

A Coinfecção COVID/HIV e a Vitamina D

Nathana Ciniglia, Gloria Regina M da Silveira & Lucia Marques Vianna



Programa de Pós-Graduação PPHIV/HV



Este é mais um material educativo da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, sem fins lucrativos.

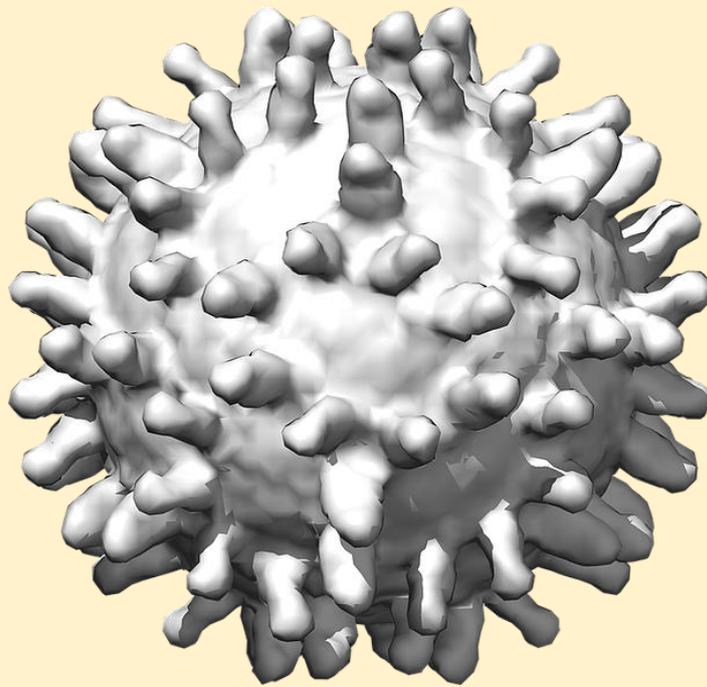
As autoras

Lucia Marques Vianna é Professora Titular Emérita do Departamento de Nutrição Aplicada, Escola de Nutrição da UNIRIO, Fundadora do Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas (LINDCD), Colaboradora de Programas de Pós-Graduação da Escola de Nutrição e da Escola de Medicina e Cirurgia

Gloria Regina Mesquita da Silveira, é Professora Associada do Departamento de Nutrição Aplicada, Escola de Nutrição da UNIRIO, Membro do Corpo Docente do Programa PPGHIV/HV da Escola de Medicina e Cirurgia

Nathana Ciniglia, é egressa do LINDCD, Especialista em Nutrição Clínica com ênfase em Ortomolecular e Fitoterapia, Especialista em Segurança Alimentar e Nutricional pela UNIRIO, Pós-Graduada do Programa PPGHIV/HV

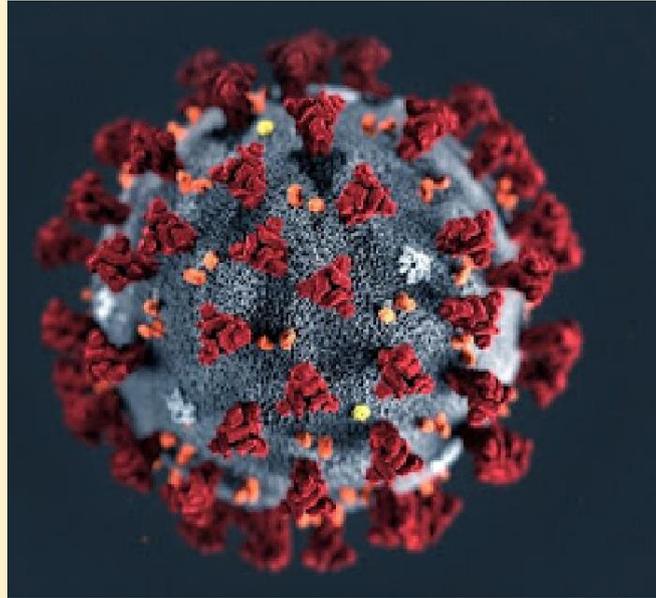
A partir do momento que a pandemia avança surgem relatos de infecção simultânea, e abre-se um novo capítulo de interesse de investigação que tenta identificar quais os riscos da infecção simultânea, como se dá a evolução da COVID nesses indivíduos, quais as condutas atuais...



INTRODUÇÃO

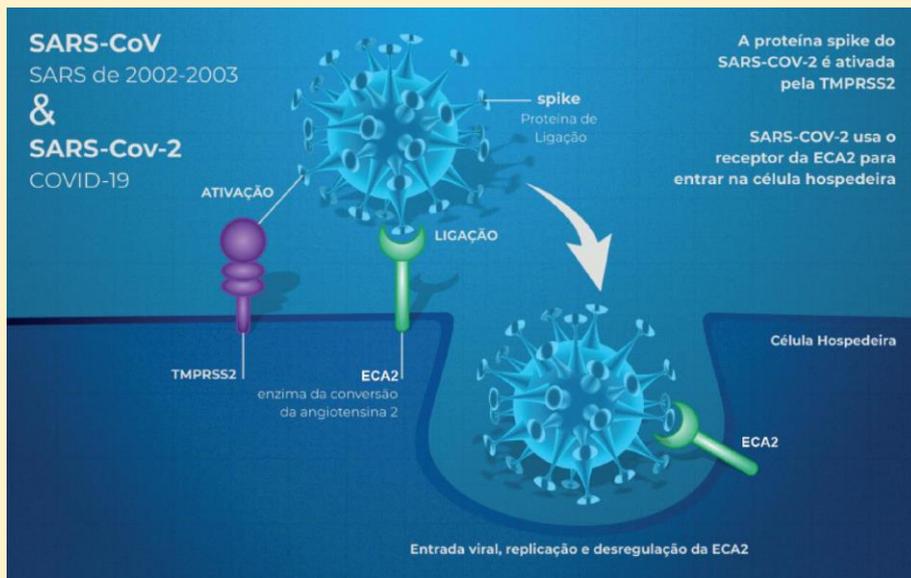
Entende-se que a pandemia Covid-19, decretada pela OMS em março de 2020, teve início em Wuhan maior cidade da província de Hubei (China) e, é resultante da reintrodução do vírus corona na humanidade, o que ocorreu inicialmente em 2002 na Ásia causando a Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS) e em 2012 no Oriente Médio sendo responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) (HUANG *et al.*, 2020). No que se refere a morfologia, seu agente é um vírus zoonótico, portanto tem como hospedeiros iniciais os animais silvestres: morcegos, pangolins, aves e outros animais. Pertencente à família *Coronaviridae* e à sub-família *Orthocoronavirinae*; seu genoma foi sequenciado sendo 97,2% idêntico ao expresso em morcegos: o vírus corona RaTG13 e 79,5% semelhante ao SARS-CoV da síndrome respiratória aguda severa (GUO *et al.*, 2020).

É um vírus RNA, microscopicamente em forma de coroa, apresentando em sua estrutura proteínas: de membrana, do nucleocapsídeo, do envelope viral e bem na sua superfície a proteína S que forma projeções chamadas Spike, e, a qual está atribuída a patogenicidade, isto porque, apresenta alta afinidade por receptores das células alvo (AARESTRUP, 2020).



Atualmente são reconhecidos pelo menos dois mecanismos de penetração e inserção nas células alvo: via receptores da enzima conversora de angiotensina-2(ACE-2), e através da ação da hemaglutinina esterase da superfície viral, que interage com resíduos de ácido siálico que fazem parte da membrana celular humana (UZUNIAN,2020)

A molécula ACE-2 é expressa em células epiteliais dos alvéolos pulmonares, intestinais, no endotélio...e, na literatura encontram-se relatos de aumento de sua expressão em morbidades como diabetes, hipertensão arterial o que em parte pode explicar a prevalência de casos graves em indivíduos com estas patologias (SCHOLZ *et al.*, 2020). É também interessante observar que as doenças crônico degenerativas não transmissíveis como por exemplo a obesidade, também estão associadas a uma resposta imune menos eficaz (CHANDRA *et al.*, 2020; VIANNA & CINIGLIA, 2020).

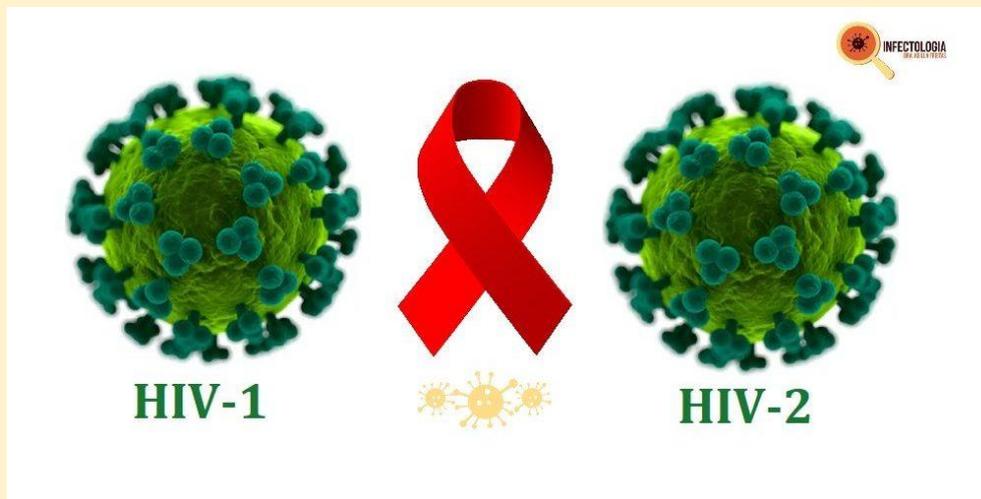


Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000701051&lng=en&nrm=iso.

Estudos recentes vêm demonstrando que as proteínas virais são capazes de interagir com específicos subdomínios do Fator Nuclear Kappa B ativando a expressão deste fator de transcrição que é um dos principais mediadores envolvido na geração de citocinas pró-inflamatórias, o que em parte explica a chamada síndrome da tempestade de citocinas observada no quadro clínico de casos moderados e graves. Segundo esses estudos, proteínas virais seriam capazes de inibir o Interferon Tipo I e, portanto, prejudicar a defesa do hospedeiro (FIORINO S et al, 2020).

O HIV E A COINFEÇÃO : COVID / HIV

HIV (human immunodeficiency vírus) é a sigla para o vírus da imunodeficiência humana que causa a Síndrome da Imunodeficiência adquirida (Acquired immunodeficiency syndrome =AIDS), na língua portuguesa SIDA. É um vírus da família *Retroviridae*, do gênero *Lentivirus* e sua transmissão pode ocorrer por via parenteral, sexual ou vertical. Cientistas já fizeram a genotipagem do vírus e identificaram que o HIV-1 é o mais patogênico e o mais prevalente no mundo; já o HIV-2 é endêmico na África Ocidental e Àsia.



Fonte: <https://www.drakeillafreitas.com.br/tipos-de-hiv/>

Quando ocorre a infecção, se dá a primeira fase chamada de fase aguda que pode variar de três a seis semanas para os surgimentos dos sintomas semelhantes à gripe: febre, cansaço, mal-estar, dor de garganta, anorexia ...

A fase seguinte é assintomática e o indivíduo pode conviver com o vírus HIV sem sintomas durante muitos anos.

Com o frequente ataque ao Sistema Imune e/ou sem tratamento com antirretroviral instala-se o quadro sindrômico caracterizado por: sudorese noturna, adinamia, hipertermia, diarreia crônica, desnutrição consumptiva com caquexia e laboratorialmente a contagem de Linfócitos T CD4 apresenta-se menor que 200 cel/ml.

A AIDS, caracteriza-se pela supressão profunda da imunidade tornando o indivíduo suscetível às chamadas infecções oportunistas, quando podem ocorrer: pneumonias, tuberculose, neoplasias secundárias....

Sabendo-se que o HIV destrói linfócitos CD4+, Guo *et al.*, 2020, relatam que pacientes com HIV/aids devido a sua imunidade comprometida podem desenvolver alterações inflamatórias e sintomas clínicos da doença, sugerindo que o uso precoce de corticosteroides no tratamento para COVID-19 deve ser adotado. Outros estudos tentam identificar se os antirretrovirais usados por portadores do vírus HIV seriam capazes de amenizar a infecção pelo SARS-CoV-2.

Porém, estudos observacionais disponíveis não permitem concluir que a TARV possa minimizar ou prevenir o acometimento da COVID-19 (MIRZAEI *et al.*, 2020). Em adição, XU *et al.*, (2020), relataram em um ensaio clínico composto por 199 pacientes que o lopinavir em conjunto com ritonavir não teve benefício sobre o tratamento padrão para COVID-19.

Mirzaei *et al.*, (2020) associaram a mortalidade em PVHIV coinfectada pelo SARS-CoV2 à presença de comorbidades como, diabetes, hipertensão arterial e à idade avançada do que propriamente ao vírus HIV. Os autores observaram que entre PVHIV ou pessoas não infectadas, o risco de severidade da doença aparentemente é o mesmo, salvo se PVHIV não estejam fazendo o tratamento antirretroviral (TARV) ou estejam com níveis de CD4+ diminuídos, pois isso aumenta as chances de imunodepressão e os tornam vulneráveis.

Nesses casos, PVHIV podem ser considerados como grupo de risco e de maior severidade, principalmente devido também ao maior risco de pneumonia, pois é uma infecção respiratória oportunista para o paciente HIV e é um dos desfechos da COVID-19 (MIRZAEI *et al.*, 2020, GUO *et al.*, 2020).

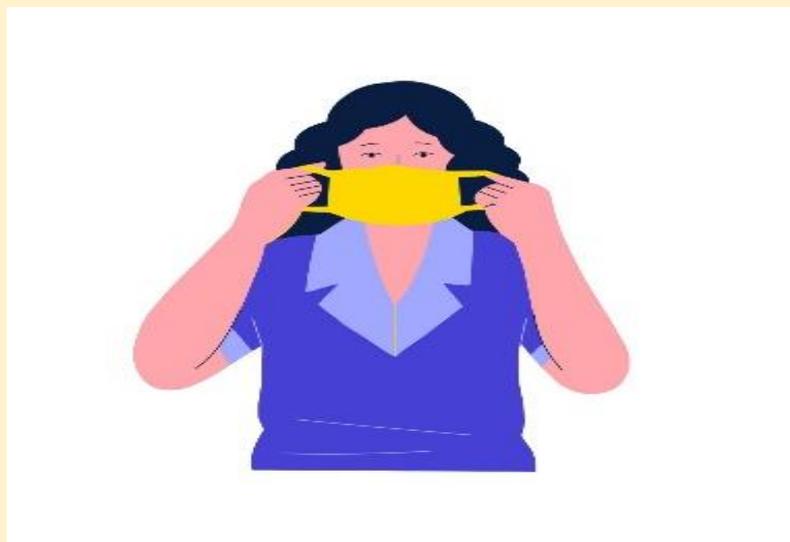
Já Okoh *et al.*, (2020), observaram que PVHIV diagnosticados com COVID-19 compartilham características clínicas e resultados semelhantes com outros indivíduos hospitalizados. Os autores reportaram que metade dos pacientes foram tratados em ambulatório, sem morbidade e mortalidade relatada. A sobrevida hospitalar atingiu 85% da amostra e 23% dos pacientes necessitaram de internação na unidade de terapia intensiva. Entretanto, essa amostragem se caracterizava por apresentar baixa carga viral e níveis altos de CD4+.

A pandemia vem apresentando diversas barreiras e desafios ao tratamento (JIANG, ZHOU & TANG, 2020). Shiau *et al.*, (2020), não descartam que a infecção pela COVID-19 exibe uma infinidade de desafios para a saúde das PVHIV, ainda mais a longo prazo, podendo desencadear maior risco de morbimortalidade. Porém, a literatura ainda é inconsistente quanto a considerar a população HIV, como grupo de risco para a COVID-19.

Especialistas estão ainda aguardando por estudos com amostragem maior para entender se eles são considerados grupos de risco ou não. Como é uma pandemia recente, as informações estão inconclusivas e dessa forma, PVHIV devem seguir as orientações repassadas pelas autoridades de saúde.

Esses dados reforçam a importância da manutenção da TARV além de todas as diretrizes adotadas para o tratamento do HIV/aids, bem como aquelas preconizadas na prevenção da COVID-19.





Alterações Metabólicas e Estratégias Nutricionais

As doenças que cursam com processo inflamatório crônico apresentam uma gama de alterações metabólicas e estão dentre as condições que oferecem o pior prognóstico para a COVID-19. Dentre os achados, destacam-se a hiperglicemia e hiperinsulinemia que estão associadas ao desequilíbrio do sistema oxi-redox que, resumidamente, se caracteriza pela inibição da betaoxidação e aumentada geração de ATP via glicose decorrendo em depleção de NAD⁺ e diminuição de NADPH e glutathiona reduzida(GSH), e aumento da geração de espécies reativas ao oxigênio ,glicosilação da hemoglobina e oxidação do heme. Ao mesmo tempo, a hiperinsulinemia diminui a atividade da enzima sulfotransferase e por fim favorece a agregação de células vermelhas, plaquetas e endoteliais concorrendo para a trombose. A hiperinsulinemia também aumenta a excreção urinária de Magnésio, que é envolvido na ativação da vitamina D, considerada imunomoduladora.

Portanto ,uma das estratégias nutricionais propõe a regulação da glicemia e da insulinemia preconizando a redução de consumo de carboidratos simples e reforçando a inclusão de fontes alimentares de Magnésio e Vitamina D ou sua suplementação em casos específicos (COOPRE ID et al,2020).

Durante a infecção a observada tempestade de citocinas do processo inflamatório exacerbado é de mais difícil controle sob condições como diabetes,hipertensão arterial, obesidade, coinfeções.... e em indivíduos com histórico prévio de alimentação e nutrição inadequado. Devido a isso, a literatura vem se dedicando a esta área de estudo paralelamente às investigações de remédios e vacinas que possam frear o avanço da pandemia.

Em recente revisão foram listados nutrientes e alimentos com ação antiviral, antiinflamatória e antioxidante que podem ser inseridos de forma profilática na dieta de indivíduos nos estagios leve e moderado da COVID-19, sendo citados : Zinco, Selênio, Magnésio e as vitaminas A, C, D, E e complexo B, ômega 3 e probióticos. Da mesma forma, os autores identificaram estudos que reforçaram a importância do consumo de frutas e verduras ,fontes de vitaminas, minerais e fibras, para uma melhor resposta imune (MRITYUNJAYA, et al., 2020).

É importante lembrar que a fermentação intestinal leva à liberação de ácidos graxos: acetato, butirato e propionato que tem reconhecida ação antiinflamatória.

Recentes estudos também recomendam especial atenção a alguns aminoácidos como a glutamina, glicina e cisteína, que compõem o tripeptídeo glutamina, molécula chave no mecanismo oxi-redox e na manutenção da homeostase (VIANNA, CINIGLIA.,2020, DOGAN, et al.,2020).

No que se refere à Vitamina C, seu papel imunomodulador pode estar associado à inibição de fatores pró inflamatórios como o Fator Nuclear Kappa B (NF-Kb). Estudos demonstram que a ingestão de 1g/dia de vitamina C aumenta secreção de IL-10, que atua controlando a inflamação na COVID-19. Com isto esta vitamina se torna um potente aliado e suas fontes alimentares: acerola, morango, limão, laranja, tangerina, caju, goiaba, camu-camu, brócolis, tomates, suco de tomate, dentre outras, devem ser incorporadas na dieta. Segundo a ABRAN (Associação Brasileira de Nutrologia), pacientes com COVID-19, devem receber até dois gramas de vitamina C por dia.

Igualmente bem documentado são os casos de deficiência de Zinco associados à redução da imunidade. Estudos clínicos demonstram que o zinco inibe a replicação do coronavírus e ativaria a fagocitose aumentando a atividade das células Natural Killer, T CD4 e T CD8. Portanto, seu uso na dieta e a suplementação em pacientes com COVID-19 pode favorecer a resposta imune (RAHMAN, IDID, 2020; FINZI, 2020; ISCHIA,2020 ; RAZZAQUE,2020).

McCarty e DiNicolantonio, 2020, sugerem que a ingestão de zinco 30-50 mg / dia pode ser benéfica no controle de vírus de RNA, incluindo influenza e coronavírus. Alguns estudos relatam que o uso de 115 a 184 mg Zn / dia por 10 a 14 dias (FINZI, 2020) e 220 mg Zn diariamente por 5 dias, melhorou recuperação de indivíduos com COVID-19 (SATTAR et al., 2020). Porém, a suplementação acima da RDA não é recomendada para prevenção de COVID-19 (NIH, 2020). Segundo a ABRAN ,para suporte da função imune ideal, a ingestão de zinco segue a mesma da RDA e deve ser de 8 (mulheres) e de 11 (homens) mg/dia e em vigência de diarreia aguda, presente em alguns casos de COVID, recomenda-se doses entre 20 e 40 mg/dia via oral.

O zinco está em maior quantidade nas ostras, porém dentre as fontes alimentares mais comuns destacam-se: aves, carne vermelha, caranguejo, feijão, lentilha, nozes, sementes de abóbora, sementes de gergelim (MEITYUNJAVA et al., 2020).

As vitaminas E, A e os minerais selênio e magnésio são relatados na literatura também como poderosos antioxidantes importantes e essenciais na resposta imunológica e viral (SHAKOOR, et al., 2020). Em indivíduos que cursam com alguma infecção viral crônica, como hepatites e o próprio HIV, ensaios clínicos relataram que o status das vitaminas A e E está reduzido (ALLARD, et al., 1998; GRUPTA, et al., 2019; GERNER, et al., 2008), o que possivelmente pode estar associado à níveis mais altos de replicação viral, assim como de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF-alfa, ocasionados pela doença que demandariam maior depleção de agentes antioxidantes (LALLEMENT, et al., 2015; ZINGG,2015). A literatura vem demonstrando que essas vitaminas podem inibir a atividade do fator NFKbeta , reduzindo a expressão de genes ligados à síntese de citocinas pró-inflamatórias o que sugere uma proteção contra casos graves de COVID-19(CALFEE-MASON,et al., 2004; GLAUERT,2007). Alguns alimentos fonte dessas vitaminas são: gema de ovo, fígado, brócolis, couve, espinafre, nozes, castanhas, assim como, em óleos vegetais (girassol, milho, soja).

O selênio atua aumentando número de células T, IL-2 e células Natural Killer, reduzindo assim o risco de infecção ;sendo encontrado principalmente nas oleaginosas (nozes, castanhas, amêndoas, chia, linhaça...),

Casos de deficiência de Magnésio, também estão associados ao aumento da inflamação, pois ocorre aumento da IL-6 que está diretamente relacionada à cascata de citocinas que ocorre na COVID-19 (GOMBART, et al., 2020). Com isso, sua suplementação parece estar associada à melhora do processo inflamatório, além de ter relação com a fisiologia da vitamina D (DAI, et al., 2018).

Ácidos graxos Ômega 3 também têm potente ação anti-inflamatória, associada à prostaglandinas e tromboxanes anti-inflamatórios e anti-agregantes e à compostos ativos conhecidos como resolvinas, protectinas e maresinas, que parecem estar diretamente relacionados à cura do trato respiratório em processos inflamatórios. Estudos recentes com randomização mostram que suplementação de ômega 3 reduz inflamação pulmonar e morte bacteriana (GAO et al., 2017; WANG et al., 2018; SHAM et al., 2018; SEKHERI et al., 2020; ZHANG et al., 2019).

Além disso, meta-análises apresentaram estudos randomizados com suplementação de ômega 3 e outros micronutrientes, que revelaram melhora da oxigenação e redução da necessidade de ventilação, bem como no tempo de permanência na UTI, menor ocorrência de falência de órgãos nos casos de pacientes em estado grave e na mortalidade (PONTES-ARRUDA et al., 2008; DUSHIANTHAN et al., 2019).

Dentre outras estratégias nutricionais propostas, a literatura destaca a adoção da dieta mediterrânea que deve ser usada durante a pandemia (Muscogiuri, et al., 2020), pois, se correlaciona com maior consumo de proteínas de origem marinha e fontes de ômega -3, fibras, pré e probióticos, e baixo teor de carboidratos simples, com vistas a favorecer a resposta imune e combater estados de hiperglicemia, sarcopenia, problemas cardíacos e até mesmo a obesidade (TZIMA, et al., 2007; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, et al., 2019), todos fatores de risco para o agravamento da COVID-19.

Outros protocolos se dirigem a abordagem nutricional de pacientes críticos internados na fase pulmonar, como o Protocolo MATH que propõe a utilização de tiamina (T) , ácido ascórbico(A) , metilprednisolona (M) e heparina (H). Os autores também reforçam a adição de melatonina, bioflavonoides, zinco e vitamina D (MARIK et al,2020).

A Vitamina D , o HIV e a pandemia COVID-19

Reconhecidamente a vitamina D atua na homeostase do Cálcio e Fósforo e, através do proposto modelo de atuação que pode ser genômico e/ou membranofílico , induz a síntese de proteínas dependentes de cálcio e modifica a composição de fosfolipídios da membrana, influenciando na atividade do sistema de troca iônica: Calcio-ATPase, troca Na-Ca, canal de K⁺ Calcio-calmodulina dependente (VIANNA LM , 2002) explicando assim sua atuação sobre os mecanismos de controle de pressão arterial, reatividade de músculo liso vascular e visceral dentre outros (VIANNA LM et al,2000).

Hoje, o termo vitamina D engloba uma série de moléculas, todas oriundas do 7-desidrocolesterol, sendo a 1,25(OH)₂ D₃ a forma biologicamente mais ativa, e considerada por muitos como um hormônio com seus receptores VDR expressos em vários tecidos. Células dendríticas, células T, monócitos, macrófagos dentre outras expressam receptores VDR. Adicionalmente, a literatura vem apresentando dados que aumentam a perspectiva do efeito imunomodulador desta vitamina sugerindo a possibilidade de sua atuação tanto na ativação da resposta imune inata quanto na inibição da adaptativa, contribuindo para mitigar os efeitos deletérios da resposta inflamatória exacerbada. Segundo os autores, a vitamina D aumentaria a capacidade quimiotática e fagocítica dos monócitos e citotoxicidade contra bactérias ao mesmo tempo que promove inibição dos linfócitos T (VIANNA, 2017; OLIVER, et al., 2013; MARQUES, et al., 2010).

No que diz respeito a pacientes com HIV parece existir um consenso quanto, pelo menos, a sua vulnerabilidade ao estado de insuficiência ou deficiência da vitamina D que pode estar associado tanto à baixa ingestão quanto à má absorção desta vitamina, uma vez que suas fontes alimentares são pequenas e a suplementação não é feita em todos os países (GANNAGÉ-YARED, et al.,2000).

Dentre outros fatores da hipovitaminose D, a diminuição diária da exposição ao sol se torna a cada dia mais comum, visto que, a maioria das pessoas, trabalha, reside, ou estuda em ambientes fechados com roupas que cobrem boa parte do corpo, além, do uso do protetor solar, o que influencia na síntese cutânea da vitamina D (BOUCHER,2012).

Além disso, PVHIV estão submetidos ao tratamento com antirretrovirais que podem alterar o status da vitamina D, como é o caso do tenofovir e efavirenz que alteram o metabolismo desta vitamina (MATHEWS ES., CARVALHO JFA, SILGAR, et al., 2016; HILEMAN CO, et al., 2016).

Status deficiente ou insuficiente de vitamina D em portadores de HIV leva a vulnerabilidade à algumas complicações, como: resistência a insulina e diabetes mellitus, hiperparatireoidismo (KWAN, et al., 2012), hipertensão arterial sistêmica (DAO, et al., 2011), piora da função imune, progressão da doença e mortalidade (MEHTA, et al., 2010).

A ocorrência de obesidade, tabagismo, etilismo, doenças como hepática e renal, e o envelhecimento podem agravar a deficiência desta vitamina nesses indivíduos (HSIEH, YIN, 2018).

A própria infecção pelo vírus HIV mantém um estado de inflamação crônica que leva ao aumento das citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral TNFalfa, que inibem a hidroxilação renal da vitamina D, ocasionando a diminuição dos níveis desta vitamina, além da maior destruição de 25OHD pelos linfócitos e macrófagos ativados, conforme for evoluindo a doença (CONRADO, et al., 2010).

No que se refere á vitamina D e COVID-19, alguns autores especulam que pelo surto ter ocorrido no inverno, o status de vitamina D deficiente pode estar associado ao alto índice de agravamento dos casos de COVID-19, além disso, ressaltam a importância de grupos vulneráveis manterem o status adequado de vitamina D, a fim de evitar infecções respiratórias (RHODES, et al., 2020; LAIRD, KENNY,2020). Isso se dá ao fato da vitamina D ter ação imunomoduladora e anti-inflamatória, diminuindo citocinas pró-inflamatórias IL-2 e interferon-gama, além de exibir efeitos antivirais (TEYMOORIRAD, et al., 2019).

Rhodes, et al., 2020, sugeriram que países ao sul da latitude 35 graus ao norte, apresentam baixa mortalidade, podendo indicar um papel da vitamina D, pois quanto menor a latitude maior será o comprimento das ondas de radiação UVB e dessa forma será maior a ativação e produção da vitamina D.

A Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN,2021), indica suplementação oral com doses entre 2.000 e 4.000 UI/d para grupos de risco , e 50.000 UI / semana, em casos de níveis séricos de 25 (OH) D <20 ng/mL e de 25.000 UI /semana, se 25 (OH) D \geq 20 a <30 ng/mL. Outros autores também defendem que a reposição por via oral pode ser benéfica para os recém infectados, especialmente na população idosa (ANWEILER, 2020).

Dados experimentais vêm demonstrando que a vitamina D é importante no controle da resposta inflamatória desencadeada pelas citocinas em células epiteliais do trato respiratório (GREILLER, MARTINEAU, 2015), sendo associado esse benefício principalmente na cascata inflamatória que ocorre na COVID-19. Outros autores propõem que a vitamina D deva ser usada com intuito de prevenir a tempestade de citocinas e subsequente a síndrome respiratória aguda grave que vem sendo a grande causa das mortes (LAIRD, KENNY, 2020)No que se refere à alimentação, encontramos fonte de vitamina D em peixes e frutos do mar, fígado, gema de ovo, leite, iogurte, queijos que devem ter seu consumo estimulado para atender as necessidades nutricionais desta vitamina.

CONCLUSÕES:

Tendo em vista o papel dos nutrientes supracitados, a literatura é bastante convincente na importância do status nutricional para se alcançar uma resposta imune satisfatória; é, portanto de consenso que a prática de bons hábitos alimentares deve ser construída antes da agressão viral. Em vigência de infecção contraída, os cuidados com a alimentação durante a quarentena se fazem ainda mais necessários com a finalidade de se evitar a gravidade da moléstia.

Em Resumo:

- **“a manutenção adequada de: ingestão de carboidratos complexos, fibras, proteínas de alta qualidade biológica, fontes de ácidos graxos monoinsaturados e ômega-3, frutas e vegetais, leguminosas e oleaginosas e a restrição de carboidratos simples, gorduras trans, alimentos muito processados são práticas a serem estimuladas”.**





Fonte: IBGE,2020

- No que se refere à suplementação de nutrientes :

“A maior parte dos artigos apresentou uma tendência a propor a das vitaminas B1, C e D e dentre os minerais o Zinco e Magnésio, e algumas diretrizes clínicas foram encontradas nesse sentido”.

- **Tendo em vista a robustez de achados, sugerimos que o nutricionista:**

- Utilize as ferramentas de investigação de histórico nutricional progresso com vistas a detectar possível ingestão de nutrientes abaixo da RDA
- Reforce as práticas alimentares saudáveis
- Esteja alerta para possíveis condições de insegurança alimentar e nutricional, e, tão logo possível proponha a determinação de marcadores específicos de status nutricional nesses indivíduos a fim de instituir as condutas cabíveis.

Referências

Aarestrup, FM. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas COVID-19. Arquivo de Asma, Alergia e Imunologia, vol 4, n2, 2020 DOI: 10.5935/2526-5393.20200024

Allard JP et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV- infected subjects. AIDS. vol 12:1653-1659.1998

Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, C elarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. J Steroid Biochem Mol. Biol. 2020. Nov;204:105771

Associa o Brasileira de Nutrologia. Posicionamento da Associa o Brasileira de Nutrologia posicionamento a respeito de micronutrientes e probi ticos na infec o por COVID-19. Acessado em: 25 de fevereiro de 2021. Dispon vel 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/>

Boucher BJ. The problems of vitamin D insufficiency in older people. Aging and Disease. 3(4):313-329,2012

Calfee-Mason KG, Spear BT, Glauert HP. Effects of vitamin E on the NF-kappaB pathway in rats treated with the peroxisome proliferator, ciprofibrate. Toxicol App  Pharmacol. Vol 199:1-9,2004

Chandra PK & Kutty KM. Immunocompetence in obesity. Acta Paediatrica. Scand 69:25-30,1980.

Conrado T, Miranda Filho DB, Bandeira F. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? Arq Bras Endocrinol Metab. 254(2):118-122,2010

Dai Q, Zhu X, Manson JE, Song Y, Li X, et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. Am. J. Clin Nutr. 108(6):1249-1258,2018

Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis*.vol 52(3):396-405,2011

Dogan HO et al. Understanding the pathophysiological changes via untargeted metabolomics in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26716

Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, et al. (2019) Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst Ver1*:CD012041. doi: 10.1002/14651858.CD012041

Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients. *Int. J. Infect. Dis*. 2020

Gannagé-Yared M, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lyfestyle and bone markers. *J Bone Min Res*.vol 15(9):1856-62,2000

Gao Y, Zhang H, Luo L, Lin J, Li D, Zheng S, Huang H, Yan S, Yang J, Hao Y, et al. (2017) Resolvin D1 improves the resolution of inflammation via activating NF- κ B p50/p50-mediated cyclooxygenase-2 expression in acute respiratory distress syndrome. *J Immunol* 199:2043–2054. doi: 10.4049/jimmunol.1700315

Gerner P et al. Vitamin E treatment for children with chronic Hepatitis B: a randomized placebo controlled trial. *Wordl J Gastroenterol*. vol14:7208-7213,2008

Glauert HP. Vitamin E and NF-kappaB activation: a review. *Vitam Horm*. Vol 76:135-153,2007

Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune System-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. vol12(1):236,2020

Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* vol 12:988,2020

Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viroses by vitamin D. *Nutrients*. Vol 7:4240-4270,2015

Grupta S et al. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cell*. Vol 8:603,2019.

Guo Y R.,Cao QD.,Hong Z S.,Tan YY.,Chen SD.,Jin HJ.,Tan ST.,Wang D Y&Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak – an update on the status. *Medical Military Research* 7:11(2020)<https://doi.org/10.1186/s40179-020-00240-0>

Hiesh E, Yin MT. Continued Interest and Controversy: Vitamin D in HIV, *Curr HIV/AIDS Rep*. Vol 15(3):199-211,2018

Hileman CO, Overton ET, McComsey GA *Curr Opin. Vitamin D and bone loss in HIV. HIV AIDS*. May; 11(3):277-84,2016.

Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395; 497-506

IBGE, 2020. Acessado em 03/02/2021. Disponível em: <http://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/28648-brasileiros-com-menor-renda-consomem-mais-arroz-e-feijao-e-menos-industrializado>

Ischia J.2020. High-dose intravenous zinc (HDIVZn) As adjunctive therapy in COVID-19 positive critically Ill patients: a Pilot randomized controlled trial.*BMJ Open* 2020;10:e040580doi:10.1136/bmjopen2020-040580

Jiang F. Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Gen. Intern. Med*. Vol 35;1545-1549,2020

Kwan CK, Eckhardt B, Baghdadi J, Aberg JA. Hyperparathyroidism and complications associated with vitamin D deficiency in HIV-infected adults in New York City, New York. *AIDS Res Hum Retroviruses*. Vol 28:1-8,2012

Laird E, Kenny RA. Vitamin D deficiency in Ireland: implications for COVID-19. Results from the Irish longitudinal study on ageing. *Ir Med J* 2020 May 7;113(5):81.PMID 32603576

Lallement A, Zandotti C, Brouqui P. Persistent parvovirus B19 viremia with chronic arthralgia treated with ascorbic acid: a case report. *J med Case Rep*. Vol 9:11-16,2015

Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J & Umberto GM (2020) MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Rev Anti Infect Therapy* doi:10.1080/14787210.2020.1808462

Marques CD.,Dantas AT.,Fragoso TS.,Duarte ALBP.A importância dos níveis de vitamina D nas doenças auto-imunes.Revista Bras de Reumatologia vol50,n1,2010 <https://doi.org/10.1590/50482-50042010000100007>

Martínez-González Miguel A, Gea Alfredo, Ruiz-Canela Miguel. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res.* 2019;124:779–798. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313348>.

Mathews ES., Carvalho JFA, Silva GAR, Ferry Ra, et al. Association between cumulative time of use of antiretroviral drugs and Vitamin D deficiency in Brazilian HIV-infected patients. *Journal of HIV/Aids* 2016, vol1:010.

McCarty MF., Dicolantonio JJ.Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus .*Prog Cardiovasc Dis* 63(3):383-386,2020

Mehta S, Giovannuci E, Mugusi FM, Spiegelman D, Aboud S, Hertzmark E, et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with disease progression, anemia, and mortality. *PLoS ONE.* vol5(1):1-7,2010

Mirzaei, H., McFarland, W., Karamouzian, M.,& Shafiri H. COVID-19 Among people living with HIV: a Systematic review. *AIDS and Behavior*, 1-8. Advanced online publication.

Muscogiuri G.,Brra L.,Savastano S et al.Nutritional recommendations for Covid-19 quarantine.*Eur J Clin Nutr* 74,850-851,2020

Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami PM, Ravindra PV. Immune-Boosting Antioxidant and Anti-inflammatory food supplements targeting pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:570122

Oliver M., Spelmink L., Hiew J et al. Immunomodulatory effects of vitamin D on innate and adaptive immune responses to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect. Diseases* 208(9):1474-81, 2013

Pontes-Arruda A, DeMichele S, Seth A, et al. (2008) The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32:596–605. doi: 10.1177/0148607108324203

Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a critical element in COVID-19 treatment? *Biol. Trace Elem. Res.* 19:550-558, 2021

Razzaque M. 2020. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? Pp.175-181

Rhodes JM et al. Low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees north supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020, <https://doi.org/10.1111/joim13149>

Scholz, Jaqueline Ribeiro et al. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 115, n. 4, p. 708-711, Oct. 2020.

Sekheri M, El Kebir D, Edner N, Filep JG (2020) 15-Epi-LXA4 and 17-epi-RvD1 restore TLR9-mediated impaired neutrophil phagocytosis and accelerate resolution of lung inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 117:7971-7980. doi: 10.1073/pnas.1920193117

Shakoor H et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, D, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? *Maturitas*. Vol 143:1-9, 2021

Sham HP, Walker KH.; Abdounour, R.-E.E.; Krishnamoorthy, N.; Douda, D.N.; Norris, P.C.; Barkas, I.; Benito-Figueroa, S.; Colby, J.K.; Serhan, C.N.; et al. (2018) 15-epi-Lipoxin A4,

Resolvin D2, and Resolvin D3 induce NF- κ B regulators in bacterial pneumonia. *J Immunol* 200:2757–2766. doi: 10.4049/jimmunol.1602090

Shiau S, Krause K, Valera P, Swaminathan S, Halkitis P. The Burden of COVID-19 in people living with HIV: a Syndemic Perspective. *AIDS and Behavior*. 2020;10.1007/s10461-020-02871-9

Teymoori-Rad M et al., The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev. Med. Virol.* 2019;29 <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>

Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Zampelas A, Chrysohoou C, et al. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; The Attica study. *Lipids Health Dis.* 2007;6:22. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-6-22>.

Uzunian Armênio. Coronavirus SARS- CoV-2 e Covid-19. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* Vol.56. Rio de Janeiro, Epub Sep 25,2020.

Vianna LM, Ciniglia N. Nutrição, Resposta Imune e COVID-19. 2020. Material educativo disponível no site: www.unirio.br/covid/materialeducativo

Vianna LM, Vandenboer H, Paiva TB. Esteróides sexuais e não sexuais na hipertensão arterial da mulher menopausada. *Revista Cadernos NEPEN* v.9,p7-11,2002

Vianna LM. A influência das vitaminas lipossolúveis na composição dos fosfolípidios de membrana e sua repercussão fisiológica. *Revista Nutrição. Brasil.*, vol.3, set, p.161-164,2002

Vianna LM. Novas fronteiras de atuação desta fascinante vitamina D. *Revista Nutrição Brasil*, v16(2):63-64,2017

Wang Q, Yan SF, Hao Y, Jin SW (2018) Specialized pro-resolving mediators regulate alveolar fluid clearance during acute respiratory distress syndrome *Chin Med J* 131:982–989. doi: 10.4103/0366-6999.229890

Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.*11(8):530-540,2017

Zhang HW, Wang Q, Mei HX, Zheng SX, Ali AM, Wu QX, Ye Y, Xu HR, Xiang SY, Jin SW (2019) RvD1 ameliorates LPS-induced acute lung injury via the suppression of neutrophil infiltration by reducing CXCL2 expression and release from resident alveolar macrophages. *Int Immunopharmacol* 76:105877. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105877

Zingg JM. Vitamin E: a role in signal transduction. *Annu Rev Nutr.* Vol 35:135-173,2015

Zhou P., Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang C-L, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* Vol 579:270-273,20

