

# SÍNDROME PÓS-COVID-19 E INTERVENÇÕES DIETÉTICAS PARA O TRATAMENTO DAS SEQUELAS

*Data de submissão: 23/11/2023*

*Data de aceite: 01/02/2024*

### **Danielle Keyla Moura da Silva**

Centro Universitário CESMAC  
Maceió - Alagoas  
<https://orcid.org/0009-0003-1132-3913>

### **Ricardo Alexandre Lima dos Santos**

Centro Universitário CESMAC  
Maceió - Alagoas  
<https://orcid.org/0009-0004-4649-9449>

### **Monique Maria Lucena Suruagy do Amaral Aguiar**

Centro Universitário CESMAC  
Maceió - Alagoas  
<https://orcid.org/0000-0002-3038-5947>

### **Audrey Moura Mota Gerônimo**

Secretaria Municipal de Saúde de Maceió  
Maceió - Alagoas  
<https://orcid.org/0000-0003-0193-0253>

SARS-CoV-2. Além das complicações citadas, a infecção por este vírus pode comprometer significativamente o sistema respiratório e cardiovascular. Atualmente o mundo se encontra na era Pós-COVID-19, cujo muitos indivíduos que contraíram o vírus se curaram, mas obtiveram sintomas persistentes, como vertigem e déficit de atenção, cansaço e tosse. Neste estudo falamos sobre um método não tradicional que vem sendo bastante estudado para melhora significativa desses sintomas persistentes, a ingestão de nutracêuticos. Que são compostos com capacidade de potencializar a atividade do sistema imunológico e que apresentam características antioxidantes e anti-inflamatórias.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; Síndrome Pós-COVID-19; Nutracêuticos.

**RESUMO:** Em dezembro de 2019, na Cidade de Wuhan, China, foi descoberta uma pneumonia de causa desconhecida. A grande maioria dos indivíduos apresentavam sintomas como tosse, fadiga e infiltrações pulmonares. A partir disso, foram feitas diversas pesquisas para encontrar o agente causador dessas complicações, com isso, foi identificado um novo coronavírus, o

## POST-COVID-19 SYNDROME AND DIETARY INTERVENTIONS FOR THE TREATMENT OF SEQUELAE

**ABSTRACT:** In December 2019, in the city of Wuhan, China, pneumonia of unknown cause was discovered. The vast majority of individuals had symptoms such as coughing, fatigue and pulmonary infiltrations. From this, several researches were carried

out to find the agent causing these complications, as a result, a new coronavirus, SARS-CoV-2, was identified. In addition to the complications mentioned, infection with this virus can significantly compromise the respiratory and cardiovascular system. Currently, the world is in the Post-COVID-19 era, with many individuals who contracted the virus cured, but had persistent symptoms, such as dizziness and attention deficit, tiredness and cough. In this study we talk about a non-traditional method that has been extensively studied to significantly improve these persistent symptoms, the intake of nutraceuticals. Which are compounds with the ability to enhance the activity of the immune system and which have antioxidant and anti-inflammatory characteristics.

**KEYWORDS:** COVID-19; Post-COVID-19 Syndrome; Nutraceuticals.

## INTRODUÇÃO

Em meados de dezembro de 2019, um surto de pneumonia de causa desconhecida foi identificado na cidade Wuhan, China (HUANG *et al.*, 2020). Entre os pacientes foram identificados sintomas semelhantes, tais como febre, fadiga, tosse, dispneia e infiltrações pulmonares (SONG *et al.*, 2020). Com o avanço das pesquisas foi identificado que o agente causador desta síndrome respiratória aguda grave (SRAG) era um novo coronavírus, o SARS-CoV-2 (BAJGAIN *et al.*, 2020).

A partir disso, as autoridades de saúde chinesas alertaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o novo surto de coronavírus, que resultou na declaração três meses após a identificação dos primeiros casos da doença do estado pandêmico no qual ainda se encontra vigente, apesar de atualmente já ser declarado pela OMS o fim da Emergência de Saúde Pública de importância internacional (ESPII) referente à COVID-19. (EUROSURVEILLANCE, 2020; OPAS/OMS, 2023).

A transmissão acontece através de gotículas respiratórias e contato com outras pessoas. Com isso, o SARS-CoV-2 consegue atravessar a barreira mucosa e o receptor do vírus se liga a Enzima Conversora de Angiotensina 2 Humana (HACE2), seu receptor. Então o vírus é clivado pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), o que permite a fusão do vírus invasor à membrana celular. Identificou-se que também pode ser ativado por outras vias, por exemplo, através da furina e proteases humanas, podendo gerar alterações na célula hospedeira, causando danos ou até matando a mesma, também tendo capacidade de criar proteínas virais (MATHESON; LEHNER, 2020).

A infecção por este vírus afeta a saúde física dos indivíduos, podendo causar múltiplas lesões em órgãos e comprometer de forma significativa o sistema respiratório e cardiovascular. Além dos danos à saúde física, o auto-isolamento e restrições também podem causar efeitos maléficos para a saúde mental do indivíduo (JIANG *et al.*, 2022).

Atualmente o mundo se encontra na era Pós-COVID-19, com muitos indivíduos que se curaram da COVID-19 apresentando sintomas persistentes ou novos por longos períodos. Destes elementos, se destacam complicações neurocognitivas, como perda de atenção, nevoeiro cerebral, confusão e vertigem (BISACCIA *et al.*, 2021); complicações gastrointestinais, como, diarreia, dores no estômago e vômitos; complicações

cardiorrespiratórias, como, tosse, dor de garganta, cansaço e dispneia (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS *et al.*, 2021). Várias pesquisas estão em andamento e outros métodos não tradicionais sendo utilizados que resultam na melhora significativa desses sintomas, como, exercícios físicos, meditação, ioga e nutracêuticos.

Os nutracêuticos são compostos com efeito de potencializar a atividade do sistema imunológico e que apresentam características antioxidantes e anti-inflamatórias. Zinco, selênio, quercetina, resveratrol, curcumina e vitamina D são alguns dos nutracêuticos que vem sendo bastante utilizados e estudados como terapia alternativa para a síndrome Pós-COVID-19. Além disso, mudanças no estilo de vida e melhora dos hábitos alimentares vêm sendo relacionados positivamente com a melhora dos sintomas associados. Diante do exposto, o objetivo desta revisão é analisar as evidências disponíveis acerca das possíveis ações dos nutracêuticos no tratamento da Síndrome Pós-COVID-19.

## **METODOLOGIA**

Foi utilizado o método de pesquisa descritiva, que exige do investigador uma série de informações sobre o que deseja estudar e tem por objetivo descrever os fatos e fenômenos de uma determinada realidade (TRIVIÑOS, 1987), com a finalidade analisar como a mudanças nos hábitos alimentares e a ingestão de nutracêuticos podem melhorar significativamente as sequelas geradas pela COVID-19.

Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica, dentre as amplas publicações correntes nessa determinada área, utilizando plataformas de artigos científicos como Pubmed Central (PMC), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para elaboração desta pesquisa. As estratégias de buscas foram utilizando os seguintes descritores: “Nutrição”, “Alimentação”, “Nutracêuticos” “Síndrome Pós-COVID-19”, “COVID-19”, “Micronutrientes” e “Suplementação”. Alguns requisitos para a seleção dos artigos científicos foi a avaliação dos temas e suas propostas, estarem disponíveis na íntegra e possuírem textos em português ou inglês, também foram aplicados critérios de inclusão e exclusão, como artigos duplicados e fora do objetivo proposto do estudo.

Inicialmente foram encontrados 54 artigos, dos quais 48 foram eliminados após leitura preliminar dos títulos e resumos por não se encaixarem nos critérios de inclusão, assim restando 6 artigos para uma análise mais aprofundada (leitura na íntegra). Após essa seleção, restaram 6 artigos que se encaixavam nos critérios e que estavam dentro da proposta do estudo, esses artigos foram utilizados na construção deste trabalho.

Foi feito um quadro de sumarização, estratégia que vem sendo bastante utilizada e recebendo muita atenção devido a grande quantidade de informações disponíveis e a necessidade de se obter evidências de qualidade em um curto período (MANI, 2001). O quadro é composto pelas evidências científicas que foram selecionadas mediante a aplicação dos parâmetros estabelecidos. Além dos estudos selecionados (Quadro 1), foram utilizados a lista de referências dos próprios.

TÍTULO	AUTOR(ES)	ANO PUBLICAÇÃO	PLATAFORMA	METODOLOGIA
The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: An updated insight into prevalence, mechanisms and therapeutic modalities	ALYAMMAHI, S. K.; ABDIN, S. M.; ALHAMAD, D. W.; ELGENDY, S. M.; ALTELL, A. T.; OMAR, H. A.	2021	PubMed	Revisão Bibliográfica
Therapeutic Potential of Nutraceuticals and Dietary Supplements in the Prevention of Viral Diseases: A review	SINGH, S.; KOLA, P.; KAUR, D.; SINGLA, G.; MISHRA, V.; PANESAR, P. S.; MALLIKARJUNAN, K.; KRISHANIA, M.	2021	PubMed	Revisão Bibliográfica
Are Nutraceuticals Effective in COVID-19 and Post-COVID Prevention and Treatment?	CATALANO, A.; IACOPETTA, D.; CERAMELLA, J.; MAIO, A. C.; BASILE, G.; GIUZIO, F.; BONOMO, M. G.; AQUARO, S.; WALSH, T. J.; SINICROPI, M. S.; SATURNINO, C.; GERONIKAKI, A.; SALZANO, G.	2022	PubMed	Revisão Bibliográfica
Nutraceuticals and Dietary Supplements for Older Adults with Long COVID-19	TOSATO, M.; CICIARELLO, F.; ZAZZARA, M. B.; PAIS, C.; SAVERA, G.; PICCA, A.; GALLUZZO, V.; COELHO-JÚNIOR, H. J.; CALVANI, R.; MARZETTI, E.; LANDI, F.; GEMELLI AGAINST COVID-19 POST-ACUTE CARE TEAM.	2022	PubMed	Revisão Bibliográfica
Comparison of Vitamin D and Resveratrol Performances in COVID-19	RUSSO, C.; VALLE, M. S.; MALAGUARNERA, L.; ROMANO, I. R.; MALAGUARNERA, L.	2023	PubMed	Revisão Bibliográfica
A Wearable Tele-Health System towards Monitoring COVID-19 and Chronic Diseases	JIANG, W.; MAJUMDER, S.; KUMAR, S.; SUBRAMANIAM, S.; LI, X.; KHEDRI, R.; MONDAL, T.; ABOLGHASEMIAN, M.; SATIA, I.; DEEN, M. J.	2021	PubMed	Revisão do estado da arte

Quadro 1: Sumarização dos artigos selecionados para o estudo

Fonte: Dados dos autores (2023).

## DESENVOLVIMENTO

Nutracêuticos são definidos como substâncias de ocorrência natural que apresentam efeitos benéficos para a saúde. Compreendem fitoquímicos ativos isolados de plantas, alimentos funcionais e suplementos dietéticos (PASTOR *et al.*, 2021). Esses componentes apresentam diversas vantagens, visto que são de fácil acesso e apresentam efeitos colaterais insignificantes, além de estarem presentes em diversas fontes alimentares consumidas pela população. Os nutracêuticos incluem alimentos e nutrientes potencializadores do sistema imunológico, que são aqueles que podem contribuir com a regulação do sistema imune (BASAK *et al.*, 2022).

O uso de nutracêuticos vem sendo bastante estudado na COVID-19, devido a sua interação com a enzima conversora de angiotensina-2, atuando na redução de sua atividade, assim reduzindo efetivamente respostas pró-inflamatórias (MAHMUDPOUR *et al.*, 2020).

### Selênio

O selênio é um oligoelemento essencial e está diretamente envolvido com processos fisiológicos, incluindo funções endócrinas, neurológicas, cardiovasculares e imunológicas (AVERY *et al.*, 2018). Diversos estudos investigaram o papel deste composto na modulação da resposta imune, com isso, um suposto papel foi associado ao contexto da COVID-19.

Evidências em modelos animais, humanos e celulares sugerem que o selênio exerce um papel fundamental na resposta a infecções virais, enquanto sua deficiência parece aumentar o risco de contrair infecções (ZHANG *et al.*, 2020). A suplementação de selênio tem capacidade de estimular o sistema imune e modular a secreção de citocinas pró-inflamatórias pela inibição do fator nuclear KB (Nf-kb) (ZHANG *et al.*, 2020). Além disso, sua deficiência está negativamente associada à gravidade da doença e com as sequelas Pós-COVID-19 (BAE *et al.*, 2020).

### Zinco

O zinco é um mineral essencial para diversas funções do organismo, dentre elas a manutenção do sistema imunológico e homeostase celular (PAL *et al.*, 2021). Sua deficiência está associada com o comprometimento do sistema imune e com o risco maior de contrair infecções do trato respiratório superior e inferior (SKALNY *et al.*, 2020). A suplementação de zinco parece melhorar a função pulmonar, reduzir a lesão pulmonar induzida com ventilação mecânica em pacientes críticos (SKALNY *et al.*, 2020)

Alguns dados apontam que a deficiência deste mineral também pode estar associada com a persistência dos sintomas, como alterações na percepção do paladar e perda total ou parcial do olfato (PROPPER *et al.*, 2021). No entanto, a eficácia da

suplementação de zinco foi testada em relação à sua função de auxiliar nas consequências da infecção por SARS-CoV-2 e os resultados são escassos e controversos (SKALNY *et al.*, 2021) (CARLUCCI *et al.*, 2020). Mais estudos são necessários para avaliar os efeitos da suplementação na COVID-19 e na síndrome Pós-COVID-19.

## Curcumina

A curcumina é um polifenol que apresenta propriedades antitumorais e antioxidantes, assim como anti-inflamatórias, anti-infecciosas e antivirais (LOTEMPIO *et al.*, 2005; WANG *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2008). Sendo recomendada como um potencial tratamento contra a COVID-19 (LIU; YING, 2020).

Um estudo revelou que a curcumina pode alterar a proteína spike e/ou ACE2 e provocar respostas antivirais do hospedeiro, bloqueando NF- $\kappa$ B, inflamassoma, HMGB1 e IL-6. Além disso, inibe a NADPH oxidase, diminuindo a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e consequentemente reduzindo a lesão oxidativa tecidual (THIMMULAPPA *et al.*, 2021).

Um outro estudo indica a eficiência da terapia com várias formulações de curcumina em pacientes hospitalizados resultando na redução de sintomas recorrentes. Ademais, esse tratamento sucedeu a diminuição da manifestação da tempestade de citocinas, reduzindo as vias pró-inflamatórias e estimulando as anti-inflamatórias (VAHEDIAN-AZIMI *et al.*, 2022).

## Quercetina

A quercetina é um composto fenólico constituído de propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunoestimulantes definidas (IMRAN *et al.*, 2022). Evidências atuais indicam o potencial desse flavonoide contra a COVID-19. Uma pesquisa recente aponta que a quercetina pode vedar a replicação do DNA viral, assim como afetar a cicatrização pós-viral, relacionando-se com vias de sinalização associadas a moduladores pós-transcricionais (SINGH *et al.*, 2021).

Outros estudos destacaram que a quercetina é capaz de inibir os alvos cruciais do SARS-CoV-2, abrangendo protease semelhante à 3-quimotripsina, 3CLpro e protease semelhante à papaína, PLpro, sendo estas enzimas fundamentais para a replicação do vírus e, portanto, importantes alvos de drogas (MOUSTAQIL *et al.*, 2021).

No que diz respeito a estudos em humanos, os resultados provisórios de um estudo demonstraram que a suplementação da quercetina otimizou a depuração viral e diminuiu parcialmente a gravidade dos sintomas (IMRAN *et al.*, 2022). Entretanto, mais estudos são necessários antes de considerar a quercetina como prevenção regular da COVID-19.

## Vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel e um modulador do sistema imune que reduz a expressão de citocinas inflamatórias. Além de ampliar a ação dos macrófagos, também propicia a expressão de peptídeos antimicrobianos presentes em células como as natural killer (NK), monócitos, neutrófilos e células epiteliais que revestem o trato respiratório (MAWSON, 2013).

Paralelo a isto, também modula o fator transformador de crescimento beta (TGF- $\beta$ ) e diminui a expressão de citocinas, modulando oportunamente as atividades celulares patológicas conduzidas por vírus (MARTINEAU *et al.*, 2017). Pesquisas apontam que a hipovitaminose D tanto parece agravar a COVID-19, quanto está associada a um aumento do risco de letalidade através dessa infecção (PEREIRA *et al.*, 2020; CARPAGNANO *et al.*, 2020).

As complicações e morbidades associadas com a COVID-19, incluindo pneumonia/CARDS, inflamação, e trombose, podem ser melhoradas pela vitamina D (SINGH *et al.*, 2021). Ademais, os pacientes mais graves portadores dessa infecção são predispostos à fragilidade óssea e à osteoporose, que podem estar associadas à deficiência de vitamina D e as alterações nos parâmetros referente às plaquetas (SALAMANNA *et al.*, 2021).

## Vitamina C

Também nomeada como ácido ascórbico, a vitamina C estabelece um papel fundamental na atuação da resposta imune por seu potencial efeito antioxidante, antiviral, anticancerígeno e antitrombótico (BEDHIAFI *et al.*, 2022). Ela tem sido proposta como meio de prevenção primária para grupos suscetíveis, como idosos, indivíduos com comorbidades e profissionais de saúde com maior risco de exposição (GONZALEZ *et al.*, 2020).

Ademais apresenta desfechos promissores em estudos controlados, favorecendo a redução da pressão arterial, otimizando a função endotelial, reduzindo a incidência de fibrilação atrial, diminuindo o período de resfriados, além de efeitos vantajosos contra a pneumonia (HEMILA *et al.*, 2013).

Pesquisas atuais evidenciam que altas doses de vitamina C intravenosa (HDIVC) não têm impacto relevante na mortalidade ou no tempo de hospitalização. Entretanto, alguns estudos validam seu impacto nos níveis séricos de marcadores inflamatórios (GRUDLEWSKA-BUDA, 2022). No entanto, vale ressaltar que ainda existem poucos dados sobre a relevância da vitamina C no tratamento da Síndrome Pós-COVID-19.

## Resveratrol

O resveratrol é uma substância polifenólica presente em produtos fermentados derivados da classe de plantas espermatófitas, como amoras, amendoim e uvas. Estudos

realizados in vitro demonstraram que este composto conseguiu diminuir a replicação viral do SARS-CoV-2 e evitou a toxicidade. Evidências recentes sugerem que o resveratrol tem capacidade de reduzir o efeito de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1B e IFN- $\gamma$ , que são fatores importantes da tempestade de citocinas na COVID-19 (RAMDANI *et al.*, 2020). A atividade dessa substância vem sendo associada a supressão da ativação de vias inflamatórias, por exemplo, o NF-KB, que é uma via fortemente associada a diversas manifestações inflamatórias (Liu *et al.*, 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notório, através de pesquisas emergentes, a relevância dos nutracêuticos na profilaxia e tratamento da síndrome Pós-COVID-19. Entretanto, embora os esforços feitos para descobrir o mecanismo pelo qual o vírus causa diversos efeitos deletérios, poucos artigos sobre os mecanismos foram publicados, assim como as melhores opções terapêuticas ainda não estão evidentemente estabelecidas.

As evidências sobre suplementos específicos ainda são limitadas. Diversos trabalhos mostram mecanismos fisiológicos e suas propriedades anti-inflamatórias, antivirais, imunomoduladoras e antioxidantes, porém, a eficácia destes compostos não foi avaliada em grandes ensaios clínicos bem estruturados.

Diante disso, percebe-se que existem inúmeras lacunas que exigem o olhar cuidadoso da comunidade científica a fim de tornar possível acumular conhecimentos suficientes para o manejo adequado dos pacientes que adoeceram por COVID-19. Dentre essas lacunas, é possível apontar que novas pesquisas são necessárias para melhor esclarecimento dos mecanismos executados pelos nutracêuticos na prevenção e no tratamento da síndrome Pós-COVID-19.

## REFERÊNCIAS

- ALYAMMAHI, S. K.; ABDIN, S. M.; ALHAMAD, D. W.; ELGENDY, S. M.; ALTELL, A. T.; OMAR, H. A. **The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: An updated insight into prevalence, mechanisms and therapeutic modalities.** *Infection, Genetics and Evolution*, v. 87, p. 104647, jan. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700729/>>. Acesso em: 30 jul. 2023.
- BAE, M.; KIM, H. **The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System against COVID-19.** *Molecules*, v. 25, n. 22, p. 5346, 16 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/25/22/5346>>. Acesso em: 20 ago. 2023.
- BAJGAIN, K. T.; BADAL, S.; BAJGAIN, B. B.; SANTANA, M. J. **Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature.** *American Journal of Infection Control*, v. 49, n. 2, jul. 2020. Disponível em: <[https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(20\)30637-4/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(20)30637-4/fulltext)>. Acesso em: 04 mai. 2023.

BARNETT, J. B.; HAMER, D. H.; MEYDANI, S. N. **Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly?**. *Nutrition reviews*, v. 68, n. 1, p. 30-37, 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/68/1/30/1817246?login=false>>. Acesso em: 10 jul. 2023.

BASAK, S.; GOKHALE, J. **Immunity boosting nutraceuticals: Current trends and challenges**. *Journal of Food Biochemistry*, v.46, n.3, mar. 2022. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.13902>>. Acesso em: 18 ago. 2023.

BEDHIAFI, T.; INCHAKALODY, V. P.; FERNANDES, Q.; MESTIRI, S.; BILLA, N.; UDDIN, S.; MERHI, M.; DERMIME, S. **The potential role of vitamin C in empowering cancer immunotherapy**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 146, p. 112553, 1 fev. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221013408?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 jul. 2023.

BISACCIA, G.; RICCI, F.; RECCE, V.; SERIO, A.; IANNETTI, G.; CHAHAL, A.A.; STÅHLBERG, M.; KHANJI, M.Y.; FEDOROWSKI, A.; GALLINA, S. **Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know?** *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, v. 8, n. 11, p. 156, 15 nov. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2308-3425/8/11/156>>. Acesso em: 15 mai. 2023.

CAMPAGNA, M.; RIVAS, C. **Antiviral activity of resveratrol**. *Biochemical Society Transactions*, v. 38, n. Pt 1, p. 50–53, 1 fev. 2010. Disponível em: <<https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article-abstract/38/1/50/66211/Antiviral-activity-of-resveratrol?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

CARLUCCI, P. M.; AHUJA, T.; PETRILLI, C.; RAJAGOPALAN, H.; JONES, S.; RAHIMIAN, J. **Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients**. *Journal of Medical Microbiology*, v. 69, n. 10, p. 1228–1234, 1 out. 2020. Disponível em: <<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001250#tab2>>. Acesso em: 22 ago. 2023.

CARPAGNANO, G. E.; DI LECCE, V.; QUARANTA, V. N.; ZITO, A.; BUONAMICO, E.; CAPOZZA, E.; PALUMBO, A.; DI GIOIA, G.; VALERIO, V. N.; RESTA, O. **Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19**. *Journal of Endocrinological Investigation*, 9 ago. 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-020-01370-x>>. Acesso em: 10 jun. 2023.

CATALANO, A.; IACOPETTA, D.; CERAMELLA, J.; MAIO, A. C.; BASILE, G.; GIUZIO, F.; BONOMO, M. G.; AQUARO, S.; WALSH, T. J.; SINICROPI, M. S.; SATURNINO, C.; GERONIKAKI, A.; SALZANO, G. **Are Nutraceuticals Effective in COVID-19 and Post-COVID Prevention and Treatment?** *Foods*, v. 11, n. 18, p. 2884, 17 set. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2304-8158/11/18/2884>>. Acesso em: 01 ago. 2023.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; PALACIOS-CEÑA, D.; GÓMEZ-MAYORDOMO, V.; CUADRADO, M. L.; FLORENCIO, L. L. **Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification**. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 5, p. 2621, 5 mar. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/5/2621>>. Acesso em: 15 mai. 2023.

GONZALEZ, M.J.; BERDIEL, M. J.; OLALDE, J.; MIRANDA-MASSARI, J. R.; MARCIAL, V.; APONTE, A. **Intravenous vitamin C and an orthomolecular protocol as therapy for COVID19: A case report**. *J. Orthomol. Med.* v. 35, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://isom.ca/article/intravenous-vitamin-c-and-an-orthomolecular-protocol-as-therapy-for-covid19-a-case-report/>>. Acesso em: 16 jul. 2023.

GRUDLEWSKA-BUDA, K.; WIKTORCZYK-KAPISCHKE, N.; BUDZYŃSKA, A.; KWIECIŃSKA-PIRÓG, J.; PRZEKWAŚ, J.; KIJEWSKA, A.; SABINIARZ, D.; GOSPODAREK-KOMKOWSKA, E.; SKOWRON, K. **The Variable Nature of Vitamin C—Does It Help When Dealing with Coronavirus?** *Antioxidants*, v. 11, n. 7, p. 1247, 1 jul. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3921/11/7/1247>>. Acesso em: 16 jul. 2023.

HEMILA, H.; CHALKER, E. **Vitamin C for preventing and treating the common cold.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 1, n. 1, 31 jan. 2013. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000980.pub4/full>>. Acesso em: 16 jul. 2023.

HIFFLER, L.; RAKOTOAMBININA, B. **Selenium and RNA virus interactions: potential implications for SARS-CoV-2 infection (COVID-19).** *Frontiers in Nutrition*, v. 7, p. 164, 2020. Disponível em: <[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3594240](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3594240)>. Acesso em: 03 jul. 2023.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X.; CHENG, Z.; YU, T.; XIA, J.; WEI, Y.; WU, W.; XIE, X.; YIN, W.; LI, H.; LIU, M.; XIAO, Y.; GAO, H.; GUO, L.; XIE, J.; WANG, G.; JIANG, R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, B. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 24 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>>. Acesso em: 08 mai. 2023.

IMRAN, M.; THABET, H. K.; ALAQEL, S. I.; ALZHRANI, A. R.; ABIDA, A.; ALSHAMMARI, M. K.; KAMAL, M.; DIWAN, A.; ASDAQ, S. M. B.; ALSHEHRI, S. **The Therapeutic and Prophylactic Potential of Quercetin against COVID-19: An Outlook on the Clinical Studies, Inventive Compositions, and Patent Literature.** *Antioxidants*, v. 11, n. 5, p. 876, 1 maio 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3921/11/5/876>>. Acesso em: 05 jun. 2023.

JIANG, W.; MAJUMDER, S.; KUMAR, S.; SUBRAMANIAM, S.; LI, X.; KHEDRI, R.; MONDAL, T.; ABOLGHAEMIAN, M.; SATIA, I.; DEEN, M. J. **A Wearable Tele-Health System towards Monitoring COVID-19 and Chronic Diseases.** *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, v. 15, p. 61–84, 2022. Disponível em: <<https://ieeexplore.ieee.org/document/9390214>>. Acesso em: 09 mai. 2023.

KIM, J. A.; SON, J. K.; CHANG, H. W.; JAHNG, W.; KIM, Y.; NA, M.; LEE, S. H. **Inhibition of Mushroom Tyrosinase and Melanogenesis B16 Mouse Melanoma Cells by Components Isolated from *Curcuma longa*.** *Natural Product Communications*, v. 3, n. 10, p. 1934578X0800301, 2008. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1934578X0800301014>>. Acesso em: 01 jun. 2023.

LIU, T.; ZHANG, L.; JOO, D.; SUN, S. C. **NF- $\kappa$ B signaling in inflammation.** *Signal transduction and targeted therapy*, v. 2, n. 17023, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/sigtrans201723>>. Acesso em: 03 jul. 2023.

LIU, Z.; YING, Y. **The Inhibitory Effect of Curcumin on Virus-Induced Cytokine Storm and Its Potential Use in the Associated Severe Pneumonia.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 8, 12 jun. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303286/>>. Acesso em: 02 jun. 2023.

LOTEMPIO, M. M.; VEENA, M. S.; STEELE, H. L.; RAMAMURTHY, B.; RAMALINGAM, T. S.; COHEN, A. N.; CHAKRABARTI, R.; SRIVATSAN, E. S.; WANG, M. B. **Curcumin suppresses growth of head and neck squamous cell carcinoma.** *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, v. 11, n. 19 Pt 1, p. 6994–7002, 1 out. 2005. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/11/19/6994/190489/Curcumin-Suppresses-Growth-of-Head-and-Neck>>. Acesso em: 01 jun. 2023.

MAHMUDPOUR, M.; ROOZBEH, J.; KESHAVARZ, M.; FARROKHI, S.; NABIPOUR, I. **COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation**. *Cytokine*, v. 133, p. 155151, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466620301678?via%3Dihub>>. Acesso em: 11 jul. 2023.

MANI, I. **Automatic summarization**. John Benjamins Publishing, 2001. Disponível em: <<https://benjamins.com/catalog/nlp.3>>. Acesso em: 05 abr. 2023.

MARTINEAU, A. R.; JOLLIFFE, D. A.; HOOPER, R. L.; GREENBERG, L.; ALOIA, J. F.; BERGMAN, P.; DUBNOV-RAZ, G.; ESPOSITO, S.; GANMAA, D.; GINDE, A. A.; GOODALL, E. C.; GRANT, C. C.; GRIFFITHS, C. J.; JANSSENS, W.; LAAKSI, I.; MANASEKI-HOLLAND, S.; MAUGER, D.; MURDOCH, D. R.; NEALE, R.; REES, J. R.; SIMPSON JR, S.; STELMACH, I.; KUMAR, G. T.; URASHIMA, M.; CAMARGOJR, C. A. **Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data**. *BMJ*, p. i6583, 15 fev. 2017. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583.long>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

MATHESON, N. J.; LEHNER, P. J. **How does SARS-CoV-2 cause COVID-19?** *Science*, v. 369, n. 6503, p. 510–511, 30 jul. 2020. Disponível em: <[https://www.science.org/doi/10.1126/science.abc6156?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.science.org/doi/10.1126/science.abc6156?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)>. Acesso em: 05 mai. 2023.

MAWSON, A. R. **Role of Fat-Soluble Vitamins A and D in the Pathogenesis of Influenza: A New Perspective**. *ISRN Infectious Diseases*, v. 2013, p. 1–26, 19 jul. 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/246737/>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

MOUSTAQIL, M.; OLLIVIER, E.; CHIU, H. P.; VAN TOL, S.; RUDOLFFI-SOTO, P.; STEVENS, C.; BHUMKAR, A.; HUNTER, D. J. B.; FREIBERG, A. N.; JACQUES, D.; LEE, B.; SIERECKI, E.; GAMBIN, Y. **SARS-CoV-2 proteases PLpro and 3CLpro cleave IRF3 and critical modulators of inflammatory pathways (NLRP12 and TAB1): implications for disease presentation across species**. *Emerging Microbes & Infections*, v. 10, n. 1, p. 178–195, 1 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1870414>>. Acesso em: 07 jun. 2023.

**OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19**. OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>>. Acesso em: 9 mai. 2023.

PAL, A.; SQUITTI, R.; PICOZZA, M.; PAWAR, A.; RONGIOLETTI, M.; DUTTA, A. K.; SAHOO, S.; GOSWAMI, K.; SHARMA, P.; PRASAD, R. **Zinc and COVID-19: basis of current clinical trials**. *Biological trace element research*, v. 199, p. 2882–2892, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-020-02437-9>. Acesso em: 10 jul. 2023.

PASTOR, N.; COLLADO, M. C.; MANZONI, P. **Phytonutrient and nutraceutical action against COVID-19: Current review of characteristics and benefits**. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 464, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/464>>. Acesso em: 11 jul. 2023.

PEREIRA, M.; DANTAS DAMASCENA, A.; GALVÃO AZEVEDO, L. M.; DE ALMEIDA OLIVEIRA, T.; DA MOTA SANTANA, J. **Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis**. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 62, n. 5, p. 1–9, 4 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2020.1841090>>. Acesso em: 10 jun. 2023.

PROPPER, R. E. **Smell/Taste alteration in COVID-19 may reflect zinc deficiency.** Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, v. 68, n. 1, p. 3–3, 2021. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcfn/68/1/68\\_20-177/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcfn/68/1/68_20-177/_article)>. Acesso em: 19 ago. 2023.

RAMDANI, L. H.; BACHARI, K. **Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2.** Acta Virol. 2020, 64, 276–280. Disponível em: <[http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product\\_details&flypage=flypage.tpl&product\\_id=6909&category\\_id=163&option=com\\_virtuemart](http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=6909&category_id=163&option=com_virtuemart)>. Acesso em: 03 jul. 2023.

RUSSO, C.; VALLE, M. S.; MALAGUARNERA, L.; ROMANO, I. R.; MALAGUARNERA, L. **Comparison of Vitamin D and Resveratrol Performances in COVID-19.** Nutrients, v. 15, n. 11, p. 2639–2639, 5 jun. 2023. Disponível: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/15/11/2639>>. Acesso em: 01 ago. 2023.

SALAMANNA, F.; MAGLIO, M.; SARTORI, M.; LANDINI, M. P.; FINI, M. **Vitamin D and Platelets: A Menacing Duo in COVID-19 and Potential Relation to Bone Remodeling.** International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 18, p. 10010, 16 set. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/10010>>. Acesso em: 19 jun. 2023.

SILVEIRA, D. T; CÓRDOVA, F. P. **A pesquisa científica: métodos de pesquisa.** Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/cursopgdr/downloadsSerie/derad005.pdf>>. Acesso em: 05 abr. 2023.

SINGH, S.; SINGH, C. M.; RANJAN, A.; KUMAR, S.; SINGH, D. K. **Evidences suggesting a possible role of Vitamin D in COVID 19: The missing link.** Indian Journal of Pharmacology, v. 53, n. 5, p. 394–402, 1 set. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8641745/>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SINGH, S.; KOLA, P.; KAUR, D.; SINGLA, G.; MISHRA, V.; PANESAR, P. S.; MALLIKARJUNAN, K.; KRISHANIA, M. **Therapeutic Potential of Nutraceuticals and Dietary Supplements in the Prevention of Viral Diseases: A Review.** Frontiers in Nutrition, v. 8, 17 set. 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.679312/full>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

SKALNY, A. V.; RINK, L.; AJSUVAKOVA, O. P.; ASCHNER, M.; GRITSENKO, V. A.; ALEKSEENKO, S. I.; SVISTUNOV, A. A.; PETRAKIS, D.; SPANDIDOS, D. A.; AASETH, J.; TSATSAKIS, A.; TINKOV, A. A. **Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19.** International journal of molecular medicine, v. 46, n. 1, p. 17-26, 2020. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4575?journalListIdsUseGuestEditor=ijmm&journalListIdsUseGuestEditor=ijo&journalListIdsUseGuestEditor=mrm&journalListIdsUseGuestEditor=or&journalListIdsUseGuestEditor=etm&journalListIdsUseGuestEditor=ol&journalListIdsUseGuestEditor=br&journalListIdsUseGuestEditor=mco&journalListIdsUseGuestEditor=wasj&journalListIdsUseGuestEditor=ijfn&journalListIdsUseGuestEditor=mi&journalListIdsUseGuestEditor=ije>>. Acesso em: 10 jul. 2023.

SKALNY, A. V.; TIMASHEV, P. S.; ASCHNER, M.; AASETH, J.; CHERNOVA, L. N.; BELYAEV, V. E.; GRABEKLIAS, A. R.; NOTOVA, S. V.; LOBINSKI, R.; TSATSAKIS, A.; SVISTUNOV, A. A.; FOMIN, V. V.; TINKOV, A. A.; GLYBOCHKO, P. V. **Serum Zinc, Copper, and Other Biometals Are Associated with COVID-19 Severity Markers.** Metabolites, v. 11, n. 4, p. 244, 1 abr. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2218-1989/11/4/244>>. Acesso em: 22 ago. 2023.

SONG, F.; SHI, N.; SHAN, F.; ZHANG, Z.; SHEN, J.; LU, H.; LING, Y.; JIANG, Y.; SHI, Y. **Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia.** Radiology, p. 200274, 6 fev. 2020. Disponível em: <[https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200274?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200274?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)>. Acesso em: 29 abr. 2022.

THIMMULAPPA, R. K.; MUDNAKUDU-NAGARAJU, K. K.; SHIVAMALLU, C.; SUBRAMANIAM, K. J. T.; RADHAKRISHNAN, A.; BHOJRAJ, S.; KUPPUSAMY, G. **Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19**. *Heliyon*, v. 7, n. 2, p. e06350, fev. 2021. Disponível em: <[https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(21\)00455-2?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844021004552%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(21)00455-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844021004552%3Fshowall%3Dtrue)>. Acesso em: 02 jun. 2023.

TOSATO, M.; CICIARELLO, F.; ZAZZARA, M. B.; PAIS, C.; SAVERA, G.; PICCA, A.; GALLUZZO, V.; COELHO-JÚNIOR, H. J.; CALVANI, R.; MARZETTI, E.; LANDI, F.; GEMELLI AGAINST COVID-19 POST-ACUTE CARE TEAM. **Nutraceuticals and dietary supplements for older adults with long COVID-19**. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 38, n. 3, p. 565-591, 2022. Disponível em: <[https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690\(22\)00022-2/fulltext](https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690(22)00022-2/fulltext)>. Acesso em: 01 jul. 2023.

TSIAKA, T.; KRITSI, E.; TSIANTAS, K.; CHRISTODOULOU, P.; SINANOGLU, V.J.; ZOUMPOULAKIS, P. **Design and development of novel nutraceuticals: Current trends and methodologies**. *Nutraceuticals*, v. 2, n. 2, p. 71-90, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1661-3821/2/2/6>>. Acesso em: 11 jul. 2023.

EUROSURVEILLANCE EDITORIAL TEAM. **Updated rapid risk assessment from ECDC on the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK**. *Euro Surveill*, v. 25, n. 10, 12 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2003121>>. Acesso em: 08 mai. 2023.

VAHEDIAN-AZIMI, A.; ABBASIFARD, M.; RAHIMI-BASHAR, F.; GUEST, P. C.; MAJEED, M.; MOHAMMADI, A.; BANACH, M.; JAMIALAHMADI, T.; SAHEBKAR, A. **Effectiveness of Curcumin on Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review of Clinical Trials**. *Nutrients*, v. 14, n. 2, p. 256, 7 jan. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/2/256>>. Acesso em: 03 jun. 2023.

WANG, D.; HUANG, W.; SHI, Q.; HONG, C.; CHENG, Y.; MA, Z.; QU, H. **Isolation and Cytotoxic Activity of Compounds from the Root Tuber of Curcuma Wenyujin**. *Natural Product Communications*, v. 3, n. 6, p. 1934578X0800300–1934578X0800300, 1 jun. 2008. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X0800300606>>. Acesso em: 01 jun. 2023.

ZHANG, J.; SAAD, R.; TAYLOR, E. W.; RAYMAN, M. P. **Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19**. *Redox biology*, v. 37, p. 101715, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720309204?via%3Dihub>>. Acesso em: 01 jul. 2023.