela pode ainda ser obtida por meio da alimentação e suplementação (DIMAKOPOULOS et al., 2020).

As fontes alimentares de vitamina D correspondem às fontes de vitamina D₂, que são obtidas em quantidades limitadas, em cogumelos, leite e manteiga irradiados por luz ultravioleta; enquanto que a vitamina D₃ é encontrada sobretudo em peixes gordurosos, como salmão, cavala e arenque e, em menor proporção, em carnes, gema de ovo, leite e manteiga (MATTILA et al., 1995).

Após absorção intestinal, a vitamina D é incorporada nos quilomícrons e transportada por esses ao fígado (DUELAND; HELGERUD DREVON, 1983). O processo absorptivo ocorre em maior proporção no intestino delgado, com a necessidade de lipídios dietéticos, e sua excreção ocorre sobretudo por meio da bile (SBP, 2014). Para desempenhar suas funções, a vitamina D deve ser convertida em sua forma ativa 1,25(OH)₂D₃ (1,25 di-hidroxicolecalciferol), também chamada de calcitriol. Para isso, a vitamina D produzida na pele ou obtida na alimentação, ainda em forma inativa, é convertida na forma ativa por meio de reações de hidroxilação. A primeira hidroxilação ocorre no fígado, onde o colecalciferol é convertido em 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) pela hidroxilação no carbono 25, mediada pela enzima D3-25-hidroxilase (25-OHase), no retículo endoplasmático das células hepáticas (PROSSER; JONES, 2004). A outra etapa é realizada, posteriormente, nas mitocôndrias dos túbulos contorcidos proximais do rim por ação da enzima 25(OH)1α-hidroxilase (1α-OHase), que é uma ferredoxina renal e faz parte do citocromo P450 (OMDAHL et al, 2001). Esta enzima converte 25-OH-D em calcitriol ou 1α,25dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], que é a forma mais ativa deste esteróide (HAUSSLER; MCCAIN, 1977; GIUDICI; PETERS; MARTINI, 2018).

A principal ação da 1,25(OH)₂D é contribuir para manter níveis séricos e extracelulares de cálcio constantes. Sua ação mais estabelecida é a estimulação do transporte ativo do cálcio da luz do duodeno para o sangue, aumentando também a absorção intestinal de fósforo (LEVINE, 2003). A nível renal, a 1,25(OH)₂D estimula a reabsorção renal de cálcio (HAUSSLER; MCCAIN, 1977).

Essa forma ativa da vit. D modula a expressão de diversos genes codificadores de muitas proteínas, incluindo proteínas da matriz óssea e proteínas transportadoras de cálcio. A vitamina D também regula a expressão gênica relacionada com o ciclo proteico, reduzindo a proliferação e aumentando a diferenciação celular, o que pode justificar sua função na reabsorção óssea, no transporte intestinal de cálcio e na pele (MORAIS; COMINETTI; COZZOLINO, 2016). Participa da maturação do colágeno e da matriz celular (LEVINE, 2003), permite a mineralização óssea normal (HAUSSLER; MCCAIN, 1977).

Outro papel discutido para a vit. D é a participação na regulação do magnésio, na liberação de insulina pelo pâncreas (HOLICK, 1995), na secreção de prolactina pela hipófise (WALTERS, 1992), na manutenção da musculatura esquelética (27) e alguma participação na depuração da creatinina endógena (28). A 1,25(OH)₂D também atua de forma parácrina na pele inibindo a proliferação de queratinócitos e fibroblastos e estimula a diferenciação terminal dos queratinócitos (6,27).

O calcitriol desempenha ainda função no sistema imune (MARTENS et al., 2020) e nas atividades antioxidante e anti-inflamatória (ALMEIDA et al., 2020). No sistema imune induz a diferenciação de células T e B, reduz a capacidade das células T de produzirem interleucina 2 e aumenta a porcentagem de células capazes de produzirem interleucina-13 ou interleucina-6 (WILLHEIM et al, 1999). Ademais, inibe a produção de imunoglobulinas pelos linfócitos, estimula a diferenciação de monócitos em macrófagos e os induz a produzir interleucina-1 (BRINGHURST et al, 2002).

O risco de deficiência de vitamina D inclui: viver em locais com baixa exposição à luz do sol; ter pele escura por maior conteúdo de melanina, idade elevada, condições como obesidade, má absorção por doença inflamatória intestinal, uso contínuo de medicamentos (SANTOS; SILVA; SANTANA, 2014). A deficiência de vitamina D é considerada um problema de saúde pública mundial que atinge todos os grupos etários, sendo descrito que a deficiência de vitamina D apresenta consequências clínicas importantes, e estaria associada com inúmeras doenças agudas e crônicas, como pré-eclâmpsia, doenças autoimunes, infecciosas, cardiovasculares, câncer, diabetes mellitus tipo 2 e distúrbios neurológicos (HOLICK, 2017).

ASPECTOS METABÓLICOS E FISIOLÓGICOS DO ZINCO

O zinco é um oligoelemento indispensável em inúmeras vias bioquímicas necessárias em mecanismos fisiológicos essenciais. O ser humano apresenta zinco em sua estrutura corporal em quantidade variando de 1,5 a 2,5 g. A maior parte do conteúdo desse mineral situa-se na massa livre de gordura, sobretudo no interior das células. A musculatura esquelética e a massa óssea são as estruturas com maior quantidade do mineral, enquanto que o plasma possui apenas 0,1% ou cerca de 3,5 mg de zinco está presente no plasma (MAFRA; COZZOLINO, 2004).

O zinco é absorvido no intestino delgado, principalmente no duodeno e nos primeiros segmentos do jejuno, essa absorção ocorre por meio de transporte ativo ou passivo, e a quantidade do nutriente que não é absorvida será excretada pelas fezes. Uma vez absorvido o zinco é transportado rapidamente para o fígado, principalmente ligado à albumina. Existe também uma secreção interna no organismo de zinco no lúmen intestinal. Nesse sentido, tanto o mineral advindo da alimentação quanto o secretado endogenamente são regulados da mesma forma no intestino, podendo ser reabsorvidos na parte distal do intestino ou, por fim, excretados nas fezes (SALGUEIRO et al, 2000).

Os principais alimentos fontes de zinco são as ostras, carne bovina, sobretudo as vísceras, como fígado e rins, os frutos do mar, as oleaginosas, os cereais integrais, as leguminosas e o leite. As frutas e verduras não representam fontes com quantidades significativas deste nutriente. Os alimentos de origem animal geralmente são as melhores fontes de zinco, com relação ao conteúdo protéico e biodisponibilidade, enquanto as fontes de origem vegetal contêm fitatos, fibras e oxalatos, interferindo de forma negativa no aproveitamento deste mineral pelo organismo (COMINETTI; COZZOLINO, 2009).

O zinco realiza três atividades biológicas essenciais no corpo, atuando como componente estrutural, enzimático e de regulação (MEUNIER, et al., 2005). Ele exerce função na atividade de enzimas, atuando como um dos principais integrantes do centro de reação (WANI et al., 2017). Atua ainda no transporte de vitamina A, sendo necessário para síntese hepática da proteína responsável pelo transporte da vitamina A (COMINETTI; COZZOLINO, 2009). O zinco tem ação moduladora em algumas sinapses glutamatérgicas, agindo em receptores pós-sinápticos (FREDERICKSON et al, 2000).

Esse mineral atua como anti-inflamatório e integra também o sistema de defesa antioxidante (JAROSZ et al., 2017). Ele é essencial para a integridade e funcionalidade das membranas celulares, sendo sua concentração na membrana das células influenciada pelo estado nutricional em zinco do organismo. Trata-se de componente estrutural e catalítico da enzima superóxido dismutase (SOD) presente no citoplasma de todas as células, bem como da SOD extracelular, encontrada no plasma, na linfa e no fluido sinovial. A ação da SOD é catalisar a conversão de dois radicais íon superóxido a peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular, reduzindo a toxicidade das espécies reativas de oxigênio (MAFRA; COZZOLINO, 2004).

O zinco tem função primordial no sistema imunológico (WESSEL et al., 2017), influenciando na proliferação e maturação das células de defesa, assim indivíduos que apresentam deficiência deste mineral ficam suscetíveis a infecções. As células natural killer (NK) são importantes para imunidade contra infecções e tumores. A atividade e o número de células natural killer (NK) dependem de zinco para reconhecer moléculas de histocompatibilidade da classe I (MHC). Na deficiência de zinco, ocorre alteração na atividade de células NK, na fagocitose feita por macrófagos e leucócitos, na geração de dano oxidativo, e o número de granulócitos diminui. O zinco também é cofator da timulina, enzima que atua na diferenciação de células T imaturas e função de células periféricas, além de modular a liberação de citocinas por células mononucleares e induzir a proliferação de linfócitos T CD8+ em conjunto com a interleucina-2 (SHANKAR; PRASAD, 1998).

A deficiência de zinco apresenta inúmeras consequências. Os níveis deficitários ocorrem em geral pela quantidade insuficiente do mineral nos alimentos ingeridos ou devido a problemas relacionados à má absorção associada a outras doenças. A deficiência de zinco resulta no surgimento de diversas manifestações clínicas, bem como compromete o funcionamento do sistema imunológico. Nesse sentido, a suplementação de zinco pode ser uma estratégia utilizada objetivando a prevenção de doenças e a diminuição da mortalidade (PRASAD, 2003; IBS; RINK, 2003).

VITAMINA D E ZINCO E POSSÍVEL PAPEL PARA A PREVENÇÃO DA COVID-19 OU PARA MINIMIZAR OS EFEITOS DO CORONAVÍRUS NO ORGANISMO

A vitamina D é um esteróide que desempenha inúmeras funções, incluindo a regulação das respostas de imunidade inata e adaptativa (REZAEI, 2018). Essa vitamina atua em diversas vias do sistema imunológico, com ação de diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentar a expressão de citocinas anti-inflamatórias (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020). E é referido uma complexa relação entre infecções virais e vitamina D, compreendendo a ativação do modo antiviral, função imunomoduladora, relação com elementos celulares e virais, indução do processo de

autofagia e morte celular programada e modificações genéticas e epigenéticas (TEYMOORI-RAD et al., 2019).

Um estudo com camundongos utilizando medicamentos existentes para tratar a lesão pulmonar aguda induzida por infecção pelo vírus influenza H5N1, demonstrou que o calcitriol (forma ativa da vitamina D) promoveu redução da infiltração inflamatória de células e dos escores de lesão pulmonar e melhorou o edema pulmonar, além de inibir a replicação do vírus e aumentar a taxa de sobrevivência dos animais (HUANG et al., 2020).

As pesquisas com vitamina D indicaram a presença de efeito protetor em condições como na pneumonia (TSUJINO et al., 2019), e sua deficiência foi relacionada com infecções virais como influenza (CANNELL et al., 2006) e a Síndrome da Angústia Respiratória Severa (SARS) (DANCER et al., 2015).

A apresentação clínica da COVID-19 envolve um estado inflamatório, em virtude do aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e, em sua forma grave, há um maior do risco de pneumonia, choque séptico e SARS (WHANG et al., 2020). Nesse sentido, estudos apontam funções da vitamina D sobre aspectos clínicos da doença, em que foi demonstrada relação inversa do status de vitamina D com casos graves de pneumonia (ZHOU; LUO; QIN, 2019), com o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (MANION et al., 2017), com o aumento do risco de sepse (ZHOU et al., 2018) e com o risco de SARS (DANCER et al., 2015).

Uma hipótese proposta para a ação da vitamina D na COVID-19 é de que ela pode induzir a produção de peptídeos antimicrobianos que atuam na inibição da replicação do SARS-CoV-2. E, como já mencionado, a doença também está associada com a maior produção de citocinas pró-inflamatórias, de maneira que a vitamina D poderia agir na redução do processo inflamatório. Entretanto, apesar de terem sido sugeridas possíveis vias para ação da vitamina D na COVID-19, os ensaios clínicos sobre sua utilização nos casos da doença ainda estão em andamento (ZHANG; XIE; HASHIMOTO, 2020).

Além disso, uma das características evidentes da pandemia de COVID-19 foi seu início no período de inverno no Hemisfério Norte (SILBERSTEIN, 2020) e o fato de ter afetado principalmente pessoas com idade avançada (WHO, 2020). Um aspecto referido é que os habitantes das latitudes norte frequentemente apresentam deficiência de vitamina D, em consequência de longos períodos sem à luz solar. Ademais, a deficiência de vitamina D ocorre em todas as faixas etárias, sobretudo em pessoas idosas (WANG et al., 2020). Assim, é possível que os indivíduos infectados pelo novo coronavírus possam apresentar níveis insuficientes dessa vitamina (ZHANG; LIU, 2020).

Além de vitaminas, minerais como o zinco, também desempenham importantes funções celulares, incluindo a modulação do crescimento, da diferenciação e da sobrevivência celular. O déficit desse oligoelemento traz prejuízos às respostas de imunidade inata e adaptativa. Quando utilizadas estratégias de suplementação, o zinco tem sido associado tanto ao aumento da imunidade como também à melhora das respostas inflamatórias disfuncionais crônicas, indicando que esse micronutriente é fundamental na estabilidade e ação normal das células do sistema imune (HOJYO; FUKADA, 2016).

Segundo a Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), o zinco desempenha papel determinante nas respostas imunes inata e adaptativa. Embora o mecanismo não esteja elucidado, ação antiviral tem sido atribuída a esse mineral por meio de inibição da replicação *in vitro* do vírus, atuando na supressão da atividade da polimerase do RNA do coronavírus e pelo aumento da ação antiviral de citocinas e interferon α humano (IFN- α).

A deficiência de zinco tem associação com a vulnerabilidade a doenças infecciosas (WANG; SONG, 2018). A utilização do sal e óxido de zinco resultou na inibição de alguns vírus, como o da hepatite C e o da influenza, possivelmente através de supressão da ligação do vírus à mucosa, inibição das respostas inflamatórias, síntese de elemento antiviral (interferon) e inativação de enzima essencial no processo de replicação do vírus (RAZZAQUE, 2020; SHITTU; AFOLAMI, 2020).

Destaca-se também que no estudo de Te Velthuis et al. (2010), a combinação de zinco (Zn^{2+}) com a piritiona de zinco em baixas concentrações inibiu a replicação *in vitro* do SARS-coronavírus (SARS-CoV) por meio da inativação da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). Ressalta-se ainda que a inflamação está associada com a patogênese da COVID-19 (WHANG et al., 2020) e, que nessa perspectiva do estado inflamatório, o zinco apresenta ação reguladora da resposta pró-inflamatória direcionada ao fator nuclear Kappa B (NF- κ B) (GAMMOH, RINK, 2017).

Dessa forma, com base na função do zinco em mecanismos de inibição da replicação viral, ação imunomoduladora e anti-inflamatória, a suplementação desse mineral em pacientes com COVID-19 é alvo de ensaios clínicos em andamento, e outros estudos estão em curso para investigar a associação do zinco juntamente com outros possíveis agentes terapêuticos (ZHANG; XIE; HASHIMOTO, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos incluídos neste trabalho indica que a vitamina D e o zinco são dois micronutrientes que exercem funções imunomoduladoras e anti-inflamatórias com benefícios em infecções virais. No entanto, apesar de algumas hipóteses propostas, a eficácia da suplementação de vitamina D e/ou zinco para a melhora da imunidade na prevenção e tratamento da covid-19 ainda não foi demonstrada, tendo em vista que ensaios clínicos ainda estão em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO-MURILLO, J. A. et al. Zinc supplementation promotes a Th1 response and improves clinical symptoms in fewer hours in children with pneumonia younger than 5 Years old. A randomized controlled clinical trial. *Frontiers in Pediatrics*, v. 7, n. 431, 2019.
- ALMEIDA, L. K. M. L. et al. Vitamin D (VD3) antioxidative and anti-inflammatory activities: Peripheral and central effects. *Eur J Pharmacol.*, 2020.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. **Posicionamento Da Associação Brasileira De Nutrologia (ABRAN) A Respeito De Micronutrientes E Probióticos Na Infecção Por Covid-19.** Disponível em: < <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>>.
- BRINGHURST, F. R.; DEMAY, M. B.; KRANE, S. M.; KRONENBERG, H. M. Disorders of bone and mineral metabolism. IN: KASPER, D. L.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A.; HAUSER, S.; LONGO, D.; JAMESON, J. L. eds. **Harrison's principles of internal medicine**. New York: McGraw-Hill, 2002.
- CASCELLA, M. et al. **Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

- DANCER, R.C. et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Thorax**, v. 70, p. 617–624, 2015.
- DIMAKOPOULOS, I. et al. Intake and contribution of food groups to vitamin D intake in a representative sample of adult Greek population. **Nutrition**, v. 72, 2020.
- DUELAND, S. P.; HELGERUD, J. L.; DREVON, C. A. Absorption, distribution, and transport of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in the rat. **Am J Physiol**, v. 45, p. E463-467, 1983.
- FREDERICKSON, C. J.; SUH, S. W.; SILVA, D.; THOMPSON, R. B. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. **J Nutr**, v. 130, n. 5, Suppl, p. 1471S-835, 2000.
- GAMMOH, N. Z.; RINK, L. Zinc in Infection and Inflammation. **Nutrients**, v. 9, n. 6, 2017.
- GINDE, A. A. et al. High Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. **J Am Geriatr Soc**, v. 65, n. 3, p. 496–503, 2017.
- GIUDICI, K. V.; PETERS, B. S. E.; MARTINI, L. A. **Vitamina D**. ILSI Brasil, 2018.
- GOMBART, A. F.; PIERRE, A.; MAGGINI, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. **Nutrients**, v. 12, 2020.
- GONCALVES-MENDES, N. et al. Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. **Front Immunol**, v. 10, n. 65, 2019.
- HAMID, S.; MIR, M. Y.; ROHELA, G. K. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). **New Microbes and New Infections**, v. 35, 2020.
- HAUSSLER, M. R.; MCCAIN, T. A. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (second of two parts). **N Engl J Med**, v. 297, p. 1041-50, 1977.
- HOJYO, S.; FUKADA, T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. **J Immunol Res**, v. 2016, 2016.
- HOLICK, M.F. Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical applications. In: de GROOT, L. C., ed. **Endocrinology**, p. 990-1011. 1995.
- HOLICK, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Rev Endocr Metab Disord**, v.18, p. 153–165, 2017.
- HUANG, F. et al. Identification of amitriptyline HCl, flavin adenine dinucleotide, azacitidine and calcitriol as repurposing drugs for influenza A H5N1 virus-induced lung injury. **PLoS Pathog**, v. 16, n. 3, 2020.
- IBS, K.H.; RINK, L. Zinc-altered immune function. **J Nutr**, v. 133, n. 5, p. 1452S-1456S, 2003.
- JAROSZ, M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. **Inflammopharmacology**, v. 25, n. 1, p. 11-24, 2017.
- LEVINE, M. A. Normal Mineral homeostasis - Interplay of Parathyroid Hormone and Vitamin D. In: HOCHBERG, Z. ed. **Vitamin D and Rickets**. v. 6. Basel: Karger, 2003. p.14-33.
- LU, C.; LIU, X.; JIA, Z. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. **Lancet**, v. 395, n. 10224, 2020.
- MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. **Rev. Nutr**, v. 17, n. 1, p. 79-87, 2004.
- MAGGINI, S.; BEVERIDGE, S.; SUTER, M. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold. **J Int Med Res**, v. 40, n. 1, p. 28-42, 2012.
- MANION, M. et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. **PLoS ONE**, v. 12, 2017.
- MARTENS, P. J. et al. Vitamin D's Effect on Immune Function. **Nutrients**, v. 12, n. 5, 2020.
- MATTILA, P. H. Contents of cholecalciferol, ergocalciferol, and their 25-hydroxylated metabolites in milk-products and raw meat and liver as determined by Hplc. **J. Agric. Food Chem**, v. 43, p. 2394-2399, 1995.
- MCALINDON, T. E.; LO, G. H. Nutritional and Nutritional Supplement Interventions for Osteoarthritis. In: **Osteoarthritis**. – Mosby, 2007.
- MEUNIER, N. et al. Importance of zinc in the elderly: The ZENITH study. **Eur J Clin, Nutr**, London, v. 59, n. 2, p. 1S-4S, 2005.

MORAIS, C. C.; COMINETTI, C. COZZOLINO, S. M. F. Vitamina D. *In: Biodisponibilidade de nutrientes*. 5. ed. rev. e atual. -- Barueri, SP: Manole, 2016.

MÜLLER, O.; NEUHANN, F.; RAZUM, O. Epidemiology and control of COVID-19. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, 2020.

MURDOCH, D. R. et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. **JAMA**, v. 308, n. 13, p. 1333-1339, 2012.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em:

<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875>.

PATEL, N. et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. **Viruses**, v. 11, n. 10, 2019.

PRASAD, A.S. Zinc deficiency: has been known of for 40 years but ignored by global organisations. **Br Med J**, v. 326, n. 7386, p. 409-510, 2003.

PROSSER, D. E.; JONES, G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. **Trends Biochem Sci**, v. 29, p. 664-73, 2004

RAZZAQUE, M. S. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? **Preprints**, 2020.

RERKSUPPAPHOL, S.; RERKSUPPAPHOL, L. A Randomized Controlled Trial of Zinc Supplementation as Adjuvant Therapy for Dengue Viral Infection in Thai Children. *Int J Prev Med.*, v. 9, 2018.

REZAEI, R. Immunomodulatory effects of Vitamin D in influenza infection. **Current Immunology Reviews**, v. 14, p. 40-49, 2018.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, 2020.

SALGUEIRO, M. J. et al. Zinc as an essential micronutrient: a review. **Nutr Res**, USA, v. 20, n.5, p. 737-755, 2000.

SANTOS, G. M.; SILVA, L. R.; SANTANA, G. O. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais. **Rev. paul. pediatr.**, v. 32, n. 4, p. 403-411, 2014.

SHANKAR, A. H.; PRASAD, A. S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. **Am J Clin Nutr**, v. 68, p. 447-63, 1998.

SHITTU, M. O.; AFOLAMI, O. I. Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. **Le Infezioni in Medicina**, v. 28, n. 2, p. 192-197, 2020.

SILBERSTEIN, M. Vitamin D: A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? **Med Hypotheses**, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes**. SBP, 2014.

TE VELTHUIS, A. J. et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. **PLoS Pathog**, v. 6, 2010.

TEYMOORI-RAD, M. et al. The interplay between vitamin D and viral infections. **Reviews in Medical Virology**, v. 29, n. 2, 2019.

TOBAIQY, M. et al. Therapeutic Management of COVID-19 Patients: A systematic review. **Infection Prevention in Practice**, 2020.

TSUJINO, I. et al. Pulmonary activation of vitamin D3 and preventive effect against interstitial pneumonia. **J Clin Biochem Nutr**, v. 65, p. 245–251, 2019.

U. S. National Library of Medicine. Coronavirus 2019 (COVID-19)- Using Ascorbic Acid and Zinc Supplementation (COVIDAtoZ). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342728?term=NCT04342728&draw=2&rank=1>>.

U. S. National Library of Medicine. Covid-19 and Vitamin D Supplementation: a Multicenter Randomized Controlled Trial of High Dose Versus Standard Dose Vitamin D3 in High-risk COVID-19 Patients (CoVitTrial). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344041>>.

- VALENCIA, D. N. Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2. **Cureus**, v. 12, n. 3, 2020.
- WALTERS, M. R. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. **Endocr Rev**, v. 13, p. 719-64. 1992.
- WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, 2020.
- WANG, D. et al. Distribution of Free 25OHD in elderly population based on LC-MS/MS. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, 2020.
- WANG, L.; SONG, Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. **Clin Respir J.**, v. 12, n. 3, p. 857-864, 2018.
- WANI, A. L. et al. Zinc: An element of extensive medical importance. **Current Medicine Research and Practice**, v. 7, n. 3, p. 90-98, 2017.
- WESSELS, I.; MAYWALD, H.; PISTA, L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. **Nutrients**, v. 9, n. 12, 2017.
- WILLHEIM, M.; THIEN, R.; SCHRATTBAUER, K. et al. Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 3739-44, 1999.
- WINTERGERST, E. S.; MAGGINI, S.; HORNIG, D. H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 51, n. 4, p. 301-323, 2007.
- World Health Organization. **Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report**. Disponível em: <http://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-report/20200127-sitrep-7-2019-ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5_2>.
- ZHANG, J.; XIE, B.; HASHIMOTO, K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. **Brain, Behavior, and Immunity**, 2020.
- ZHANG, L.; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. **J Med Virol.**, v. 92, p. 479–490, 2020.
- ZHOU, W. et al. Association Between Vitamin D Status and Sepsis. **Clin. Lab.**, v. 64, p. 451–460, 2018.
- ZHOU, Y. F.; LUO, B. A.; QIN, L. L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. **Medicine**, v. 98, 2019.