



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 04, pp. 46233-46238, April, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.21671.04.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

POTENCIAIS EFEITOS IMUNOMODULADORES DE NUTRACÊUTICOS NO TRATAMENTO DE COVID-19

*¹Alanna Nunes Soares, ¹Karine Costa Melo, *²Wenderson Costa da Silva, ³Chrisllyne Oliveira da Silva, ¹Rafael Andrade da Silva, ⁴Kaio Germano Sousa da Silva, ⁵Amanda Thais Franco Oliveira, ⁶Lincon Fricks Hernandez, ¹Ianeska Bárbara Ribeiro do Nascimento, ⁷Juliana de Sousa Oliveira Ximenes Cruz, ²Francisléia Falcão França Santos Siqueira, ²Núbia Oliveira da Silva, ⁹Emerson de Sousa Pinheiro, ¹⁰Lucas Sousa Guimarães and ¹¹Francisco das Chagas Araújo Sousa

¹Enfermeiros pelo Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema, Brasil, ²Mestrandos do Programa de Pós-graduação em Biodiversidade, Ambiente e Saúde pela Universidade Estadual do Maranhão – UEMA, Brasil, ³Enfermeira. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências e Saúde Pela Universidade Federal do Piauí – UFPI, Brasil, ⁴Nutricionista pelo Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema, Brasil, ⁵Discente do curso de Psicologia pelo Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema, Brasil, ⁶Mestre em Políticas Públicas de Desenvolvimento Local pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, Brasil, ⁷Pós-graduanda em Obstetrícia pelo Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema, Brasil, ⁹Mestrando em Odontologia pela Universidade de Brasília, UnB, Brasil, ¹⁰Fisioterapeuta pelo Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema, Brasil, ¹¹Doutor em Ciência Animal pela Universidade Federal do Piauí – UFPI, Professor Adjunto da Universidade Estadual do Piauí – UESPI, Brasil.

ARTICLE INFO

Article History:

Received 19th January, 2021

Received in revised form

27th February, 2021

Accepted 03rd March, 2021

Published online 22nd April, 2021

Key Words:

Infecções por Coronavírus, Suplementos Nutricionais, Imunomodulação.

*Corresponding author:

Alanna Nunes Soares

ABSTRACT

Este estudo teve como objetivo analisar os potenciais efeitos dos nutraceuticos no tratamento da Covid-19. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura. Na qual foi utilizada como questão norteadora: “Quais evidências científicas mostram os potenciais efeitos imunomoduladores de nutraceuticos no tratamento de COVID-19?” Consultou-se por meio de descritores e palavras-chave as bases de dados PubMed da *National Library of Medicine*; e a Biblioteca Virtual da Saúde, coordenada pela BIREME e composta de bases de dados bibliográficas produzidas pela Rede BVS. Foram selecionados 11 estudos que abordavam sobre os variados nutraceuticos existentes e sua capacidade comprovada como reforço imunológico, antiviral, antioxidantes e anti-inflamatórios. Sendo os mais descritos o zinco (Zn), vitamina D, vitamina C, curcumina, quercetina e bromelina. Observa-se que o consumo de nutrientes fortalece o organismo e melhora a qualidade de vida das pessoas, sendo uma alternativa a alimentos extremamente industrializados, que não apresentam vantagens quanto a sua ingestão e podem ocasionar prejuízos aos sujeitos, há necessidade de se realizarem mais estudos a fim de comprovar os efeitos de nutraceuticos no tratamento de covid-19, o tempo de consumo e a quantidade correta a ser ingerida para garantir seus efeitos positivos.

Copyright © 2021, Alanna Nunes Soares et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Alanna Nunes Soares, Karine Costa Melo, Wenderson Costa da Silva, Chrisllyne Oliveira da Silva et al. “Potenciais efeitos imunomoduladores de nutraceuticos no tratamento de covid-19”, *International Journal of Development Research*, 11, (04), 46233-46238.

INTRODUCTION

A família Coronavírus diz respeito a um grupo de vírus que estão presentes em diversos animais como: morcegos, camelos, gatos, pangolins, entre outros. Apesar da sua origem zoonótica, os coronavírus apresentam potencial para infectar humanos (Ministério da Saúde, 2021), neste aspecto, destaca-se o coronavírus SARS-CoV (síndrome respiratória aguda grave) em 2002, e o coronavírus MERS-CoV (síndrome respiratória do Oriente Médio) em 2012, que se caracterizaram como doenças respiratórias altamente perigosas e que

fizeram milhares de vítimas. Porém, em 2019 surgia um novo coronavírus até então desconhecido e que se revelou ainda mais perigoso para os humanos, sendo nomeado de SARS-CoV-2 (Hu et al., 2020). Identificado pela primeira vez em Wuhan, província de Hubei na China, trata-se de um vírus de classe RNA com proteína nucleocapsida de sentido positivo e fosforilada, apresentando uma extensa gama de raízes naturais. O novo coronavírus tem capacidade para afetar o sistema respiratório, neurológico, hepático, renal, entre outros (Jin et al., 2020). Apresenta como principais sintomas: febre, tosse seca, dispneia, cefaleia, perda do olfato, paladar, entre outros, podendo acometer indivíduos em qualquer faixa etária, sendo ligada principalmente, a mortalidade de pessoas idosas ou portadores de

doenças crônicas, justamente por acentuar condições pré-existentes (Hu *et al.*, 2020; Triggle *et al.*, 2020). Tendo como principais formas de transmissão gotículas e aerossóis expelidos por pessoas infectadas ao falar, tossir, espirrar ou realizar procedimentos médicos que entram em contato com a mucosa (boca, nariz, olhos) de pessoas não infectadas, ou ainda, através de contato com objetos que foram contaminados e nos quais o coronavírus consegue permanecer por determinado tempo (Lotfi *et al.*, 2020; Dockery *et al.*, 2020). Quanto à prevenção, o isolamento, distanciamento social, lavagem das mãos, evitar tocar olhos e nariz, uso de álcool e máscara, são as formas mais eficazes de prevenir a doença (Lotfi *et al.*, 2020). Quando o coronavírus entra no corpo do indivíduo, desencadeia uma tempestade de citocina que é um dos principais mecanismos de patogênese da doença, onde a inflamação excessiva acaba provocando danos aos pulmões e a outros órgãos (Jin *et al.*, 2020). Por se tratar de uma patologia emergente que ocasionou uma pandemia, há uma grande busca por formas eficazes de prevenção e tratamento, neste sentido, a melhora do sistema imunológico pode gerar resposta imune inata e adaptável em oposição à doença (Hosseini *et al.*, 2020). Sobre essa perspectiva os nutracêuticos, alimentos ou suplementos que produzem efeitos benéficos para o organismo ou proteção contra determinadas doenças, tem ganhado destaque nas pesquisas por seu potencial para melhorar o sistema imunológico e exercer atividades anti-inflamatórias e antioxidantes. Que poderiam atuar na cascata de inflamação e hipercoagulação da covid-19 (Infusino *et al.*, 2020), os nutracêuticos podem incluir nutrientes isolados ou de forma combinada, sendo encontrados em suplementos alimentares ou em alimentos como frutas, peixes, chás, raízes e outros, sendo compostos por vitamina C, E, polifenóis, carotenoides e minerais (Jayawardena *et al.*, 2020).

Diante do exposto, observa-se a necessidade de avaliar os potenciais efeitos imunomoduladores de alguns nutracêuticos no tratamento e prevenção da covid-19, identificando efeitos positivos para o organismo que são cientificamente comprovados e potenciais seguimentos sobre a covid-19. Este estudo teve como problemática “Quais os potenciais efeitos imunomoduladores de nutracêuticos no tratamento de COVID-19?”. Para tal, objetivou-se analisar os potenciais efeitos dos nutracêuticos no tratamento de Covid-19, mais especificamente, identificar os principais nutrientes e seus potenciais efeitos no tratamento de Covid-19; descrever o mecanismo de ação dos nutracêuticos no organismo, discorrer sobre os alimentos funcionais e a importância da combinação dos nutracêuticos para o fortalecimento do sistema imunológico. Dessa forma, a escolha da temática teve início a partir da necessidade de avaliar métodos para prevenir ou atuar no tratamento da covid-19 que apresentassem indícios científicos de efetividade. Neste sentido, a relevância da pesquisa foi apresentar nutracêuticos, descrevendo seus benefícios ao organismo com foco na terapêutica de covid-19, elencando possíveis combinações de nutrientes ou uso isolado que mais mostraram capacidade para atuar como intervenção na doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura. Esta revisão utilizou a metodologia proposta no estudo de Oliveira *et al.* (2016). O processo de revisão integrativa deve seguir uma sucessão de etapas bem definidas, a saber: 1ª. Etapa - identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2ª. Etapa - estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3ª. Etapa - Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; 4ª. Etapa - Categorização dos estudos selecionados; 5ª. Etapa - Análise e interpretação dos resultados; e 6ª. Etapa - Apresentação da revisão/ síntese do conhecimento (Botelho *et al.*, 2011). O tema “POTENCIAIS EFEITOS IMUNOMODULADORES DE NUTRACÊUTICOS NO TRATAMENTO DE COVID-19”, determinou a construção da estratégia PICO, que representa um acrônimo para População ou Problema (P), Intervenção (I), Comparação (C) e Desfechos (O-*outcomes*), na qual foi utilizada para a geração da questão norteadora desta revisão integrativa da literatura: “Quais evidências científicas mostramos potenciais efeitos

imunomoduladores de nutracêuticos no tratamento de COVID-19?”. Para a localização dos estudos relevantes, que respondessem à pergunta de pesquisa, utilizou-se de descritores indexados e não indexados (palavras-chave) nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores foram obtidos a partir do *Medical Subject Headings* (MESH), e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (Quadro 01).

Consultou-se por meio de descritores e palavras-chave as bases de dados PubMed da *National Library of Medicine*; BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), coordenada pela BIREME e composta de bases de dados bibliográficas produzidas pela Rede BVS, como LILACS, além da base de dados MEDLINE e outros tipos de fontes de informação. O elemento C da estratégia PICO não foi abordado nesta pesquisa, pois esta não tem por objetivo comparar intervenções. Os termos utilizados durante a pesquisa foram classificados e combinados nos bancos de dados resultando em estratégias específicas de cada base. A estratégia de busca eletrônica adotada foi a Booleana, conforme demonstrado no Quadro 02. Como critérios de inclusão utilizaram-se estudos disponíveis em sua totalidade, publicados nos últimos cinco anos, de 2016 até 2021, nos idiomas Português, Espanhol e Inglês. Foram excluídos da busca inicial capítulos de livros, resumos, textos incompletos, teses, dissertações, monografias, relatos técnicos e outras formas de publicação que não fossem artigos científicos completos. A análise para seleção dos estudos foi realizada em duas fases, a saber: na primeira, os estudos foram pré-selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão e de acordo com a estratégia de funcionamento e busca de cada base de dados. Encontrou-se quarenta e cinco (45) estudos como busca geral na BVS, sendo que limitando a busca para artigos com texto completo realizado nos últimos cinco anos, obteve-se quarenta (40) estudos, destes foram analisados títulos e resumos onde apenas sete (7) estudos foram condizentes com a questão desta pesquisa.

Na base PUBMED, como busca total foram encontrados vinte e nove (29) estudos, aplicando na pesquisa o filtro que limita por texto completo dos últimos cinco anos, permaneceu em vinte e nove (29) estudos, destes foram analisados títulos e resumos e teve como resultado final de quatro (04) estudos. Na segunda fase os estudos foram analisados quanto ao potencial de participação no estudo, avaliando o atendimento à questão de pesquisa, bem como o tipo de investigação, objetivos, amostra, método, resultados e conclusão. Ao final onze (11) artigos atenderam a questão norteadora e foram adicionados ao estudo. Na análise e interpretação dos resultados foram avaliadas as informações coletadas nos artigos científicos e criadas categorias analíticas que facilitou a ordenação e a sumarização de cada estudo. Essa categorização foi realizada de forma descritiva, indicando os dados mais relevantes para o estudo. A pesquisa levou em consideração os aspectos éticos dos estudos quanto às citações, respeitando a autoria das ideias, os conceitos e as definições presentes nos artigos incluídos nesta revisão. Optou-se pela análise em forma estatística e de forma de texto, utilizando cálculos matemáticos e inferências, que foram apresentados em quadros e tabelas para facilitar a visualização e compreensão.

RESULTADOS

Ao todo 11 estudos foram selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos, extraídos diretamente das bases de dados, e levando em consideração se atenderiam a questão norteadora proposta no estudo. Em relação à abordagem dos estudos 54,5% eram quantitativos e 45,5% qualitativos, o idioma predominante foi inglês com 100%, e a maioria dos estudos tinham procedência da China (27,3%) e Estados Unidos (18,2%), os periódicos que mais publicaram artigo sobre a temática em questão foram *Frontiers in Immunology* (18,2%), *Nutrients* (18,2%) e a *Plos One* (18,2%). Tendo o recorte temporal do período de 2020 o mais prevalente entre os estudos (63,6%), conforme mostra a Tabela 1. Os estudos avaliaram sobre os potenciais efeitos imunomoduladores de nutracêuticos no tratamento de Covid-19, conforme pode ser observado no Quadro 3.

Os estudos abordavam sobre os variados nutracêuticos existentes e sua capacidade comprovada como reforço imunológico, antiviral, antioxidantes e anti-inflamatórios. Sendo os mais descritos o zinco (Zn), vitamina D, vitamina C, curcumina, quercetina e bromelina. Avaliando também o agrupamento de dois ou mais nutracêuticos e o seu possível efeito no organismo, bem como investigar seu uso como suplementação alimentar e se estas poderiam ajudara impulsionar o sistema imunológico, prevenir a propagação do vírus, impedir a progressão da doença paraestágio grave, e suprimir ainda mais a hiperinflamação, proporcionando um suporte terapêutico contra o COVID-19.

nutrientes mais citados pelos artigos com potencial efeito no tratamento da Covid-19 foram o zinco, a vitamina D, a curcumina e a quercetina. O zinco é um metal essencial para preservar a integridade do epitélio respiratório, sua suplementação é capaz de melhorar a depuração mucociliar, diminuir a replicação viral, reduzir deteriorações pulmonares e minimizar infecções secundárias (Wessels *et al.*, 2020). Ele também tem ação anti-inflamatória, antiviral e antioxidante (Mrityunjaya *et al.*, 2020). Segundo Alkhatib (2020), a vitamina D possui vários mecanismos, entre eles o poder de prevenir lesões pulmonares. Além disso, a suplementação dessa vitamina fortalece as respostas imunes inatas que mantém a saúde do trato

Quadro 1. Elementos da estratégia PICO, descritores e palavras-chave utilizados. Caxias, MA, Brasil, 2021

Elementos	Decs	Mesh	Palavras-chave
P	COVID-19	"Infecções por Coronavirus" "Coronavirus Infections" "Infecciones por Coronavirus"	"CoronavirusInfections" "COVID-19"
I	Alimentos Nutracêuticos	"Suplementos Nutricionais" "Dietary Supplements" "Suplementos Dietéticos"	"Dietary Supplements" -
C	-	-	-
O	Efeitos Imunomoduladores	"Imunomodulação" "Immunomodulation" "Inmunomodulación"	"Immunomodulation" "Immune response"

Fonte: Descritores, Títulos e Palavras-chaves, 2021.

Tabela 1. Análise descritiva das produções científicas acerca dos Potenciais efeitos imunomoduladores de nutracêuticos no tratamento de Covid-19. Caxias, MA, Brasil, 2021 (n=11)

Variáveis	N	%
Abordagem do estudo		
Quantitativo	06	54,5
Qualitativo	05	45,5
Idioma		
Inglês	11	100,0
Procedência		
Alemanha	01	9,1
Coréia do Sul	01	9,1
China	03	27,3
Espanha	01	9,1
Estados Unidos	02	18,2
Grécia	01	9,1
Índia	01	9,1
Inglaterra	01	9,1
Periódico		
International Journal of Biological Macromolecules	01	9,1
Metabolism Open	01	9,1
Frontiers in Immunology	02	18,2
Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry	01	9,1
Journal of Translational Medicine	01	9,1
Nutrients	02	18,2
Plos One	01	9,1
Wiley	02	18,2
Ano		
2021	02	18,2
2020	07	63,6
2019	01	9,1
2017	01	9,1

DISCUSSÃO

Principais nutrientes e seus potenciais efeitos no tratamento de Covid-19: Tratando-se do SARS-CoV-2, os nutracêuticos podem ser utilizados como estratégia potencial para aumentar a resposta imunológica para impedir a infecção, além disso, vários nutrientes, como algumas vitaminas e minerais naturais, possuem poder de diminuir o estresse oxidativo, a inflamação e a tempestade de citocinas, diminuindo os prejuízos aos tecidos (Alkhatib, 2020; Mrityunjaya *et al.*, 2020). De acordo com Mrityunjaya *et al.* (2020), muitos suplementos presentes em ervas, vegetais e frutas tem a capacidade de reduzir o risco ou a gravidade de diversas infecções virais, principalmente em pessoas com inadequação do consumo dietético, sendo assim, esses nutrientes podem ser reaproveitados para atenuar os efeitos do SARS-CoV-2 no organismo. Após análise, os

respiratório, o protegendo da inflamação causada pelo vírus (Xu *et al.*, 2020). A curcumina é um pigmento que possui vários atributos medicinais sendo utilizada como anti-inflamatório desde a Antiguidade, porém tem também outras ações biológicas, como propriedades antibacterianas, apoptóticas (defendendo as células contra vírus), e antioxidantes (Kritis *et al.*, 2020; Xu e Liu, 2017). Já a quercetina é um antioxidante com atividade anti-inflamatória e bioativos antivirais (Abianet *et al.*, 2020). O estudo realizado por Gu *et al.* (2021) demonstrou que a quercetina pode ser um dos flavonoides com poder de impedir o ciclo infeccioso do coronavírus, desempenhando também efeitos essenciais no tratamento de lesões renais ocasionadas por Covid-19. A pesquisa de Akhter *et al.* (2021) mostrou, de modo in vitro, que a combinação de Bromelaina e Acetilcisteína possui um efeito inibidor do SARS-CoV-2, impedindo que ele se replique.

Quadro 3. Publicações incluídas segundo autor/ ano, título e objetivo principal. Caxias, MA, Brasil, 2021

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO PRINCIPAL
Abian et al. (2020)	Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening	Relatar a caracterização biofísica da estabilidade estrutural e da atividade catalítica de 3CLpro de SARS-CoV-2, a partir de um procedimento de triagem molecular experimental <i>in vitro</i> .
Alkhatib (2020)	Antiviral Functional Foods and Exercise Lifestyle Prevention of Coronavirus	Apresentar evidências importantes sobre como alimentos funcionais e abordagens de estilo de vida, incluindo atividade física, eficazes para cardiometabólico resultam na prevenção de doenças.
Chen et al.(2020)	A Novel Combination of Vitamin C, Curcumin and Glycyrrhizic Acid Potentially Regulates Immune and Inflammatory Response Associated with Coronavirus Infections: A Perspective from System Biology Analysis	Aplicar técnicas de biologia de sistema para investigar processos e vias biológicas que são regulados pelo VCG Plus (vitamina C, curcumina e ácido glicirrízico), e para ilustrar como esses processos e vias biológicas podem estar associado à proteção contra infecções por Novos coronavírus (CoV).
Gu et al.(2021)	Quercetin as a potential treatment for COVID-19-induced acute kidney injury: Based on network pharmacology and molecular docking study	Analisar os efeitos e mecanismos potenciais da quercetina na indução de COVID-19 AKI por farmacologia de rede e as interações moleculares entre a quercetina e os receptores alvo SARS-CoV-2 estudados por docking molecular.
Jo et al. (2019)	Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids	Empregar um método proteolítico para sondar compostos inibidores SARS-CoV 3CLpro.
Kritis et al. (2020)	The combination of bromelain and curcumin as an immune-boosting nutraceutical in the prevention of severe COVID-19	Apresentar os mecanismos de ação da curcumina e da bromelaína interferindo nas etapas cruciais da fisiopatologia de COVID-19, e propor um potencial papel terapêutico na prevenção de graves de COVID-19.
Mrityunjaya et al.(2020)	Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19	Explorar o reaproveitamento de compostos naturais e suas capacidades em potencial de fornecer alternativas contra COVID-19.
Sagar et al.(2020)	Bromelain inhibits SARS-CoV-2 infection via targeting ACE-2, TMPRSS2, and spike protein	Avaliar os efeitos da bromelaína na inibição de infecção por SARS-CoV-2 por meio de direcionamento ACE-2, TMPRSS2 e proteína spike.
Wessels et al. (2020)	The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis	Discutir o potencial do zinco como agente preventivo e terapêutico sozinho ou em combinação com outro.
Xu et al.(2020)	The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19	Fornecer uma visão geral da recém-descoberta da vitamina D e funções funcionais não clássicas em imunomoduladores para prevenir a infecção viral, inibir a SRC e revelar a importância de compreender a vitamina D extra-renal no metabolismo em busca de benefícios alternativos da vitamina D e suplementação.
Xu e Liu(2017)	Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF-κB signaling pathway	Investigar se a curcumina pode aliviar a inflamação pulmonar causada pela infecção IAV, e se é possível que seus mecanismos tenham potencial terapêutico.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Outros nutrientes citados foram a vitamina C, o cinamaldeído, a alicina, a piperina, o selênio, a própolis, e a lactoferrina, todos com potencial anti-inflamatório, imunomodulador e antioxidante (Mrityunjaya *et al.*, 2020).

Mecanismos de ação dos nutracêuticos no organismo: Os nutracêuticos atuam de diferentes formas no organismo, desempenhando papéis importantes na manutenção do sistema imunológico como, por exemplo, o zinco (Zn) que é um elemento estrutural e está envolvido em vários processos biológicos, atua como cofator, molécula de sinalização e consegue inibir vias de sinalização tais como TNF- α , IFN- γ e JAK-STAT envolvidas nos processos inflamatórios e proteger contra o estresse oxidativo. Além disso, o zinco atua diretamente modulando a entrada viral, fusão, replicação, tradução de proteínas virais e brotamento de vírus respiratórios (Mrityunjaya *et al.*, 2020). Conforme Mrityunjaya *et al.* (2020) a vitamina D também atua na atividade anti-inflamatória, pois bloqueia a ativação de NF- κ B p65 por via de regulação positiva de I-kappa-B- α (IKB- α). Consegue diminuir a expressão das citocinas pró-inflamatórias do tipo 1: IL-12, IL-16, IL-8, TNF- α e IFN- γ e aumenta as citocinas tipo 2 IL-4, IL-5, IL-10, e regula positivamente os níveis de antioxidante NRF-2, facilita que as funções mitocondriais estejam equilibradas. A vitamina D tem um grande potencial no reforço da imunidade, pois é capaz de induzir a diferenciação de macrófagos e regular positivamente a expressão de CD14 e dos receptores Toll-like, e também estimular a expressão de CYP27B1 em macrófagos. Dentre os principais mecanismos de imunomodulação da vitamina D temos a ação antibacteriana direta e ações antivirais por meio da indução de catelicidina e peptídeos de defesa.

Modulação e equilíbrio do subconjunto T-helper inibindo células efectoras Th1 e Th17, induzindo células Th2 e aumentando o desenvolvimento dessas células. Além disso, consegue suprimir a liberação de citocinas pró - inflamatórias, incluindo IL2, IL6, IL12, INF γ , TNF α , NF - κ B, etc., de respostas imunes inatas e adaptativas (Xu *et al.*, 2020). Entretanto não existem relatos que a vitamina D possa afetar diretamente na replicação do vírus ou na carga viral, até o momento entende-se que vitamina D pode atuar na atividade antiviral através da supressão da inflamação induzida por vírus e nessa perspectiva tal função possivelmente pode ajudar na supressão da tempestade de citocinasna infecção por SARS-CoV-2(Mrityunjaya *et al.*, 2020). Nos estudos de Gu *et al.* (2021) foi relatado que a quercetina também possui mecanismos protetores na lesão renal aguda induzida por COVID-19, podendo agir no bloqueio da ativação inflamatória, vias de sinalização relacionadas à apoptose celular e como um inibidor da SARS-CoV-2 por meio da ligação com os sítios ativos da protease principal 3CL da SARS-CoV-2 e ACE2, suprimindo as funções das proteínas para cortar o ciclo de vida viral. A quercetina possui mecanismos de inibição na produção das enzimas TNF- α , IL-8, IL-1 α , COX e LOX. Além dos efeitos antivirais contra RNA (influenza e coronavírus) e vírus DNA (herpesvírus). Ela atua como ligante para a proteína S do vírus e ACE 2, desta forma interferindo na ligação do vírus às células(Mrityunjaya *et al.*, 2020). A curcumina possui bioatividades diversificadas que derivam de sua capacidade de modular um número de componentes da via de sinalização, como a transformação de crescimento de fosforilase quinase, moléculas de adesão, proteína C reativa, citocinas pró-inflamatórias, NF- κ B, proteínas apoptóticas e dentre outras (Abian *et al.*, 2020). Nos estudos de Xu e Liu (2017) ao realizarem

um estudo experimental em camundongos sobre os efeitos da curcumina no vírus da influenza, obtiveram como resultados que a influenza resulta em respostas inflamatórias de células imunes, principalmente os macrófagos, e a curcumina confere certa proteção contra o vírus, limitando a expansão da célula imune e regulando a produção de citocinas pró-inflamatórias por meio da inibição da via de sinalização NF- κ B. Entretanto ao avaliar o mesmo contexto em humanos, observou-se que a curcumina não tem efeito sobre o vírus e na capacidade de defesa do macrófago humano, mas que de fato ela diminui a regulação da produção de citocinas (TNF- α , IFN- α e IL-6). Dentre as ações da curcumina destacam-se a estimulação da produção de interferon do hospedeiro para ativar a imunidade inata do hospedeiro. Consegue se ligar à proteína S no receptor RBD e ACE2 e inibe a entrada do vírus, também consegue inibir as vias de sinalização de NF- κ B, cyclinD1, COX-2, TNF- α e STAT. Além disso, possui capacidade de neutralizar radicais livres e aumentar a produção de enzimas antioxidantes. Através desses mecanismos previne infecção por gripe e melhora a imunidade inata (Mrityunjaya *et al.*, 2020). Segundo Sagar *et al.* (2020) destacaram-se os mecanismos de ação da bromelina, sendo um deles a atividade da cisteína-protease, capaz de realizar a clivagem de células hospedeiras ACE-2 e SARS-CoV-2, reduzindo significativamente a ligação da proteína S para células SARS-CoV-2. Diminuindo a infecção viral, além disso, reduziu significativamente as cópias de RNA viral do SARS-CoV-2. A combinação dos nutraceuticos demonstra uma potencialização dos mecanismos de ações dos mesmos, como a utilização da bromelina e a curcumina, que exercem múltiplas ações imunomoduladoras interferindo nas etapas cruciais da fisiopatologia da COVID-19, assim a ação proteolítica da bromelina promove substancialmente a absorção de curcumina aumentando sua biodisponibilidade, e tornando um importante reforço imunológico e antiviral (Kritis *et al.*, 2020). A vitamina C (VC) atua principalmente na diminuição das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IFN- γ e aumenta a produção de IL-10 anti-inflamatória. Consegue reduzir a duração e a gravidade das infecções respiratórias superiores (infecções virais). Elimina espécies reativas de oxigênio (ROS), alquilação de proteínas e evita a peroxidação lipídica, desta forma protege as células da oxidação de dano celular induzido por estresse e contribui no reforço imunológico (Mrityunjaya *et al.*, 2020). É notória a importância dos nutraceuticos para o organismo, tendo suas funções no reforço imunológico comprovadas, entretanto, ainda são necessários mais estudos que viabilizem resultados em conformes com os encontrados em outros estudos clínicos, e que assegurem o uso dos mesmos como aporte terapêutico em infecções por coronavírus e outras patologias, pois representariam uma terapia alternativa e complementar ao tratamento usualmente utilizado e até mesmo potencialmente para prevenção de casos mais graves de COVID-19 (Kritis *et al.*, 2020; Gu *et al.*, 2020; Xu e Liu, 2017).

Alimentos funcionais e a importância da combinação de nutraceuticos para o fortalecimento do sistema imunológico: A patogênese da COVID-19 não está totalmente esclarecida, porém há evidências científicas que sugerem duas fases principais. Na primeira fase, o indivíduo é assintomático e o vírus pode não ser detectável, na segunda fase o sujeito enfrenta alta carga viral e podem surgir diversos sintomas. Onde o consumo de nutraceuticos tem potencial para aumentar a imunidade e atuar na fase 1, reduzindo o estresse oxidativo, a inflamação excessiva e a tempestade de citocinas tendo impacto direto na fase 2 e minimizando suas implicações. Neste aspecto, muitos nutraceuticos tem comprovação científica sobre sua eficácia no tratamento de diversas infecções virais (Mrityunjaya *et al.*, 2020). Os nutraceuticos e alimentos funcionais são compostos por diversos nutrientes como: esteróis, flavonoides, ácidos graxos insaturados, polifenóis, terpenóides, vitaminas A, C, D, vitaminas do complexo B, zinco, cobre, ferro, selênio, magnésio, entre outros, estando presentes principalmente em frutas, verduras, ervas, peixes oleosos, nozes, azeites, chás ou suplementos vitamínicos (Alkhatib, 2020). Visto a importância dos nutrientes para o equilíbrio do corpo, Chen *et al.* (2020) afirmam que a combinação de nutraceuticos pode ser eficaz para atenuar a resposta inflamatória e prevenir a tempestade de citocinas, onde a combinação entre vitamina C, curcumina e o ácido glicirrízico evidenciaram potencial para regular o sistema

imunológico. A combinação de atividades físicas e alimentação desempenham um importante papel para a qualidade de vida das pessoas, onde se devem procurar alimentos que sejam fonte de nutrientes e que atendam às necessidades e gostos individuais, sobre os alimentos funcionais pode-se destacar: iogurtes, pickles, azeite de oliva, sementes de damasco, café, alcaçuz, canela, romã, goiaba e outros alimentos que devem ser ingeridos frequentemente e que de forma associada, tem seus benefícios potencializados (Alkhatib, 2020). Cada nutraceutico apresenta determinadas aplicações, porém, de forma geral pode-se citar: capacidade para reduzir tempestade de citocinas, ação antioxidante e ação imunomoduladora (Xu e Liu, 2017). Destaca-se ainda, a utilização dessas substâncias para o tratamento de doenças cardiovasculares, síndromes gripais, e até mesmo alguns tipos de câncer, além das propriedades antivirais e, potencial para atuar no tratamento da covid-19, no qual a bromelina vem evidenciando uma grande potencialidade para agir contra o SARS-CoV-2 (Sagar *et al.*, 2020). Visando a ampliação dos benefícios da ingestão dos nutraceuticos e alimentos funcionais, tem-se pesquisado sobre a combinação de nutrientes para combater o vírus no organismo ou atenuar seus efeitos, neste sentido, a junção de bromelina e curcumina tem demonstrado efeito anticoagulante e anti-inflamatório interferindo na patogênese da doença e prevenindo que a mesma evolua de forma grave (Kristis *et al.*, 2020). A ação combinada de nutrientes constitui um importante fator para melhorar o sistema imunológico e potencialmente, prevenir ou atuar no tratamento da covid-19. No qual observou-se que bromelina e Acetilcisteína apresentam propriedades capazes de inibir a infeciosidade da patologia, e o uso de flavonoides também demonstraram propriedades inibitórias sobre o vírus, o que torna-se bastante útil para a ciência e sociedade uma vez que, o vírus vem sofrendo diversas mutações e, o uso de nutraceuticos são uma opção viável a população (Akhter *et al.*, 2020; Jo *et al.*, 2020).

Considerações Finais

Este estudo permitiu observar o potencial imunomodulador de alguns nutraceuticos na prevenção ou tratamento de covid-19, descrevendo os benefícios para o organismo e potenciais efeitos sobre a patologia. Onde foi evidenciado que o consumo de alimentos funcionais e nutraceuticos auxiliam o sistema imunológico e podem eventualmente prevenir ou minimizar os sintomas da covid-19, principalmente se utilizados de forma combinada. Apresentam ainda, eficácia comprovada no tratamento de diversas doenças virais, cardiovasculares, tendo ação anti-inflamatória, ação antioxidante entre outras. Diante das evidências encontradas, observa-se que o consumo de nutrientes fortalece o organismo e melhora a qualidade de vida das pessoas, sendo uma alternativa a alimentos extremamente industrializados, que não apresentam vantagens quanto a sua ingestão e podem ocasionar prejuízos aos sujeitos. Já que os nutrientes são indispensáveis à saúde, deve-se adaptar a ingesta de alimentos funcionais e nutraceuticos a realidade de cada indivíduo, fazendo uso dos alimentos que são de fácil acesso, pois há uma grande variedade de frutas, verduras, peixes oleosos, sementes, azeites e outros alimentos funcionais disponíveis a diversas regiões. Como limitações do estudo tem-se o fato de não existirem na literatura, pesquisas que determinem a total eficácia de nutraceuticos para tratar ou prevenir a covid-19. Além disso, ainda não é possível determinar a quantidade exata de nutraceuticos que devem ser ingeridos para garantir os potenciais efeitos contra o coronavírus. Por fim, o estudo possibilitou expandir os conhecimentos acerca do coronavírus, dos nutraceuticos e alimentos funcionais, as vantagens do seu consumo e potenciais efeitos para prevenir ou atuar no tratamento da covid-19. Dessa forma, há a necessidade de se realizarem mais estudos a fim de comprovar os efeitos de nutraceuticos no tratamento de covid-19, o tempo de consumo e a quantidade correta a ser ingerida para garantir seus efeitos positivos.

REFERÊNCIAS

Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A, Ceballos-Laita L, Vega S, Reyburn HT, Rizzuti B, Velazquez-Campoy A 2020.

- Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164: 1693-1703.
- AkhterJ, QuéromèsG, Pillai K, Kepenekian V, BadarS, MekkiAH, Frobert E, Valle SJ, Morris DL 2021. The Combination of Bromelain and Acetylcysteine BromAc Synergistically Inactivates SARS-CoV-2. *Viruses*, 132: e425.
- AlkhatibA 2020. Antiviral Functional Foods and Exercise Lifestyle Prevention of Coronavirus. *Nutrients*, 129: e2633
- Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M 2011. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão E Sociedade*, 511: 121-136.
- ChenL, HuC, HoodM, ZhangX, Zhang L, Kan J, Du J 2020. A Novel Combination of Vitamin C, Curcumin and Glycyrrhizic Acid Potentially Regulates Immune and Inflammatory Response Associated with Coronavirus Infections: A Perspective from System Biology Analysis. *Nutrients*, 12: e1193.
- Dockery DM, RoweSG, MurphyMA, KrzystolikMG2020. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med.*, 591: 137-140.
- Gu Y, Zhang M, Cen H, Wu Y, Lu Z, Lu F, Liu X-S, Lan, H. 2021. Quercetin as a potential treatment for COVID-19-induced acute kidney injury: Based on network pharmacology and molecular docking study. *PLOS ONE*, 161: e0245209
- Hosseini ES, Kashani NR, Nikzad H, Azadbakht J, BafraniHH,KashaniHH 2020. The novel coronavirus Disease-2019 COVID-19: Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*, 551: 1-9.
- Hu B, Guo H, Zhou P,Shi Z2020. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.*, 193: 141-154.
- InfusinoF, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P,Ceccarelli G, Santinelli L, Cavarretta E, Marullo AGM, Miraldi F, Carnevale R, Nocella C, Biondi-Zoccai G, Pagnini C, Schiavon S, Pugliese F, Frati G, d'Ettore G2020. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients*, 126: 1718
- Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P 2020. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr*, 144: 367-382.
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, ChenS, Zhang W, Duan G2020. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 124: e372.
- Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS 2020. Inibição de SARS-CoV 3CL protease por flavonoides. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 351: 145-151.
- Kritis P, KarampelaI, Kokoris S, DalamagaM 2020. The combination of bromelain and curcumin as an immune-boosting nutraceutical in the prevention of severe COVID-19. *Metabolism Open*, 8: e100066.
- LotfiM, HamblinMR, Rezaei N 2020. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.*, 508: 254-266.
- Ministério da Saúde BR 2021. *Guia de vigilância epidemiológica: Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019*. Brasília: Ministério da Saúde.
- MrityunjayaM, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami PM,RavindraPV 2020. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11: 570122.
- Oliveira FBM, Costa ACAL, Alves DL, França JF, Macedo MS, Santos RD 2016. Relação entre a sobrecarga de trabalho e erros de administração de medicação na assistência hospitalar. *Revista Ciências & Saberes*, 22: 325-334.
- Sagar S, Rathinavel AK, Lutz WE, Struble LR, Khurana S, Schnaubelt AT, Mishra NK, Guda C, Palermo NY, Broadhurst MJ, Hoffmann T, Reid PM, Borgstahl GEO, Radhakrishnan P 2021. Bromelain inhibits SARS-CoV-2 infection via targeting ACE-2, TMPRSS2, and spike protein. *Clin. Transl. Med.*, 11: e281. Reid *et al.* 2020
- TriggleCR, Bansal D, Farag EABA, Ding H, SultanAA 2020. COVID-19: Learning from Lessons To Guide Treatment and Prevention Interventions. *mSphere*, 5: e00317-20
- WesselsI, Rolles B, RinkL 2020. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 11: e 1712.
- Xu Y, BaylinkDJ, Chen C, Reeves ME, Xiao J, LacyC, Lau E, Cao, H2020. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 181: e322
- XuY, Liu L 2017. Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF- κB signaling pathway. *Influenza Other Respi Viruses*, 115, 457-463.
