



Sociedade
Brasileira
de Hipertensão

sbh.org.br

ISSN-1809-4260
Abril-Junho 2021
Volume 23, Número 1

R e v i s t a
Hipertensão

**Hipertensão
e Covid-19 – I**



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Editores Chefes

Heno F. Lopes
Marcia Maria Godoy Gowdak

Editores Associados

Grazia Maria Guerra
Luciana Ferreira Angelo
Marcia Simas Klein
Sandra Lia do Amaral Cardoso
Leandro de Campos Brito

Conselho Editorial

Amaury Zatorre Amaral, Angelina Zanesco, Carlos Alberto Machado, Dercio Mlon Junior, Evandro José Cesarino, Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Fernando Antonio Almeida, Fernando Nobre, Frida Liane Plavnik, Giovanio Vieira da Silva, Grazia Maria Guerra, Heno Ferreira Lopes, Heitor Moreno Junior, José Augusto Soares Barreto Filho, José Fernando Vilela Martin, Kátia de Angelis Lobo D'Ávila, Leandro de Campos Brito, Luciana Angelo, Luciano Ferreira Draguer, Luis Cuadrado Martin, Luiz A. Bortolotto, Marcia Maria Godoy Gowdak, Márcia Regina Simas Torres Klein, Maria Claudia Costa Irigoyen, Márcio Gonçalves de Souza, Nelson Dinamarco Ludovico, Odilson Marcos Silvestre, Paulo Cesar Brandão Veiga Kardim, Rogério Baumgratz de Paula, Rui Manuel dos Santos Póvoa, Sandra Lia do Amaral, Sebastião R. Ferreira Filho, Thiago Macedo, Wille Oigman

Sociedade Brasileira de Hipertensão

E-mail: sbh@sbh.org.br
Site: www.sbh.org.br

Produção Editorial

Estevam Gomes
Natália Ferraz

Diretoria 2021/2022

Presidente: Luiz Aparecido Bortolotto
Vice-Presidente: Kátia de Angelis Lobo D'Ávila
1º Secretário: Márcia Regina Simas Torres Klein
2º Secretário: Rogério Baumgratz de Paula
Diretor Científico Área Médica:
Evandro José Cesarino
1º Tesoureiro: Angelina Zanesco
2º Tesoureiro: Luis Cuadrado Martin
Diretora Científica Área Multiprofissional:
Sandra Lia do Amaral
Diretor de Ensino: Nelson Dinamarco Ludovico
Diretor de Relações Institucionais:
Amaury Zatorre Amaral
Editores da Revista: Heno Ferreira Lopes e
Marcia Maria Godoy Gowdak
Presidente anterior: Frida Liane Plavnik

Departamentos

Departamento de Atividade Física:
Leandro de Brito
Departamento de Enfermagem:
Grazia Maria Guerra
Departamento de Nutrição:
Marcia Maria Godoy Gowdak
Departamento de Psicologia:
Luciana Ferreira Angelo

Conselho Científico 2019/2020

Angelina Zanesco
Carlos Alberto Machado
Elisabeth Muxfeldt
Evandro José Cesarino
Fernando Antonio Almeida
José Fernando Vilela Martin
Lisete C Michelini
Luis Cuadrado
Mário Fritsch Toros Neves
Nelson Dinamarco Ludovico
Rita Tostes
Roberto Jorge da Silva Franco
Rogério Baumgratz de Paula
Sandra Lia do Amaral Cardoso
Vera de Moura Azevedo Farah



Índice

1 Editorial

ARTIGO 1

2 Hipertensão, comorbidades e risco para Covid-19

Hypertension, comorbidities and Covid-19 risk

ARTIGO 2

10 Uso de inibidores da enzima conversora e dos bloqueadores do receptor da angiotensina na Covid-19: uma revisão narrativa das evidências experimentais e clínicas

Converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers use in Covid-19: a narrative revision of experimental and clinical evidences

ARTIGO 3

20 Aspectos nutricionais relacionados à Covid-19

Nutritional aspects related to Covid-19

ARTIGO 4

31 Fisioterapia cardiovascular no pós-Covid-19

Cardiovascular physiotherapy in the post-Covid-19

ARTIGO 5

37 Importância do treinamento físico durante a pandemia de Covid-19

Exercise training importance during Covid-19 pandemic



Expediente

Revista Hipertensão

Órgão de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Publicação trimestral. ISSN 1809-4260

Editorial

A **Revista Hipertensão**, da Sociedade Brasileira de Hipertensão, tem como objetivo levar o conhecimento atualizado na área de hipertensão arterial para comunidade científica e para prática clínica. Para tal, existe um grupo de profissionais (área clínica, pesquisa básica, profissionais da área de educação física, enfermagem, farmácia, nutrição, psicologia), representando diferentes instituições no Brasil, empenhados na busca e transmissão do conhecimento a respeito da hipertensão arterial e comorbidades. Deixamos de publicar alguns números no decorrer do ano passado (2020) e agora retomamos a publicação da nossa revista com artigos abordando temas de alta relevância referentes à hipertensão, nesta fase de pandemia de Covid-19.

Nesta edição foram convidados profissionais com grande *expertise* em diferentes áreas para abordar temas relacionados à hipertensão arterial e comorbidades relacionadas ao risco para Covid-19, ao uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II no paciente hipertenso com Covid-19, aos aspectos nutricionais relacionados à Covid-19, à importância do exercício físico durante a pandemia e a respeito da fisioterapia cardiovascular no paciente pós-Covid-19. Nesse momento de tantas incertezas, esses profissionais, com grande experiência nos respectivos temas, passaram a experiência própria e o que há de mais recente publicado na literatura. Na próxima edição serão abordados temas referentes à Covid-19, hipertensão e comorbidades contemplando outras áreas de atuação: área básica, enfermagem, psicologia e farmácia.

Uma boa leitura para todos!

Prof. Dr. Heno F. Lopes

Editor

ARTIGO 1

Hipertensão, comorbidades e risco para Covid-19

Hypertension, comorbidities and Covid-19 risk

Thiago Augusto Nascimento¹

Ana Paula Sousa Santos²

José Augusto Barreto-Filho^{3,4}

1. Hospital São Lucas Rede D'Or São Luiz, Aracaju, Sergipe

2. Instituto Rodolfo Neirotti, Aracaju, Sergipe

3. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

4. Hospital São Lucas Rede D'Or São Luiz, Aracaju, Sergipe

Resumo

A pandemia da Covid-19 atingiu centenas de milhões de pessoas e foi responsável por numerosas mortes desde o final de 2019. Estudos iniciais descreveram a importância de algumas comorbidades para evolução grave e desfechos negativos da infecção pelo SARS-CoV-2. Hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade e doença cardiovascular prévia (coronariopatia e insuficiência cardíaca) são reconhecidas como fatores de risco para maior gravidade, estando associadas ao aumento do risco de internação, à necessidade de tratamento intensivo e à mortalidade. Nesta revisão, resumimos as principais evidências em torno desses fatores de risco no desfecho negativo da Covid-19 descrevendo alguns aspectos fisiopatológicos, terapêuticos e as perspectivas relacionadas à HAS diante da atual pandemia pelo SARS-CoV-2.

Palavras-chave

hipertensão, fator de risco, Covid-19

Abstract

Covid-19 pandemic affected millions of people and was responsible for numerous deaths since its beginning in the end of 2019. The first publications described some comorbidities as directed related to worse evolution and negative outcomes during SARS-CoV-2 infection. Systemic arterial hypertension, diabetes, obesity and previous cardiovascular disease (coronary artery disease and heart failure) are recognized as risk factors for severe disease, associated to increase in admissions rates, intensive care treatment and mortality. In this review, we summarize the main evidence relating these risk factors and Covid-19 negative outcomes, physiopathological issues, treatment aspects and perspectives associated to hypertension and SARS-CoV-2 pandemic.

Keywords

hypertension, risk factor, Covid-19

Endereço para correspondência: Thiago Augusto Nascimento – Avenida Gonçalo Prado Rollemberg, 211, sala 805 – Aracaju (SE), Brasil – CEP 49015-230

E-mail: tasnmed@hotmail.com / Fone: +55 (79) 99134-3036

Introdução

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que as infecções provocadas pelo vírus SARS-CoV-2 alcançaram nível de pandemia. Os membros da família *Coronaviridae* são vírus com grande capacidade de mutação que afetam principalmente o sistema respiratório e gastrointestinal, de humanos e animais, na maioria das vezes de forma leve¹.

Um pequeno grupo de vírus dessa família é capaz de causar insuficiência respiratória grave nos indivíduos acometidos. Desde os anos 2000, duas epidemias de coronavírus foram registradas no mundo: a síndrome respiratória aguda grave do coronavírus (SARS-Cov), em 2002, e a síndrome respiratória do oriente médio (MERS), em 2012^{2,3}.

O SARS-CoV-2 também apresenta grande potencial de agressão ao organismo humano, com transmissibilidade dez vezes maior que o SARS-CoV de 2002. Desde seu primeiro relato, na China, no final de 2019⁴, mais de 156,4 milhões de casos foram confirmados, com número de mortos ultrapassando três milhões de pessoas⁵.

Estudos iniciais descreveram a importância de alguns fatores de risco e comorbidades para evolução grave e desfechos negativos da Covid-19. Entre os fatores de risco mais relacionados estavam hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, obesidade e doença cardiovascular prévia^{6,7}.

Os objetivos deste artigo são resumir as principais evidências em torno desses fatores de risco no desfecho negativo da Covid-19, descrevendo alguns aspectos fisiopatológicos, terapêuticos, e as perspectivas relacionadas à HAS diante da atual pandemia pelo SARS-CoV-2.

Evidências epidemiológicas de fatores agravantes para Covid-19

Hipertensão arterial

As primeiras publicações de 2020 traziam dados clínicos e epidemiológicos que relacio-

navam idade avançada, HAS e outras comorbidades como fatores de risco para Covid-19, com maior mortalidade associada⁸⁻¹⁰.

Revisão sistemática publicada por Barreira et al., com estudos retrospectivos (71% deles oriundos da China), analisando dados de mais de 15 mil pacientes chegou à conclusão de que hipertensão e diabetes não se relacionavam com Covid-19 grave, mas eram preditores de admissão na unidade de terapia intensiva e de mortalidade¹¹. Em outro estudo publicado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China, a taxa de fatalidade foi de 6% nos 72.314 casos reportados¹².

Considerando a elevada prevalência de HAS em todo o mundo, essa associação causou grande impacto e, a despeito dos dados iniciais de maior mortalidade relacionada à HAS, essa relação poderia ser explicada pela associação de idade avançada e doença cardiovascular, tão prevalentes em nossa sociedade. Ademais, muitas publicações iniciais tinham limitações metodológicas como ausência de informações acuradas sobre critérios para definição da HAS, tempo de doença hipertensiva, detalhes sobre uso de medicamentos anti-hipertensivos ou controle pressórico. Portanto, avaliar publicações com análise multivariada, ajustando para outros fatores e afastando vieses, é fundamental. Sun et al. proporcionaram isso, publicando dados de mais de 3.400 casos de Covid-19 hospitalizados na China. Usando modelo logístico multivariado, eles avaliaram o efeito de HAS, diabetes e a combinação desses dois fatores, tendo morte como desfecho primário. Nesse trabalho retrospectivo, a hipertensão não foi preditor independente de mortalidade¹³.

Em outro estudo, na população americana, análise multivariada mostrou que a hipertensão só foi preditor independente de quadro grave de Covid-19 em pacientes com menos de 65 anos¹⁴.

Em relação ao uso de anti-hipertensivos, uma coorte retrospectiva multicêntrica chinesa, analisando dados de 472 pacientes, entre eles 71 hipertensos, demonstrou que desfechos negativos não eram mais frequentes em indivíduos hipertensos sob uso de medicação

anti-hipertensiva em comparação com grupo de pacientes sem tratamento medicamentoso para HAS¹⁵.

Em estudo semelhante, Ran et al. estudaram os efeitos adversos relacionados ao controle da pressão arterial em 803 pacientes internados com Covid-19. Eles identificaram que níveis mais elevados de pressão arterial, especialmente da pressão arterial sistólica, estavam independentemente associados a desfechos negativos em pacientes previamente hipertensos¹⁶.

Com 1.628 pacientes, outra coorte retrospectiva¹⁷ avaliou os níveis de pressão arterial durante hospitalização por Covid-19 e os desfechos relacionados. Desses, 867 eram sabidamente hipertensos, enquanto os outros 761 receberam diagnóstico durante a internação. Os pacientes com maiores níveis de pressão arterial (estágios 2 ou 3) apresentaram maior risco de admissão em terapia intensiva, insuficiência respiratória grave, ventilação mecânica, choque séptico e morte.

Pacientes com RT-PCR persistente apresentavam maiores taxas de mortalidade em comparação com aqueles com *clearance* mais rápido do RNA viral¹⁸.

A presença de HAS está relacionada à persistência de RT-PCR positivo após infecção pelo SARS-CoV-2, conforme estudo publicado por Aldhaefi et al.¹⁹ Em análise retrospectiva usando o banco de dados de 12 hospitais ligados à Harvard Medical School, os pesquisadores identificaram que, entre outros fatores, HAS, obesidade e doença arterial coronária estavam associadas a maior probabilidade de tempo superior a quatro semanas para negativar o RT-PCR para Covid-19 após teste inicial positivo. Não foi possível determinar nesse estudo se a persistência de RT-PCR positivo estava relacionada à presença de vírus ativo, infectante, ou se era resultado de partículas de RNA viral inativo.

Diabetes

Diabetes tem sido relacionado a piores desfechos desde as primeiras publicações sobre a pandemia do SARS-CoV-2, com alta prevalên-

cia em pacientes que evoluíram com necessidade de terapia intensiva e morte²⁰.

Sun et al.¹³ identificaram, comparando com pacientes sem diabetes ou HAS, risco de mortalidade significativamente maior em pacientes diabéticos isolados (OR 5.26 [95% CI: 2.39–12 11.58]) ou diabetes associado à HAS (OR 3.02, [95% CI: 1.48–6.15]), sendo o diabetes fator independente para infecção grave e insuficiência respiratória pelo SARS-CoV-2. As alterações vasculares, o perfil pró-trombótico e pró-inflamatório, além dos níveis de hemoglobina glicada apresentados pelos diabéticos estão diretamente implicados na gênese dos piores desfechos clínicos nesses pacientes²¹⁻²³, e aqueles com bom controle glicêmico têm menores taxas de mortalidade que aqueles com diabetes mal controlados²⁴.

Não podemos deixar de citar o tropismo que o SARS-CoV-2 tem pela célula β -pancreática, causando comprometimento agudo e transitório na secreção de insulina ou destruição celular, piorando ou causando diabetes. Essas alterações, somadas à tempestade de citocinas inflamatórias típicas da Covid-19 e à resposta secundária de hormônios contrarreguladores, aumentam a predisposição para complicações metabólicas agudas como cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico, piorando ainda mais os desfechos clínicos^{25,26}.

Obesidade

A obesidade já é relacionada a desfechos desfavoráveis no curso de doenças infecciosas, com aumento de complicações e maior tempo de internamento²⁷⁻²⁹.

A função respiratória é afetada pela obesidade através de uma série de mecanismos, como restrição pulmonar, incompatibilidade de ventilação-perfusão e fadiga muscular respiratória, que podem levar a reduções na capacidade ventilatória. Essas complicações aumentam o risco de síndrome de hipoventilação da obesidade, particularmente em pessoas com obesidade grave (IMC > 40 kg/m²)³⁰.

No cenário atual de infecção pelo SARS-CoV-2, essa condição clínica, caracteri-

zada por tecido adiposo disfuncional, favorece uma resposta de hiperativação imunológica que contribui também como possível causa de insuficiência respiratória nas formas mais graves de Covid-19. O risco trombogênico representa um outro forte fator à evolução desfavorável no curso da doença pelo novo coronavírus e é sabidamente relacionado à obesidade³¹.

Evidências de estudos publicados nos EUA³², no Reino Unido³³ e no México^{34,35} demonstram que a obesidade foi correlacionada a maiores taxas de internação e mortalidade, e desfechos piores são relacionados quando a obesidade está associada a HAS e diabetes.

Doença cardiovascular

Em estudo com 44.672 casos confirmados na China³⁶, a taxa de letalidade por Covid-19 foi de 2,3% na população geral e significativamente maior, 10,5%, em pacientes com doença cardiovascular estabelecida (DCV). Numa série italiana, a mortalidade também foi maior nos pacientes com DCV em comparação com outros sem cardiopatia (36% vs. 15%, $P = 0.019$; RR 2.35; 95% intervalo de confiança 1.08–5.09)³⁷. Entre os pacientes cardiopatas, 40% tinham história de insuficiência cardíaca (IC), 36% tinham fibrilação atrial e 30% tinham doença arterial coronariana (DAC). Publicação mais recente desse mesmo grupo italiano, num estudo multicêntrico, 13% dos pacientes hospitalizados por Covid-19 tinha história de IC e isso foi associado a aumento no risco de descompensação cardiológica, disfunção de múltiplos órgãos e morte, com taxa de mortalidade intra-hospitalar de 41% nos pacientes com IC versus 21% nos pacientes sem história de IC. Na análise multivariada, a associação entre IC e maior mortalidade permaneceu significativa mesmo após ajustes para variáveis associadas à Covid-19 e à gravidade da IC³⁸.

A associação entre infecção pelo SARS-CoV-2 e IC parece ser recíproca, com a IC aumentando risco e gravidade da Covid-19 e a Covid-19 favorecendo episódios de IC aguda a partir de lesão miocárdica transinfeciosa, com fisiopatologia multifatorial: hipo-

xemia grave, estado inflamatório e disfunção microvascular promovida pela expressão de receptores para o SARS-CoV-2 nos cardiomiócitos, especialmente em pacientes com DAC associada^{39,40}.

Esse efeito sinérgico entre a DAC e IC foi demonstrado por Angeli et al.⁴¹ num estudo prospectivo, multicêntrico, também italiano, com 954 pacientes hospitalizados por Covid-19. A prevalência de IC e DAC foi de 11 e 17%, respectivamente. A taxa de mortalidade foi de 7,4% nos pacientes sem IC ou DAC, 11,6% nos pacientes com DAC e sem IC (odds ratio [OR]: 1,6, $p = 0,120$), 15,5% no grupo com IC e sem DAC (OR: 2.3, $p = 0,032$), e 35,6% no grupo com DAC e com IC (OR: 6,9, $p < 0,0001$). O risco de mortalidade quando as duas doenças estavam associadas foi significativamente maior que a soma dos riscos de cada doença isoladamente ($p < 0,0001$). A ocorrência de evento coronariano agudo em pacientes com infecção viral tem como hipóteses a formação de novas placas coronárias a partir da tempestade de citocinas, desestabilização de placas pré-existentes e injúria miocárdica direta secundária ao processo infeccioso⁴².

Evidências fisiopatológicas com impacto prognóstico

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Inicialmente, a relação entre HAS e maior mortalidade por Covid-19 foi explicada pela fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2 e sua relação com o SRAA. O vírus entra na célula a partir de ligação direta com a enzima conversora da angiotensina II (ECA2)⁴³, altamente expressada no sistema gastrointestinal, coração, rins e pulmões. Neste último órgão, ele ataca as células epiteliais do alvéolo tipo II, causando lesão pulmonar e insuficiência respiratória. Enquanto a ECA1 converte angiotensina I em angiotensina II, a ECA2 converte angiotensina I em angiotensina (1-9) e também angiotensina II em angiotensina (1-7). A angiotensina II promove retenção de sódio, vasoconstrição,

ativação simpática e inflamação, enquanto a angiotensina (1-7) é vasodilatadora, inibidora simpática e anti-inflamatória. A ligação do SARS-CoV-2 com a ECA2 diminui sua biodisponibilidade e promove um acúmulo de angiotensina II. Os hipertensos seriam então um grupo altamente vulnerável, pois os níveis da ECA2 estão aumentados em pessoas que usam duas classes muito comuns de anti-hipertensivos: os inibidores da ECA (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA)⁴⁴.

Um dado curioso é que os homens apresentam níveis mais elevados de expressão da ECA2 nos pulmões que as mulheres. Relatos publicados indicam que os homens representam até 75% dos casos graves de Covid-19^{45,46}.

Sistema nervoso simpático

Esses pacientes com múltiplas comorbidades apresentam ainda em comum outra alteração que há vários anos é conhecida como agravante das condições clínicas e parece ser mais uma via fisiopatológica para os efeitos deletérios do SARS-CoV-2: a hiperatividade simpática.

O próprio vírus parece ser gatilho para essa hiperativação, por estresse emocional que a doença desencadeia, pela hipoxemia e pela hipercapnia características da insuficiência respiratória e influência no SRAA⁴⁷.

Como o equilíbrio entre a ECA1 e a ECA2 é importante para controle dos níveis de angiotensina II, e no momento que o SARS-CoV-2 é internalizado na célula ocorre inibição e depleção do receptor da ECA2, desequilibrando a relação com a ECA1, há um aumento dos níveis de angiotensina II, gerando hiperativação simpática⁴⁸⁻⁵⁰. Liu et al. publicaram trabalho indicando que o aumento da angiotensina 2 é proporcional à carga viral de SARS-CoV-2⁵¹.

Essa ativação do sistema nervoso simpático agrava os danos promovido pelas comorbidades, gerando mais hiperatividade e iniciando um círculo vicioso que explicaria a maior morbidade e mortalidade por Covid-19 nesses pacientes⁵².

Aspectos terapêuticos

Houve inicialmente muita controvérsia sobre o efeito de IECA e BRA em pacientes com Covid-19⁵³⁻⁵⁵, relacionando o uso desses medicamentos a maior suscetibilidade de desenvolver lesão pulmonar mais grave^{54,55}. Outras publicações sugeriram efeitos protetores relacionados aos níveis elevados de ECA2 e injúria pulmonar grave⁵⁶ e ao uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em pacientes com Covid-19⁵⁷. Estudos subsequentes afastaram a relação negativa entre uso de inibidores do SRAA e morbimortalidade por Covid-19^{58,59}.

Em um trabalho com 1.449 pacientes em Massachusetts, nenhuma das classes de anti-hipertensivos avaliadas (IECA, BRA, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores) se relacionou com Covid-19 grave⁶⁰. Metanálise com mais de 2,1 milhões de participantes não encontrou associação entre uso prévio de anti-hipertensivos e risco ou gravidade de Covid-19. Quando analisado somente o subgrupo de pacientes hipertensos, o uso de IECA ou BRA esteve correlacionado com menor gravidade⁶¹. Na coorte retrospectiva publicada por Chen et al.¹⁷ que demonstrou piores desfechos nos pacientes internados com maiores valores de pressão arterial, o uso de inibidores do SRAA, antes ou depois da internação, esteve relacionado a melhores resultados. O conhecimento de que hipertensos com níveis mais altos de pressão arterial geralmente têm lesão em órgão-alvo, indicando disfunção endotelial crônica, chama a atenção para um dos mecanismos fisiopatológicos que explicariam a maior gravidade que eles apresentam, além de explicar também o porquê a utilização de IECA ou BRA parece ser um fator protetor, já que essas drogas atuam na melhora/atenuação da disfunção endotelial⁶².

Assim como os hipertensos, pacientes diabéticos, obesos e cardiopatas também apresentam disfunção endotelial. Ainda abordando o tratamento medicamentoso de HAS e Covid-19, existe a hipótese, ainda não comprovada, de que drogas inibidoras simpáticas,

como os betabloqueadores, diminuiriam a expressão da ECA2 e suprimiriam a atividade inflamatória da interleucina-6, com potencial positivo no tratamento de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2⁶³.

Impacto da Covid-19 na hipertensão arterial

Analisando a relação do SARS-CoV-2 com a HAS sob outro aspecto, a Força Tarefa para Covid-19 da Sociedade Europeia de Hipertensão publicou artigo de revisão que aborda o potencial impacto que a pandemia trouxe ao estilo de vida, ao comportamento e às mudanças ambientais que influenciam o controle pressórico e risco cardiovascular. Os efeitos vão desde modificações dos níveis tensionais nas diversas fases clínicas da Covid-19⁶⁴⁻⁶⁶ até alterações que não estão diretamente relacionadas à infecção pelo vírus. O isolamento e o distanciamento social necessários para contenção da pandemia também têm alterado os níveis de pressão arterial, tanto negativamente, quanto positivamente. Em relação aos aspectos positivos, destaca-se a redução do estresse, promovida pelo trabalho em domicílio, menos viagens de negócios, menos poluição e avanços no telemonitoramento da HAS. Por outro lado, o isolamento social promove em muitas pessoas aumento da ingestão de alimentos, especialmente calóricos e ultraprocessados ricos em sódio, do consumo de bebidas alcoólicas, da redução da atividade física, do ganho de peso, da redução nas

atividades de lazer, na qualidade do sono, do aumento de ansiedade, de depressão, de problemas econômicos e do estresse, piorando os níveis tensionais. Além disso, há maior dificuldade para diagnóstico da HAS, maior chance de inércia terapêutica e de tempo para atingir metas pressóricas.

Conclusões

A associação entre HAS, diabetes, obesidade, DCV e risco para Covid-19 foi frequentemente descrita na literatura desde o início da pandemia, relacionando tais doenças a maior morbimortalidade diante de infecção pelo SARS-CoV-2. Embora a relação fisiopatológica entre essas doenças e a Covid-19 seja plausível, muitos mecanismos não estão totalmente esclarecidos e diversas publicações apresentam limitações metodológicas que impedem resposta definitiva sobre a independência e magnitude desse risco. Não há também, até o momento, nenhuma evidência que respalde a interrupção ou inclusão de determinadas classes de medicamentos visando diminuir o risco de evolução para caso grave. Por fim, o SARS-CoV-2 alterou sobremaneira a humanidade ao longo dos últimos meses, influenciando a saúde de todos, especialmente de pacientes hipertensos e portadores de outras doenças crônicas muito prevalentes, trazendo efeitos ainda difíceis de antecipar, mas que certamente se estenderão além do período epidemiológico atual.

Referências

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.
2. Chan JWM, Ng CK, Chan YH et al. Short-term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58:686-689.
3. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:129-133.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382:727-733.
5. WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard | WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard With Vaccination Data [acesso em 08 de maio de 2021].
6. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C et al. Age and multimorbidity predict death among Covid-19 patients: results of the SARS-RAS study of the Italian Society of hypertension. *Hypertension*. 2020;76(2):366-372.
7. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan

- coronavirus (Covid-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)30136-3.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
 9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020.
 10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
 11. Barrera FJ, Shekhar S, Wurth R, Moreno-Pena PJ, Ponce OJ, Hajdenberg M et al. Prevalence of diabetes and hypertension and their associated risks for poor outcomes in Covid-19 patients. *J Endocr Soc.* 2020;4:bvaa102.
 12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;13:1239-1242.
 13. Sun Y et al. Independent and Combined Effects of Hypertension and Diabetes on Clinical Outcomes in Patients with Covid-19: a retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. 2021;23(2):218-231.
 14. Bauer AZ, Gore R, Sama SR, Rosiello R, Garber L, Sundaesan D et al. Hypertension, medications, and risk of severe Covid-19: a Massachusetts community-based observational study. *J Clin Hypertens.* 2020. doi: 10.1111/jch.14101. [Epub ahead of print].
 15. Xiong TY, Huang FY, Liu Q, Peng Y, Xu YN, Wei JF et al. Hypertension is a risk factor for adverse outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a cohort study. *Ann Med.* 2020;52:361-66.
 16. Ran J, Song Y, Zhuang Z, Han L, Zhao S, Cao P et al. Blood pressure control and adverse outcomes of Covid-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertens Res.* 2020; 43:1267-76.
 17. Chen R, Yang J, Gao X, Ding X, Yang Y, Shen Y et al. Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in Covid-19 patients with hypertension. *J Clin Hypertens.* 2020.
 18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
 19. Aldhaeefi M, Tahir Z, Cote DJ, Izzy S and El Khoury J. Comorbidities and Age Are Associated With Persistent Covid-19 PCR Positivity. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021;11:650753. doi: 10.3389/fcimb.2021.650753.
 20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
 21. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of Covid-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2020; Dec;12(12):895-908.
 22. Booth CM. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289: 2801-09.
 23. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M et al. Covid-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 782-92.
 24. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with Covid-19 and pre-existing Type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;Jun 2;31(6):1068-1077.
 25. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M et al. Covid-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:782-92.
 26. Fadini PG, Morieri ML, Boscarì F et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict Covid-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; Oct; 168: 108374.
 27. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front. Immunol.* 2019; 10, 1071.
 28. Huttunen R, Syrjanen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int. J. Obes.* 2013; 37, 333-340.
 29. Ghilotti F, Bellocco R, Ye, W, Adami HO, Trolle Lagerros Y. Obesity and risk of infections: Results from men and women in the Swedish National March Cohort. *Int. J. Epidemiol.* 2019; 48, 1783-1794.
 30. Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax.* 2008;63(10):925-931.
 31. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):437-444.
 32. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369, m1966.
 33. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369, m1985
 34. Carrillo-Vega, MF, Salinas-Escudero, G, Garcia-Peña, C, Gutierrez-Robledo, L.M, Parra-Rodriguez, L. Early estimation of the risk factors for hospitalisation and mortality by Covid-19 in Mexico. *medRxiv* 2020.
 35. Bello-Chavolla, OY, Bahena-López, JP, Antonio-Villa, NE, Vargas-Vázquez, A, González-Díaz A, Márquez-Salinas, A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to Covid-19 Outcomes in Mexico. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105, dgaa346.
 36. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;13:1239-1242.
 37. Inciardi RM AM, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, Italia L et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal.* 2020;10.1093/eurheartj/ehaa.
 38. Tomasoni D, Inciardi R, Lombardi C et al. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for Covid-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail.* 2020; Dec;22(12):2238-2247.
 39. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD and Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7):831-840.
 40. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-100.
 41. Angeli F, Marzato J, Verdecchia P et al. Joint effect of heart failure and coronary artery disease on the risk of death during hospitalization for Covid-19. *Eur J Intern Med.* 2021 Apr 19. doi: 10.1016/j.ijem.2021.04.007. [Epub ahead of print].
 42. Sheth AR, Grewal US, Patel HP, Thakkar S, Garikipati S, Gaddam J, Bawa D. Possible mechanisms responsible for acute coronary events in Covid-19. *Med Hypotheses.* 2020; 143:110125.

43. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020; 94:e00127-20.
44. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005; 111:2605-2610.
45. Devaux CA, Rolain, JM and Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multiorgan failure, and Covid-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 53, no. 3, pp. 425-435, 2020. 45.
46. Kamyshnyi A, Krynistka I, Matskevich V et al. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with Covid-19 Pathology. *Int J Hypertens.* 2020; Dec 4; doi: 10.1155/2020/8019360.
47. Porzionato A, Emmi A, Barbon S et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and Covid-19. *FEBS J* 2020 Sep;287(17):3681-3688.
48. Patel KP, Schultz HD. Angiotensin peptides and nitric oxide in cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 19, 1121-1132.
49. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11, 875-879.
50. E Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46, 586-590.
51. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; 63, 364-374.
52. Porzionato A, Emmi A, Barbon S et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and Covid-19. *FEBS J.* 2020; Sep;287(17):3681-3688.
53. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the Covid-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):305-307.
54. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J et al. Covid-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201:1380-8. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
55. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5:811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
56. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005; 436:112-116.
57. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; Apr 23;382(17):1653-1659.
58. Savarese G, Benson L, Sundström J, Lund LH. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor use and Covid-19 hospitalization and death: A 1.4 million patient nation-wide registry analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020. doi: 10.1002/ejhf.2060. [Epub ahead of print].
59. Lopes RD, Macedo AVS, Barros e Silva PGM et al. Brace Corona - Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With Covid-19. *JAMA.* 2021; Jan 19;325(3):254-264. doi: 10.1001/jama.2020.25864.
60. Bauer AZ, Gore R, Sama SR, Rosiello R, Garber L, Sundaresan D et al. Hypertension, medications, and risk of severe Covid-19: a Massachusetts community-based observational study. *J Clin Hypertens.* 2020. doi: 10.1111/jch.14101. [Epub ahead of print].
61. Ren L, Yu S, Xu W, Overton JL, Chiamvimonvat N, Thai PN. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of Covid-19: a meta-analysis. *J Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.jcc.2020.10.015. [Epub ahead of print].
62. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in Covid-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020; 314:58-62.
63. Pinto-Sietsma SJ, Flossdorf M, Buchholz VR, Offerhaus J, Bleijendaal H, Beudel M et al. Antihypertensive drugs in Covid-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 6:415-6.
64. Eshak N, Abdelnabi M, Ball S et al. Dysautonomia: An Overlooked Neurological Manifestation in a Critically ill Covid-19 Patient. *Am J Med Sci.* 2020; Oct; 360(4): 427-429.
65. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021; Jan; 21(1): e63-e67.
66. Wasim D, Alme B, Jordal S et al. Characteristics of the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in a Covid-19 survivor. *Future Cardiol.* 2021; Apr 20. doi: 10.2217/fca-2020-0235. [Online ahead of print].

Uso de inibidores da enzima conversora e dos bloqueadores do receptor da angiotensina na Covid-19: uma revisão narrativa das evidências experimentais e clínicas

Converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers use in Covid-19: a narrative revision of experimental and clinical evidences

Arthur Cesar
dos Santos Minato^{1,2,*}

Júlia Roberta
Constantino^{1,2,*}

Raul Pansardis
Sampaio^{1,2,*}

Matheus Antônio
Filiol Belin^{1,3,*}

Bruno Zanluqui
Moreira^{1,2,*}

Marina Amorim
Lopes^{1,2,*}

Ryan Nunes Yoshio
Yoshihara^{1,3,*}

Luis Cuadrado
Martin^{1,2,#}

1. LIRHA (Liga do Rim e Hipertensão Arterial)
2. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP
3. Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP

* Estudante de Graduação
Professor Associado

Resumo

Introdução: Baseando-se no fato de que o SARS-CoV-2 utiliza a enzima ECA2 como receptor e porta de entrada para as células, postulou-se que a superexpressão dessa enzima, que ocorre com o uso de inibidores do SRAA, poderia facilitar a infecção e o agravamento da Covid-19. **Resultado:** Em animais de experimentação, o bloqueio desse sistema associa-se à atenuação de infecções por coronavírus. Estudos observacionais em humanos associaram o bloqueio do SRAA a nenhum efeito ou a melhora do quadro. Mas, como explicar esse paradoxo? À entrada do SARS-CoV-2 nas células do organismo, segue a inativação da ECA2. Essa enzima é fundamental na contrarregulação de reações inflamatórias, tendo em vista que a ECA2 gera a angiotensina 1-7 (potente modulador da inflamação sistêmica) e sua inativação contribui para a tempestade inflamatória, que agrava a Covid-19. **Conclusão:** Assim, a inibição do SRAA causaria proteção e não agravamento dessa doença. Estão em curso ensaios clínicos que usam os bloqueadores do SRAA no tratamento da Covid-19, além de outros trabalhos com a infusão da angiotensina 1-7.

Palavras-chave

Covid-19, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II, hipertensão

Abstract

Introduction: Based on the fact that SARS-CoV-2 uses the ACE-2 enzyme as a receptor to enter the cells, there is the possibility that the overexpression of this enzyme induced by RAAS inhibitors use could facilitate the entrance of SARS-CoV-2 in the cells and aggravation of Covid-19. This possibility brings afraid because of the ubiquitous use of these drugs, nevertheless, there was a prompt answer by medical societies to dismiss this idea. **Results:** In experimental animals, RAAS blockers were associated with attenuation of other coronavirus infections that have the same receptor to interiorization in the cell. Observational studies in humans have associated the use of RAAS inhibitors to no effect or amelioration of Covid-19. This apparent paradox may be explained by the anti-inflammatory effect of ACE-2. Following the use of receptor by the virus to enter the cell, ACE-2 is inactivated, causing a loss of defense to exacerbated inflammation. ACE-2 generates angiotensin 1-7 (a potent modulator of systemic inflammation), furthermore, the inactivation of this enzyme generates the inflammatory storm. Therefore, overexpression of the ACE-2 enzyme would protect against the inflammatory storm. **Conclusion:** There are interventional clinical studies in course to definitively verify the effect of RAAS inhibition on Covid-19 evolution.

Keywords

Covid-19, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, hypertension

Endereço para correspondência: Luis Cuadrado Martín – Departamento de Clínica Médica, Av. Dr. Montenegro s/n – Distrito Rubião Júnior, Botucatu (SP), Brasil – CEP 18618-000
E-mail: l.martin@unesp.br

Introdução

A Covid-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi primeiramente detectada em Wuhan, China, e rapidamente se tornou uma pandemia, marcando o ano de 2020 de maneira única. Ainda há incertezas sobre as repercussões dessa contaminação nos diversos sistemas do organismo humano: os sintomas mais comuns são febre, fadiga e tosse seca^{1,2}, e acredita-se que impacta todos os órgãos, especialmente os pulmões. A letalidade dessa doença está associada aos fatores de risco diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, sedentarismo e doença cardiovascular¹.

O SARS-CoV-2 utiliza-se da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) para adentrar à célula hospedeira e, por isso, passou-se a especular se o uso de inibidores da enzima conversora (IECAs) e bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) poderiam contribuir para maior facilidade de se contrair a infecção, além de um pior prognóstico nos pacientes em uso de tais medicamentos^{2,3}. Uma vez que o SARS-CoV-2 utiliza a ECA2 para penetrar nas células³, é de fundamental importância entender os mecanismos envolvidos na patogênese de diversas complicações associadas ao SARS-CoV-2. Assim, entre as diversas frentes científicas, destacam-se as pesquisas sobre os riscos ou potenciais benefícios do uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e de Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) com relação ao prognóstico de portadores da Covid-19⁴. Essa revisão narrativa discorrerá sobre os estudos experimentais e clínicos realizados sobre esse tema até agora.

O que é a ECA2

Inicialmente, é necessário estabelecer a diferença entre a Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), que gera a Angiotensina-II, e a Enzima Conversora da Angiotensina 2, a qual gera, principalmente, a Angiotensina 1-7. A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) possui uma grande diversidade de ações fisiológicas no organismo humano. Entretanto, essas podem ser sumarizadas em três eixos de atua-

ção: é uma reguladora negativa do Sistema Renina-Angiotensina (SRA); é uma facilitadora do transporte biomolecular de aminoácidos; e atua como receptora para o SARS-CoV-2, vírus causador da síndrome respiratória aguda³.

A ECA2 é amplamente expressa nos pulmões, no sistema cardiovascular, nos intestinos, nos rins, no sistema nervoso central e até em tecido adiposo. No SRA, atua diretamente na conversão de Angiotensinas I e II em Angiotensinas 1-9 e 1-7, respectivamente⁵⁻⁷. A primeira é tida como um peptídeo com pouca atividade biológica, até que seja clivada em Angiotensina 1-7 por uma aminopeptidase, enquanto a segunda se liga ao receptor “Mas” descrito por Santos et al.⁸, produzindo efeito vasodilatador, antiangiogênico, antiproliferativo, anti-inflamatório e anticoagulante em diversos órgãos. Assim, a perda de função da ECA2 possui ação adversa nos mecanismos de falência cardíaca, hipertensão pulmonar e sistêmica, infarto do miocárdio e complicações cardiovasculares diabéticas^{6,9-11}.

A possibilidade de facilitação da infecção e agravamento da Covid-19 nos usuários de IECAs e BRAs

A infecção por SARS-CoV-2 é dependente dos receptores ECA2. Em modelos animais, descobriu-se que o vírus faz uso desses para penetrar nas células^{12,13}. Tendo em vista que essa enzima pode ter superexpressão decorrente do uso de BRAs e IECAs¹⁴⁻¹⁶, alguns autores passaram a questionar acerca não só da possibilidade de facilitação da infecção por SARS-CoV-2, mas também do agravamento desse quadro em pacientes usuários de IECAs e BRAs por facilitação da interiorização do vírus nas células, por superexpressão de seu receptor¹⁷⁻²⁰.

Esses autores cunharam, assim, a hipótese de que a gravidade da COVID nos pacientes hipertensos seria decorrente do próprio tratamento anti-hipertensivo, e não das condições clínicas subjacentes, e foram seguidos por outras especulações semelhantes²¹⁻²³. É

importante ressaltar que essa hipótese se baseava em um raciocínio fisiopatológico especulativo e não tinha base, sequer epidemiológica observacional, que a sustentasse.

Os coronavírus e a ECA2: porta de entrada para as células

Além da sua função enzimática, a ECA2 detém papel importante como receptor funcional para internalização celular do coronavírus²⁴. A ECA2 está distribuída no corpo humano por ser expressa, em maior parte, em células endoteliais de artérias, arteríolas e vênulas de órgãos como rins, cérebro, intestino, coração e pulmões, o que expande a concepção de que esse patógeno possui não apenas o pulmão (particularmente, os pneumócitos tipo 2 e macrófagos) como órgão-alvo²⁵⁻²⁶.

A alta expressão de ECA2 foi reportada em algumas populações em células epiteliais da mucosa oral²⁷, indicando uma via de infecção alternativa importante. No entanto, tal distribuição nos diferentes tecidos é variável e característica de cada indivíduo, uma vez que associa-se à respectiva expressão dos níveis celulares de ECA2. Aparentemente, homens parecem ter maior expressão de ECA2 em pulmões do que as mulheres (concluiu-se isso a partir do achado sobre a conversão da Ang II em Ang 1-7 pela ECA2 ser em maior quantidade no sexo masculino)²⁸. Curiosamente, o gene que codifica a ECA2 se encontra no cromossomo sexual X, o que poderia explicar a aparente maior suscetibilidade à infecção viral dos homens (sugerindo uma possível haploinsuficiência com repercussão em menor expressão da enzima) quando comparados às mulheres. Além disso, essa enzima é mais abundante em asiáticos e crianças do que em outras etnias e idosos²⁸, respectivamente. Importante salientar que o envelhecimento está relacionado à redução da expressão dos genes que codificam a enzima. Assim, apesar das crianças terem mais ECA2, e, teoricamente, serem mais vulneráveis à infecção por uma relação direta do número de receptores com a facilidade de infecção, são os idosos que apresentam os casos mais graves²⁹.

Polimorfismos genéticos da ECA2 que diminuem a especificidade da interação da proteína S1 do coronavírus foram descritas como fator protetivo²⁷. Em relação às proteínas de membrana do SARS-CoV-2, o domínio S1 da proteína medeia a ligação com receptor ECA2, enquanto o S2 é uma porção associada à membrana indicada como passível de alterações na conformação após a ligação, permitindo a fusão da membrana viral com a célula e a internalização desse material genético²⁷.

Evidências mais recentes sugerem que a entrada do vírus também pode envolver a endocitose²⁵ pH-dependente, na qual há acidificação do fagossomo contendo o vírus ligado ao receptor. É o que demonstra experimento com tratamento de células com a proteína spike (S1) do SARS-CoV ou de pseudovírus portadores, que resultou na translocação da ECA2, o receptor funcional, da superfície celular para os endossomos²⁵. Além disso, pode promover processo de liberação do sítio ativo da ECA2 por favorecimento da ação da ADAM17 pelo vírus, que contribui para menor conversão de Ang 1-7, bem como facilita a internalização do patógeno³⁰.

A interferência na atividade e/ou diminuição da expressão da ECA2 resulta em níveis aumentados de Ang II, já que não há conversão de parte desta em seu hormônio contrarregulatório. É o que acontece na infecção por SARS-CoV-2, em que o sítio catalítico da enzima sofre interferência do vírus de modo a diminuir a sua atividade, a expressão na membrana plasmática celular e a redução dos produtos com ação tecidual ou sistêmica^{27,31}. A internalização do vírus com a enzima, formando um fagossomo, a retira do lúmen do vaso em que exerce a conversão e disponibiliza menos Ang (1-7) para os tecidos³². Esse perfil hormonal, de alto nível de angiotensina II, somado aos baixos níveis de ECA2 no coração, foram relatados na hipertensão arterial sistêmica e na cardiomiopatia diabética²⁷. Além disso, essa alteração da relação ECA-1 e ECA2 contribui para a lesão pulmonar conforme maior ativação dos Receptores de Angiotensina 2 (ATR1) no endotélio tecidual, que são responsáveis por aumento da permeabilidade vascular que

promove agravamento da doença pulmonar, já demonstrada tanto em casos humanos quanto experimentais em ratos^{31,33}. Já a ECA2, que geraria Ang 1-7 e agiria no MasR modulando a liberação do vasodilatador óxido nítrico e teria o papel protetivo pulmonar, não está em expressão suficiente para antagonizar a Angio 2, tornando o tecido mais suscetível à lesão³⁴.

Na infecção com o coronavírus a expressão da enzima está normalizada. No entanto, os mecanismos para infectar a célula é que geram o balanço negativo com aumento da pressão arterial pulmonar, do estresse oxidativo e da atividade inflamatória, inclusive contribuindo para aumento do risco de eventos trombóticos nos pacientes infectados, causados pela ação do sistema imune, com citocinas pró-inflamatórias e células responsivas à infecção celular no endotélio³⁵.

A expressão da ECA2 na hipertensão, no diabetes, no sedentarismo e na obesidade

A atividade da ECA2 e a pressão sanguínea podem estar associadas. Foi evidenciado que pacientes com insuficiência cardíaca apresentavam maior atividade e expressão da ECA2 se comparados com indivíduos saudáveis, sugerindo que os níveis elevados podem representar resposta compensatória nessa doença⁶. A ECA2 sofre hipoexpressão em portadores de hipertensão arterial, diabetes mellitus avançado e aterosclerose³⁶⁻³⁸.

A ECA2 é altamente expressa no rim e demonstrou, pela produção de Ang 1-7, ser renoprotetiva e ter sua atividade aumentada com a prática de atividade física³⁹. Em condições de sedentarismo, no entanto, há liberação dessa enzima para a corrente sanguínea devido à desintegrina e à metaloproteinase 17 (ADAM17), que já são conhecidas como contribuintes para a nefropatia diabética³⁹. Em um experimento com camundongos diabéticos, o treinamento físico reduziu significativamente a glicemia, a albuminúria e a excreção da ECA2 urinária, sendo esta última possivelmente associada à interação com a ADAM17, colocali-

zada juntamente à ECA2 nos túbulos corticais do rim³⁹. Um outro grupo nesse mesmo experimento foi tratado com o uso da metformina, como terapia alternativa à prática de exercícios, mas não houve redução evidente se comparada ao experimento anterior³⁹.

A ECA2 urinária pode servir como ferramenta prognóstica para a análise do dano renal na nefropatia diabética. A atenuação de excreção da ECA2 urinária induzida pelo exercício físico pode contribuir para a proteção renal e sistêmica³⁹. O treino físico pode também ajudar a conter o avanço de fibrose pulmonar⁴⁰.

Pacientes obesos apresentam riscos para o agravamento da Covid-19, bem como admissão em UTI ou morte pela doença, se comparados a indivíduos com peso normal⁴¹. Esse fato induz à ideia de que a obesidade pode estar relacionada a eficiência da ação do SARS-CoV-2 no corpo humano. Observou-se expressão maior da ECA2 pelos tecidos adiposos subcutâneo e visceral se comparado ao pulmão. Isso sugere que o excesso de adiposidade pode promover infecção exacerbada em pacientes quando comparada aos indivíduos de peso normal⁴¹. Camundongos obesos submetidos ao treinamento físico⁴² apresentaram aumento da relação ECA/ECA2 o que denota menor suscetibilidade ao vírus.

A expressão da ECA2 e o uso de IECAs e BRAs

Alguns estudos sugerem que a produção de ECA2 pode ser estimulada pelo uso de bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, especialmente inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs)^{34,43,44}.

No entanto, embora o aumento da expressão de ECA2 tenha sido observado em alguns estudos *in vitro* e com animais, em humanos há menos evidências de que pessoas que fazem uso de IECAs e BRAs possuam níveis aumentados de ECA2^{45,46}.

Em revisão de literatura feita por Sriram e Insel⁴⁴, em onze estudos com humanos ana-

lisados, sete não mostraram nenhum efeito do uso de IECAs e BRAs nos níveis da proteína ECA2. Resultados pouco expressivos de elevação ou diminuição foram observados nos demais estudos^{47,48}. Por outro lado, alguns estudos observam aumento da expressão com alguns bloqueadores do sistema renina, mas não com outros^{16,49,50}. Lebeck et al.⁵¹ encontraram maior expressão do RNAm em portadores de doença coronariana e falência cardíaca submetidos ao uso de IECAs e BRAs. Porém, juntos, esses estudos em humanos apresentaram evidências conflitantes sobre a associação entre expressão de ECA2 e o uso de BRAs ou IECAs.

Evidências experimentais a respeito do bloqueio do SRAA nas coronaviroses

A infecção experimental por SARS-CoV induz insuficiência respiratória aguda e lesão do parênquima pulmonar caracterizada por espessamento da parede alveolar, hiperpermeabilidade vascular pulmonar e infiltrado de células inflamatórias em camundongos. Além disso, ocorre grande redução dos níveis de ECA2 por essa ser a via de instalação de infecção pelo SARS-CoV^{31,33,35}.

Os BRAs (i.e.: olmesartan, telmisartan, losartan, azilsartan, etc.) e IECA, (i.e.: enalapril, captopril, lisinopril, etc.) aumentaram a expressão ou a atividade da ECA2 em estudos com animais. Sabendo disso, a hipótese de que os BRAs e os IECAs aumentariam a morbidade e mortalidade da Covid-19 foi levantada. Entretanto, em outros estudos com animais foi encontrado um potencial efeito protetor dos BRAs por evitar o agravamento da inflamação na lesão pulmonar aguda, que é mediada mais pela reação inflamatória exacerbada que pela presença do vírus, em camundongos infectados com SARS-CoV (infecção bastante similar à ocasionada pelo SARS-CoV-2)^{17,35}.

Ainda não se sabe se as mudanças nos níveis de ECA2 realmente facilitam a entrada de SARS-CoV. Mas, foi demonstrado que o pré-tratamento com losartana, um BRA,

melhora o edema pulmonar agudo e a lesão pulmonar em camundongos desafiados com SARS-CoV-S após aspiração ácida³¹, sugerindo que, mesmo após considerar que a carga viral seria aumentada pela regulação de ECA2, os efeitos dos BRAs favorecem a prevenção da lesão pulmonar induzida por SARS-CoV. Além disso, também é possível que o aumento de ECA2 devido ao uso de BRA antes da infecção por SARS-CoV resulte em maiores níveis de ECA2 circulantes após a diminuição induzida por SARS-CoV e, conseqüentemente, proteja contra lesão pulmonar nesse modelo^{17,35,45,52}.

Sriram e Insel⁴⁴ revisaram as evidências experimentais do impacto da administração de IECA e BRAs na expressão de ECA2. Eles selecionaram estudos realizados com animais (ratos e porcos) e priorizaram os dados de expressão de ECA2 nos tecidos e células envolvidos na infecção por SARS-CoV-1 ou SARS-CoV-2. O principal achado foi que o tratamento com IECAs e/ou BRAs só gerou aumento da atividade de ECA2 quando as doses destes medicamentos foram muito acima das recomendadas na prática clínica^{43,53,54}. Excluindo-se esses casos, o uso desses medicamentos gerou pouca ou nenhuma mudança na expressão de ECA2^{52,55,56}.

Evidências em seres humanos provenientes de estudos observacionais

Observou-se, em um estudo de coorte retrospectiva multicêntrico no Japão⁵⁷, que as frequências de morte hospitalar, ventilação mecânica e necessidade de oxigenoterapia tendem a ser menores nos pacientes hipertensos em uso de IECA/BRA do que no grupo de hipertensos que não fazem uso de IECA/BRA. Contudo, o baixo número de pacientes estudados, 34, limitou a possibilidade de análises mais amplas sobre os efeitos do medicamento. Vale salientar que a confusão mental em pacientes do grupo que utilizaram IECA/BRA foi significativamente menor que no grupo que não fez uso das medicações, sugerindo um fator protetor para tal condição. Resultado

semelhante também foi observado em um estudo na China⁵⁸, em que foram analisados 42 pacientes: 17 eram hipertensos e faziam uso de IECA/BRA e 25 pacientes faziam uso de outros fármacos anti-hipertensivos, observando melhor prognóstico no primeiro grupo.

Estudo de coorte multinacional⁵⁹ avaliou os efeitos dos anti-hipertensivos sobre os prognósticos de pacientes infectados com SARS-CoV-2. Como resultado, concluiu que não há riscos nem benefícios entre as diferentes classes de medicamentos.

Em um estudo com 1.200 pacientes, realizado no Reino Unido⁶⁰, foi observado que os pacientes hipertensos em uso de IECA/BRA tiveram prognóstico ligeiramente melhor que pacientes hipertensos que faziam uso de outros medicamentos. O estudo holandês de coorte observacional⁶¹ avaliará os efeitos dos IECA/BRA em pacientes infectados pela Covid-19 em hospitais do continente europeu. Com a pesquisa, buscarão levantar dados que facilitem escolhas racionais para ensaios clínicos futuros.

Estudo em duas províncias italianas⁶² acompanhou 1.603 adultos infectados pelo SARS-CoV-2 e realizou uma análise do desfecho clínico desses pacientes com o histórico de saúde relatado em prontuário dois anos antes de serem infectados. A partir dessa análise, os autores concluíram que a terapia para hipertensos de IECA/BRA pelos últimos dois anos não foi um fator agravante para a severidade da Covid-19. Outro estudo observacional⁶³, em 26 hospitais italianos, investigou 1.591 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, 59,4% com hipertensão arterial. O alvo da pesquisa foi verificar a influência de comorbidades no desfecho clínico dos pacientes. Os pesquisadores argumentam que, com os dados encontrados, não foi possível concluir, de forma significativa, influência da hipertensão ou de anti-hipertensivos na letalidade da Covid-19.

Meta-análise que envolveu 28.872 pacientes hipertensos que foram contaminados pelo SARS-CoV-2 verificou que a utilização de inibidores do SRAA produziu melhores resultados, com relação ao não uso dessas drogas, associando-se a risco 67% menor de com-

plicações e de óbito pela Covid-19⁶⁴. Outra meta-análise verificou uma redução não estatisticamente significativa em eventos adversos com o uso dessas drogas⁶⁵.

Outros estudos observacionais que têm demonstrado melhora⁶⁶ ou nenhum efeito⁶⁷⁻⁶⁹ com o uso do bloqueio do SRAA têm sido publicados. Em pacientes em diálise, que são pacientes de elevado risco para Covid-19 grave, a coorte francesa associou o seu uso a menor frequência de complicações⁷⁰. Ainda, grande estudo observacional sueco que envolveu 1,4 milhões de habitantes associou o uso dessas drogas a menor probabilidade de internação e de morte⁷¹.

Por fim, um número muito menor de estudos tem associado o uso de inibidores do SRAA a piores desfechos. Um deles observou aumento do risco com BRAs, porém não com IECAs⁷². Outro estudo⁷³ associou o uso de inibidores do SRAA à maior probabilidade da infecção, mas esses estudos são exceções à regra. Assim, de maneira geral, o peso das evidências observacionais aponta para associação neutra ou até favorável entre inibição do SRAA e menor probabilidade de desfechos desfavoráveis na Covid-19.

Ensaios clínicos em andamento (*clinical trials*)

Com todas as evidências listadas acima, estão em curso alguns ensaios clínicos. Em um estudo randomizado, em fase de recrutamento, com 215 participantes, será utilizada a continuação e a descontinuação dos IECA e BRA. Para os pacientes recrutados que continuarão com os IECA/BRA prescritos na mesma dose, os médicos serão encorajados a continuar com a medicação durante a internação hospitalar, mas será permitido ao médico interromper o tratamento se necessário, por exemplo, devido à hipotensão. Por outro lado, para os pacientes recrutados que irão descontinuar seus IECA/BRA prescritos, se o tratamento hipertensivo for necessário durante a internação hospitalar, os médicos serão primeiro incentivados a iniciar um tratamento não-IECA/não-BRA; no entanto, se necessário, será possível

iniciar IECA/BRA novamente durante a admissão hospitalar. Após a conclusão do estudo (30 dias a partir da randomização), os pacientes serão lembrados de procurar seu médico geral para reiniciar o tratamento com IECA/BRA. Atualmente, o ensaio encontra-se em recrutamento⁷⁴.

O ensaio clínico randomizado de intervenção denominado CLARITY (ensaio de controle randomizado de dois grupos paralelos), também em fase de recrutamento, envolvendo 605 participantes⁷⁵, tem como objetivo examinar a eficácia dos BRAs na melhoria dos resultados de pessoas com teste positivo para a doença Covid-19. Sendo assim, os participantes receberão um bloqueador do receptor de angiotensina, além do tratamento padrão fornecido por sua instituição.

Os resultados do BRACE CORONA trial^{76,77} mereceram destaque no congresso da ESC deste ano³⁰. Esse estudo brasileiro comparou de maneira randomizada a continuação versus a suspensão de IECAs ou BRAs em pacientes internados por Covid-19. Como critério de exclusão tínhamos pacientes com hipotensão ou com insuficiência cardíaca congestiva, além de usuários de sacubitril/valsartana e em uso de mais de três anti-hipertensivos. Os grupos foram homogêneos quanto aos dados

avaliados, inclusive quanto aos desfechos com tendência não estatisticamente significativa a favor da continuação do tratamento ($p=0,09$). A análise *post-hoc* sugere, inclusive, um possível efeito benéfico no subgrupo dos pacientes de maior gravidade.

Conclusão

Nesta revisão narrativa a respeito do uso de IECA's e BRA's na Covid-19, conclui-se que há um número limitado de estudos em humanos a respeito desse assunto, ainda que a maioria dos dados observacionais e os primeiros dados de estudos randomizados indiquem sua segurança e até possível benefício. Ademais, há que considerar que os IECA's e BRA's são medicamentos importantes no tratamento de doença renal crônica, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, diabetes e hipertensão. Assim, temporariamente, parece inteligente seguir as orientações de diversas associações de saúde⁷⁸, que instruem a continuidade desses medicamentos. Entretanto, é necessário aguardar os dados provenientes dos estudos randomizados, controlados e duplo-cegos para a resposta definitiva quanto ao uso dessas drogas na Covid-19.

Referências

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1097/CM9.0000000000000945.
3. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456-74. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
4. Sturrock BR, Milne KM, Chevassut TJ. The renin-angiotensin system – a therapeutic target in Covid-19? *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):e72-e75. doi: 10.7861/clinmed.2020-0146.
5. Huang L, Sexton DJ, Skogerson K, Devlin M, Smith R, Sanyal I et al. Novel peptide inhibitors of angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem*. 2003;278(18):15532-40. doi: 10.1074/jbc.M212934200.
6. Patel VB, Zhong JC, Grant, MB, Oudit, GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circulation research*. 2016;118(8),1313-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
7. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation*. 2020;142(5):426-428. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049.
8. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8258-63. doi: 10.1073/pnas.1432869100.
9. Qi Y, Kim S, Richards EM, Raizada MK, Pepine CJ. Gut Microbiota: Potential for a Unifying Hypothesis for Prevention and Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 2017;120(11):1724-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310734.
10. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res*. 2017;120(2):312-323. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309006.
11. Duan Y, Prasad R, Feng D, Beli E, Li Calzi S, Longhini ALF et al. Bone Marrow-

- Derived Cells Restore Functional Integrity of the Gut Epithelial and Vascular Barriers in a Model of Diabetes and ACE2 Deficiency. *Circ Res*. 2019;125(11):969-88. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315743.
12. Xie Y, Karki CB, Du D, Li H, Wang J, Sobitan A et al. Spike Proteins of SARS-CoV and SARS-CoV-2 Utilize Different Mechanisms to Bind With Human ACE2. *Front Mol Biosci*. 2020;7:591873. doi: 10.3389/fmolb.2020.591873.
 13. Onweni CL, Zhang YS, Caulfield T, Hopkins CE, Fairweather L, Freeman WD. ACEI/ARB therapy in Covid-19: the double-edged sword of ACE2 and SARS-CoV-2 viral docking. *Crit Care*. 2020;24(1):475. doi: 10.1186/s13054-020-03195-9.
 14. Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, Kruzliak P, Cacanyiova S, Kristek F et al. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med*. 2015;19(8):1965-74. doi:10.1111/jcmm.12573.
 15. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a. Epub 2004 Mar 8. PMID: 15007027.
 16. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):15-21. doi: 10.1093/ajh/hpu086.
 17. Chung MK, Karnik S, Saef J, Bergmann C, Barnard J, Lederman MM et al. SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine*. 2020;58:102907. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102907.
 18. Li G, Li H, Lu J. No adequate evidence indicating hypertension as an independent risk factor for Covid-19 severity. *Clin Res Cardiol*. 2020;23(4):1-2. doi: 10.1007/s00392-020-01653-6.
 19. Chen C, Chen C, Yan JT, Zhou N, Zhao JP, Wang DW. Analysis of myocardial injury in patients with Covid-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of Covid-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(7):567-571. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
 20. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a Covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ* 2020;368:m810-m810.
 21. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the Covid-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38(5):781-782. doi: 10.1097/HJH.0000000000002450.
 22. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for Covid-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
 23. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe Covid-19. *J Travel Med*. 2020;27(3):41. doi: 10.1093/jtm/taaa041.
 24. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
 25. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 2008;18(2):290-301. doi: 10.1038/cr.2008.15.
 26. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European journal of internal medicine*. 2020;76(3):14-20. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037.
 27. Devaux, CA, Rolain, JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and Covid-19 disease outcome. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2020;53(3):425-35. doi:10.1016/j.jmii.2020.04.015.
 28. Gwathmey TM, Shaltout HA, Nixon PA, O'Shea TM, Rose JC, Washburn LK et al. Gender differences in urinary ACE and ACE2 activities in adolescents. *FASEB J*. 2020;22(1):940-4. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
 29. Dong S, Liu P, Luo Y, Cui Y, Song L, Chen Y. Pathophysiology of SARS-CoV-2 infection in patients with intracerebral hemorrhage. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):13791-802. doi: 10.18632/aging.103511.
 30. Jia X, Al Rifai M, Hussain A, Martin S, Agarwala A, Virani SS. Highlights from Studies in Cardiovascular Disease Prevention Presented at the Digital 2020 European Society of Cardiology Congress: Prevention Is Alive and Well. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(12):72-3. doi: 10.1007/s11883-020-00895-z.
 31. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9. doi: 10.1038/nm1267.
 32. Kreutz R, Algharably E, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for Covid-19. *Cardiovascular research*. 2020;116(10):1688-99. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
 33. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6. doi: 10.1038/nature03712.
 34. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
 35. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into Covid-19. *Hypertension Research*. 2020; 43(4):648-54. doi: 10.1038/s41440-020-0455-8.
 36. Tikellis C, Bialkowski K, Pete J, Sheehy K, Su Q, Johnston C et al. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes*. 2008;57(4):1018-25. doi: 10.2337/db07-1212.
 37. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(6):H2373-9. doi: 10.1152/ajpheart.00426.2008.
 38. Fan Z, Wu G, Yue M, Ye J, Chen Y, Xu B et al. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. *Life Sci*. 2019;225:39-45. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.059.
 39. Sominen HK, Boivin GP, Elased KM. Daily exercise training protects against albuminuria and angiotensin converting enzyme 2 shedding in db/db diabetic mice. *The Journal of endocrinology*. 2014;221(2):235-51. doi:10.1530/JOE-13-0532.
 40. Prata LO, Rodrigues CR, Martins JM, Vasconcelos PC, Oliveira FM, Ferreira AJ et al. Original Research: ACE2 activator associated with physical exercise potentiates the reduction of pulmonary fibrosis. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2017;242(1):8-21. doi: 10.1177/1535370216665174.
 41. Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of Covid-19

- infection in obese patients. *Obes Med.* 2020;19:100283. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100283.
42. Frantz E, Giori IG, Machado MV, Magliano DC, Freitas FM, Andrade M et al. High, but not low, exercise volume shifts the balance of renin-angiotensin system toward ACE2/Mas receptor axis in skeletal muscle in obese rats. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism.* 2017;313(4):E473-E482. doi: 10.1152/ajpendo.00078.2017.
 43. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann Tallant E et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int.* 2005;68(5):2189-96. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00675.x.
 44. Sriram K, Insel PA. Risks of ACE Inhibitor and ARB Usage in Covid-19: Evaluating the Evidence. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):236-41. doi: 10.1002/cpt.1863.
 45. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653-9. doi:10.1056/NEJMsr2005760.
 46. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, Cleland JGF et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810-1817. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa373.
 47. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens.* 2012;30(2):375-83. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
 48. Liang Y, Deng H, Bi S, Cui Z, AL, Zheng D, Wang Y. Urinary angiotensin converting enzyme 2 increases in patients with type 2 diabetic mellitus. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(2):101-10. doi: 10.1159/000368486.
 49. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A et al. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1176-85. doi: 10.1093/ndt/gfv025.
 50. Lely AT, Hamming I, van Goor H, Navis GJ. Renal ACE2 expression in human kidney disease. *J Pathol.* 2004;204(5):587-93. doi: 10.1002/path.1670.
 51. Lebek S, Tafelmeier M, Messmann R, Provaznik Z, Schmid C, Maier LS et al. ACE inhibitor/angiotensin II receptor blocker treatment and hemodynamic factors are associated with increased cardiac mRNA expression of ACE2 in patients with cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;2020 Oct 5:10.1002/ejhf.2020. doi: 10.1002/ejhf.2020.
 52. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(11):649-58. doi: 10.1042/CS20120162.
 53. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension.* 2006;48(4):572-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000237862.94083.45.
 54. Li Y, Zeng Z, Li Y, Huang W, Zhou M, Zhang X et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury by regulating the balance between angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 and inhibiting mitogen-activated protein kinase activation. *Shock.* 2015;43(4):395-404. doi: 10.1097/SHK.0000000000000302.
 55. Burrell LM, Burchill L, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Velkoska E. Chronic kidney disease: cardiac and renal angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 expression in rats after subtotal nephrectomy and the effect of ACE inhibition. *Exp Physiol.* 2012;97(4):477-85. doi: 10.1113/expphysiol.2011.063156.
 56. Yang Z, Yu X, Cheng L, Miao LY, Li HX, Han LH et al. Effects of enalapril on the expression of cardiac angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in spontaneously hypertensive rats. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(4):196-201. doi: 10.1016/j.acvd.2013.01.004.
 57. Matsuzawa Y, Ogawa H, Kimura K, Konishi M, Kirigaya J, Fukui K et al. Renin-angiotensin system inhibitors and the severity of coronavirus disease 2019 in Kanagawa, Japan: a retrospective cohort study. *Hypertens Res.* 2020;43(11):1257-1266. doi: 10.1038/s41440-020-00535-8.
 58. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of Covid-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757-760. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200.
 59. Morales DR, Conover MM, You SC, Pratt N, Kostka K, Duarte-Salles T et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to Covid-19: a multinational open science cohort study. medRxiv [Preprint]. 2020;12:2020.06.11.20125849. doi: 10.1101/2020.06.11.20125849.
 60. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Kevin O, Pickles A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe Covid-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):967-974. doi: 10.1002/ejhf.1924.
 61. Sablerolles RSG, Hogenhuis FEF, Lafeber M, van de Loo BPA, Borgsteede SD, Boersma E et al. COVid MedicaTion (COMET) study: protocol for a cohort study. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(4):191-3. doi: 10.1136/ejpharm-2020-002329.
 62. Bravi F, Flacco ME, Carradori T, Volta CA, Cosenza G, De Togni A et al. Predictors of severe or lethal Covid-19, including Angiotensin Converting Enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers, in a sample of infected Italian citizens. *PLoS One.* 2020;15(6):e0235248. doi:10.1371/journal.pone.0235248.
 63. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among Covid-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension.* 2020;76(2):366-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.
 64. Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 24;22(10):61. doi: 10.1007/s11883-020-00880-6.
 65. Grover A, Oberoi M. A systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical outcomes in Covid-19 patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Jun 15:pvaa064. doi: 10.1093/ejhcpv/pvaa064.
 66. Palazzuoli A, Mancone M, De Ferrari GM, Forleo G, Secco GG, Ruocco GM et al. Antecedent Administration of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Antagonists and Survival After Hospitalization for Covid-19 Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e017364. doi: 10.1161/JAHA.120.017364.
 67. Bae DJ, Tehrani DM, Rabadia SV, Frost M, Parikh RV, Calfon-Press M et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Use Among Outpatients Diagnosed With Covid-19. *Am J Cardiol.* 2020;132:150-157. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.007.

68. Covino M, De Matteis G, Burzo ML, Santoro M, Furllo M, Sabia L et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Or Angiotensin II Receptor Blockers And Prognosis Of Hypertensive Patients Hospitalized With Covid-19. *Intern Med J*. 2020;50(12):1483-91. doi: 10.1111/imj.15078.
69. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Covid-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA*. 2020;324(2):168-77. doi: 10.1001/jama.2020.11301.
70. Lano G, Braconnier A, Bataille S, Cavaille G, Moussi-Frances J, Gondouin B, et al. Risk factors for severity of Covid-19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort. *Clin Kidney J*. 2020;13(5):878-888. doi: 10.1093/ckj/sfaa199.
71. Savarese G, Benson L, Sundström J, Lund LH. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor use and Covid-19 hospitalization and death: a 1.4 million patient nationwide registry analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):10.1002/ejhf.2060. doi: 10.1002/ejhf.2060.
72. Georges JL, Gilles F, Cochet H, Bertrand A, De Tournemire M, Monguillon V et al. Positive association of angiotensin II receptor blockers, not angiotensin-converting enzyme inhibitors, with an increased vulnerability to SARS-CoV-2 infection in patients hospitalized for suspected Covid-19 pneumonia. *PLoS One*. 2020 Dec 21;15(12):e0244349. doi: 10.1371/journal.pone.0244349.
73. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1020-1026. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
74. ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04351581 [acesso em 30 de dezembro de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351581>.
75. ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04394117 [acesso em 30 de dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394117>.
76. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020;226:49-59. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002.
77. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 19;325(3):254-264. doi: 10.1001/jama.2020.25864.
78. De Simone G, Chair, ESC Council on Hypertension, on behalf of the Nucleus Members. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [acesso em 24 de dezembro de 2020]. Disponível em: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).

Aspectos nutricionais relacionados à Covid-19

Nutritional aspects related to Covid-19

Marcella Ramos Sant'Ana¹

Camila de Oliveira Ramos²

Vitor Xavier Crivelin²

1. Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA) da Unicamp, Limeira, SP, Brasil.

Resumo

Disfunções imunometabólicas são o elo entre a maioria dos fatores de risco associados ao agravamento dos sintomas da Covid-19, uma vez que podem ser observadas no envelhecimento, na obesidade, no diabetes e em outras doenças crônicas não transmissíveis. Um dos principais fatores associados à modulação do imunometabolismo são os padrões alimentares. Padrões inadequados em nutrientes favorecem o processo inflamatório crônico de baixo grau e, conseqüentemente, prejuízos no controle glicêmico e lipídico. Por outro lado, o adequado estado nutricional do indivíduo pode contribuir para o fortalecimento do sistema imunológico e homeostase sistêmica. Infelizmente, o isolamento social pode contribuir negativamente na geração de estresse, de ansiedade e na mudança nos padrões alimentares da população. Ajustes nutricionais no período da pandemia se tornam relevantes a fim de melhorar a resposta imunológica e reduzir o risco de complicações da Covid-19. Dessa forma, esta revisão busca explorar os aspectos nutricionais relacionados positiva e negativamente à Covid-19.

Palavras-chave

Covid-19, fatores de risco, nutrição, imunidade

Abstract

Immunometabolic dysfunctions are the link between most risk factors associated with the worsening of Covid-19 outcomes, since this condition is found in older population, patients with obesity, diabetes and other non-communicable diseases. A main factor related to the regulation of the immune system is the dietary pattern. Inadequate dietary patterns consumption can favor a sub-clinical inflammatory process, impairments on the glycemic and lipid control. On the other hand, adequate nutritional status can improve immune system strengthening and overall health. Unfortunately, social distancing and isolation can negatively contribute to the stress and anxiety levels, causing changes in this dietary patterns. Nutritional adjustments in this pandemic phase become relevant in order to improve immune system and to reduce Covid-19 possible outcomes. Therefore, this review aims to explore positive and negative nutritional aspects related to Covid-19.

Keywords

Covid-19, risk factors, nutrition, immunity

1. Introdução

Desde 2020, o mundo enfrenta a pandemia de Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Até maio de 2021, o Brasil já registrou mais de 15 milhões de casos e ultrapassou a marca de 420 mil mortos por essa doença¹. Estima-se que uma em cada seis pessoas infectadas por Covid-19 pode desenvolver complicações mais graves da doença, necessitando de internação em unidades de terapia intensiva devido a condição hiperinflamatória associada a lesão pulmonar e outras complicações que podem levar à morte². Um dos principais fatores associados ao aumento do risco de complicações são as disfunções imunometabólicas observadas em idosos e pacientes com doenças crônicas, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares².

O envelhecimento está associado à senescência celular e a disfunções no sistema imunológico. Embora o envelhecimento seja um processo fisiológico e inevitável, estudos mostram que a intensidade das alterações celulares está mais relacionada aos fatores ambientais aos quais o indivíduo foi exposto ao longo da vida. Os fatores ambientais também são os principais contribuintes associados ao surgimento e à intensificação das disfunções metabólicas e imunológicas associadas às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Nesse sentido, os padrões alimentares inadequados se destacam e estão associados às disfunções imunometabólicas e, conseqüentemente, ao surgimento e agravamento de doenças³.

O equilíbrio no fornecimento de macronutrientes, como carboidratos, proteínas e lipídios, assim como de micronutrientes, como vitaminas e minerais, são essenciais para manutenção da homeostase do organismo. Desvios nutricionais, como excessos ou deficiência de nutrientes, estão associados a estímulos inflamatórios e comprometimento da sinalização celular^{4,5}.

Dessa forma, o objetivo desta revisão de literatura é explorar as evidências sobre a participação dos nutrientes no controle do

imunometabolismo e sua possível associação com a Covid-19.

2. Efeito imunomodulador dos alimentos

2.1. Macronutrientes

Os macronutrientes são as nossas principais fontes energéticas. Adequar a quantidade e qualidade dos macronutrientes ingeridos, como carboidratos, proteínas e lipídios, é fundamental não só para o balanço energético e a manutenção das funções celulares, como também para o controle da resposta imunológica^{6,7}.

2.1.1. Aminoácidos

Os aminoácidos são importantes para a síntese proteica e, conseqüentemente, formação de enzimas, receptores celulares, hormônios, transportadores, anticorpos, entre outros componentes celulares. Dessa forma, são responsáveis pela regulação do metabolismo energético, equilíbrio redox e controle do crescimento, diferenciação, proliferação e funções efetoras das células imunes. Em diversas situações patológicas, aminoácidos não-essenciais podem se tornar condicionalmente essenciais durante a resposta imunológica. Dessa forma, glutamina, leucina, isoleucina, valina, serina, cisteína, glicina, ácido glutâmico, metionina e arginina são fundamentais para regular a resposta imunológica⁸.

Quadros de desnutrição podem comprometer consideravelmente o sistema imunológico. O aporte inadequado de calorias e proteínas, assim como a hospitalização prolongada, podem intensificar o catabolismo e induzir a redução do peso e a sarcopenia que, conseqüentemente, reduz a função respiratória e a cardíaca, debilitar o sistema imunológico, agravar o estado inflamatório em curso, prolongar a hospitalização do paciente e piorar o seu prognóstico⁹.

Aparentemente, quando a doença está em curso, o metabolismo proteico é alterado. Por meio de análise de metabolômica, foram identificados níveis alterados de aminoácidos,

intermediários do ciclo de Krebs e α -hidroxil-ácidos em amostras de soro de pacientes com Covid-19 leve e grave¹⁰. Os pesquisadores levantaram a hipótese de que essas características bioquímicas podem estar relacionadas à modificação do metabolismo de aminoácidos em condições de hipóxia e danos pulmonares, supondo-se um possível benefício na suplementação de aminoácidos durante o curso da doença.

2.1.2. Carboidratos

O consumo excessivo e regular de carboidratos simples ou refinados, como açúcares e farinhas refinadas, pode afetar o imunometabolismo devido à hiperglicemia. Com o aumento da glicemia, há o aumento nos níveis séricos de insulina, maior produção de radicais livres, produtos finais de glicação avançada (AGEs) e citocinas pró-inflamatórias¹¹.

A hiperglicemia parece estar mais associada ao agravamento de pacientes com Covid-19 do que o diabetes isoladamente. Pacientes diabéticos descompensados e pacientes com resistência à insulina que apresentem quadros de hiperglicemia podem apresentar maior risco de desenvolvimento de quadros graves dessa doença^{12,13}. Além disso, pesquisadores brasileiros demonstraram em estudos experimentais que níveis elevados de glicose aumentam a replicação do vírus SARS-CoV-2 e a produção de citocinas inflamatórias em monócitos infectados, contribuindo para disfunções de células T e morte de células epiteliais¹⁴. Levantamentos recentes mostram que o diabetes recém-diagnosticado é comumente observado em pacientes com COVID-19¹⁵. Dessa forma, encontrar estratégias nutricionais que controlem a glicemia do paciente é de extrema relevância antes, durante e após a infecção pelo SARS-CoV-2.

Alguns pesquisadores têm levantado a hipótese de que restrição de carboidratos em dietas cetogênicas de muito baixa caloria (<800 kcal/dia, <20–50 g/dia de carboidratos e baixo percentual de gordura) poderia ser uma estratégia a ser utilizada em pacientes com Covid-19, uma vez que essas dietas podem inibir a glicólise aeróbia, aumentando

a produção de corpos cetônicos com características anti-inflamatórias, e são capazes de melhorar os parâmetros respiratórios¹⁶. No entanto, estudos clínicos randomizados ainda são necessários para a avaliação da viabilidade e dos riscos inerentes à utilização dessa estratégia nutricional em pacientes com Covid-19.

Vale ressaltar que nem todos os carboidratos são prejudiciais ao controle glicêmico. O consumo de carboidratos não digeríveis, como as fibras solúveis, favorece a resposta anti-inflamatória devido à produção de ácidos graxos de cadeia curta, resultantes da fermentação bacteriana. Esses ácidos graxos apresentam receptores celulares específicos, como GPR41 e GPR43, que, quando ativos, inibem a ativação do NF- κ B, um importante fator de transcrição de citocinas inflamatórias. A inflamação sistêmica de baixo grau é um dos principais fatores indutores da resistência à insulina¹⁷. Assim, encontrar estratégias nutricionais anti-inflamatórias seria necessário para o controle glicêmico. Pesquisas clínicas recentes sugerem o efeito benéfico no consumo de fibras solúveis em doenças respiratórias de cunho inflamatório, como a asma¹⁸.

2.1.3. Lipídios

O excesso de gordura saturada também é um importante gatilho inflamatório. Já é sabido que ácidos graxos saturados, como o ácido láurico (C12:0), mirístico (C14:0) e palmítico (C16:0), são capazes de ativar receptores Toll-like (TLR), pertencentes à resposta imune inata, e desencadear o processo inflamatório crônico de baixo grau devido ao aumento da transcrição de citocinas inflamatórias como IL1 β , TNF α , IL6¹¹. Além da imunidade inata, o consumo excessivo de gordura saturada pode afetar negativamente a função de linfócitos T e B, comprometendo a resposta imune adaptativa¹⁹. O consumo excessivo desse tipo de gordura também tem sido associado ao aumento da infiltração de macrófagos nos alvéolos, o que poderia contribuir para o agravamento da Covid-19³.

Esse dado é preocupante, uma vez que, durante a pandemia, o consumo de alimentos ultraprocessados, ricos em gorduras satura-

das, açúcares, sódio e aditivos alimentares tem crescido, principalmente em populações entre 45 e 55 anos, em regiões economicamente menos desenvolvidas, e por pessoas com menor escolaridade²⁰.

Entretanto, nem todas as gorduras apresentam caráter inflamatório. Entre os ácidos graxos com atividade anti-inflamatória se destacam o ácido oleico (C18:1, n-9) e os ácidos graxos da série ômega 3, como o ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5, n-3) e o docosahexaenoico (DHA, C22:6, n-3). Estudos têm demonstrado que essa ação anti-inflamatória ocorre, em grande parte, pela ativação dos receptores celulares GPR40 e GPR120²¹. No meio intracelular, o EPA e DHA também podem ser metabolizados e dar origem a eicosanoides de série ímpar e mediadores lipídicos como as resolvinas (produzidas a partir do EPA e DHA), maresinas e protectinas (produzidas a partir do DHA), com relevante ação anti-inflamatória²².

Cabe destacar que o tônus inflamatório também é regulado pela proporção entre ômega 6 e 3 presentes na membrana celular. Esses ácidos graxos poli-insaturados compartilham enzimas durante o processo de metabolização, porém os produtos gerados por eles apresentam funções opostas na regulação da resposta imune. Enquanto o EPA e o DHA darão origem à eicosanoides de série ímpar com função anti-inflamatória, o ácido araquidônico (C20:4, n-6) dará origem à eicosanoides de série par com ação pró-inflamatória²². Visando o equilíbrio no processo inflamatório, recomenda-se que o consumo de fontes de ômega 6 e ômega 3 esteja na proporção de 5:1. Recentemente, um estudo clínico randomizado demonstrou que a suplementação com ômega 3 melhorou os níveis de vários parâmetros da função respiratória e renal em pacientes gravemente enfermos com Covid-19²³.

2.2. Micronutrientes

Os micronutrientes como as vitaminas A, C e D e os elementos-traço, selênio e zinco, desempenham um importante papel para os efeitos imunomoduladores no organismo^{24,25}.

Atualmente, é amplo o conhecimento sobre os efeitos do adequado estado nutricional na estabilidade e desenvolvimento da resposta imunológica^{26,27}. A manutenção de níveis adequados dos diversos micronutrientes no organismo contribui em cada fase envolvida na resposta imunológica^{25,28}. A deficiência desses nutrientes pode resultar em disfunção imunológica e aumento da susceptibilidade à infecção^{29,30}. Dessa forma, devido à contribuição em ambas as respostas, imunidade inata e adaptativa, a deficiência de alguns nutrientes pode aumentar a susceptibilidade de um indivíduo a manifestações clínicas severas, se infectado pelo SARS-CoV-2.

2.2.1. Vitamina D

A vitamina D (VitD) é um hormônio secosteroide reconhecido originalmente por atuar no metabolismo ósseo e desempenhar importante papel na homeostase do cálcio e fósforo. Esse hormônio é produzido de forma endógena na pele, por meio da reação fotoquímica quando exposto à irradiação solar UVB. Por isso, a deficiência dessa vitamina está associada a mudanças climáticas, sendo mais prevalente durante o inverno e mais comum na população dos países desenvolvidos³¹⁻³³. Outra forma de obtenção de VitD é por meio de alimentos fontes, como gordura de peixes (salmão e sardinha, por exemplo), óleo de fígado de peixe e ovo³³. Para se tornar ativa, a VitD é convertida no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D [25(OH) D3]; em seguida, nos rins, é convertida em sua forma ativa 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)2 D]²⁹.

Recentemente foi descoberto o papel da VitD envolvendo imunomodulação e na prevenção de doenças infecciosas^{33,34}. A 1,25(OH)2 D é um potente modulador de ambas as imunidades, inata e adaptativa, contribuindo para a defesa contra bactérias e infecções virais^{35,36}. Concentrações suficientes de 25-hidroxivitamina D foram associadas com redução do risco de infecções do trato respiratório em adultos³⁷. Em um estudo de meta-análise foi demonstrado que a suplementação de VitD protegeu contra infecções agudas do trato respiratório em pacientes com baixos ní-

veis dessa vitamina³⁸. Dessa forma, tem sido sugerido que a inadequação dos níveis de VitD pode estar associada ao maior risco de infecção, maior gravidade nos sintomas de pacientes infectados e maior risco de mortalidade³⁹⁻⁴².

VitD reduz o risco de infecções virais e estimula a produção de peptídeos antimicrobianos como a catelicidina e a β -defensina 2. Essas proteínas contribuem para defesa do hospedeiro por estimular a expressão e a produção de citocinas e quimiocinas antivirais, envolvidas no recrutamento de macrófagos, células natural killer, neutrófilos e linfócitos T^{43,44}. A VitD aumenta a imunidade celular, em parte, por reduzir a “tempestade de citocinas” induzida pelo sistema imune inato, sendo esse um dos aspectos mais devastadores da Covid-19⁴⁴⁻⁴⁶. A 1,25(OH)₂ D controla a imunidade inata por uma série de mecanismos, incluindo redução na regulação dos receptores TLR, inibição das vias de sinalização do NF- κ B e redução na produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF α , IL6 e interferon-gama (IFN γ)^{43,44}. Na resposta imune adaptativa, a 1,25(OH)₂ D limita a maturação de células dendríticas, reduzindo sua capacidade de apresentar antígenos para as células T³⁴. Além disso, promove a mudança de Th1e Th17 para Th2 por suprimir a liberação de citocinas como IL2, IFN γ , TNF α , IL17, IL21 e estimular a expressão de citocinas Th2 (IL4, IL5, IL9, IL13) e a proliferação de células Tregs^{34,35}.

Apesar dos efeitos da VitD na imunomodulação, alguns estudos não mostram associação entre a concentração sérica de 25(OH) D e o risco ou severidade da Covid-19^{31,32}. Dessa forma, é importante reconhecer a importância da VitD no que tange ao sistema imunológico, porém, mais estudos controlados de larga escala são necessários para determinar os efeitos e a suplementação dessa vitamina nos casos de Covid-19.

2.2.2. Vitamina C

A vitamina C (ácido ascórbico) é um nutriente essencial, não sintetizado pelos seres humanos, sendo obtida pelo consumo alimentar^{47,48}. O ácido ascórbico é largamente distribuído em

frutas como laranja, limão, morango, goiaba e acerola, além de ser encontrado em vegetais de folhas verdes, tomate, brócolis, pimentão e repolho. Dessa forma, o consumo diário de 100 mg de VitC é suficiente para saturar a concentração no sangue e leucócitos em indivíduos saudáveis e reduzir o risco de mortalidade por doenças cardíacas e câncer^{49,50}.

Entre as funções fisiológicas do ácido ascórbico estão a manutenção de colágeno, de L-carnitina e de neurotransmissores⁴⁹. Adicionalmente, promove o aumento da absorção de fontes de ferro não heme e atua como potente antioxidante, neutralizando radicais livres e outras espécies reativas de oxigênio (ROS)^{47, 50}. Soma-se a vasta funcionalidade na qual a VitC está envolvida, a ação imunomoduladora^{44,51}.

Leucócitos, como neutrófilos e monócitos, acumulam concentrações máximas de VitC, que é usada rapidamente durante o processo infeccioso^{48,50}. O acúmulo milimolar de VitC, especialmente em neutrófilos, auxilia no controle oxidativo, prevenindo danos celulares,⁵¹ aumentando a migração, a quimiotaxia, a atividade fagocítica e reduzindo a formação de NETosis⁵⁰. Em macrófagos, auxilia na ativação, atividade fagocítica e de depuração. Na resposta adaptativa, a VitC contribui para proliferação de células B e T, aumento da secreção de anticorpos e polarização de células Th1 e Th17^{47,50,51}. Dessa forma, a VitC regula ambas as respostas, inata e adaptativa, por modular as células imunes e reduzir a produção de citocinas inflamatórias (IL6 e TNF α) por meio da inibição da ativação do fator de transcrição NF- κ B⁵². As propriedades antioxidantes da VitC protegem essas células dos efeitos deletérios provocados pelos radicais livres e o estresse oxidativo⁵⁰.

Devido aos seus efeitos imunomoduladores e antioxidantes, a VitC tem se mostrado eficiente na melhora de alguns casos de resfriado comum, pneumonia e em reduzir a permanência na UTI⁵³⁻⁵⁵. Dessa forma, recentes estudos têm buscado investigar os efeitos da suplementação e da deficiência da VitC em pacientes com Covid-19^{52,56}. Pesquisadores relataram um caso clínico na qual a administração de altas doses de VitC levou à melhora clínica

e redução do tempo de ventilação mecânica em um paciente positivo para SARS-CoV-2⁵⁷. Em outro estudo, foi realizada administração intravenosa de 1g de VitC a cada 8 horas, durante três dias, em pacientes infectados com Covid-19. Os pacientes tratados apresentaram redução de marcadores inflamatórios e redução do requerimento de oxigênio⁵⁸. A administração intravenosa de alta dose de VitC (24 g/dia por 7 dias consecutivos) em pacientes positivos para Covid-19 induziu efeitos benéficos positivos, melhorando a função pulmonar e reduzindo os níveis de IL6⁵⁹.

O escorbuto, doença desenvolvida devido a deficiência de VitC, relaciona-se à pneumonia, o que leva ao raciocínio de que essa vitamina poderia influenciar a susceptibilidade de doenças do trato respiratório⁶⁰. Em sua recente publicação, Carr et al.⁶¹ (2020) mostraram que pacientes com pneumonia apresentam depleção de VitC quando comparados a indivíduos saudáveis. Níveis indetectáveis de VitC foram observados em outro estudo que avaliou 17 pacientes diagnosticados com Covid-19⁵⁶.

Apesar dos indícios de que a suplementação de VitC contribui para a redução do tempo de uso da ventilação mecânica⁶², alguns estudos não observaram melhora significativa nos pacientes diagnosticados com Covid-19 quando suplementados com altas doses de VitC^{63,64}. Torna-se evidente, portanto, a necessidade de estudos clínicos mais amplos, a fim de determinar a real eficácia e os possíveis efeitos colaterais da suplementação desta vitamina em pacientes com Covid-19.

2.2.3. Vitamina A

O termo vitamina A (VitA) é comumente utilizado para representar retinol e seus metabólitos, incluindo retinal, éster retinil e ácido retinoico^{65,66}. A VitA é requerida nos processos de diferenciação, proliferação e morte celular⁶⁷, além de atuar na imunidade⁶⁸, na regulação de membrana e epitélio⁶⁹, na reprodução e na visão^{70,71}.

Esse micronutriente pode ser encontrado em fontes alimentares na sua forma pré-formada (a exemplo do éster retinil) ou

na forma de pró-vitamina A (a exemplo de alguns carotenoides). A vitamina A pré-formada está presente em ovos, carnes e leite, já os carotenoides pró-vitamínicos A (α -caroteno, β -caroteno e β -criptoxantina) são encontrados em cenoura, espinafre, couve e abóbora^{65,69}. Tanto a forma pré-formada, quanto a pró-vitamina A necessitam ser bioconvertidas na forma ativa da vitamina A, o ácido retinoico (AR)^{68,72}. A deficiência dessa vitamina está associada ao aumento do risco de doenças infecciosas do trato gastrointestinal e pulmonar, anemia, além de alterações patológicas na visão^{72,73}. Muitos desses efeitos podem estar relacionados ao papel que essa vitamina desempenha no sistema imune inato e adaptativo^{73,74}.

Como nutriente imunomodulador, o AR estimula o ciclo e a proliferação de células T, assim como pode modular a resposta imune Th1/Th2 por aumentar a secreção de IL2 e IL4 e reduzir a secreção de IL12 e IFN γ ^{68,75-77}. Em macrófagos, o AR influencia a secreção de citocinas como TNF α , IL1 β , IL6 e IL12^{68,73}. Essa vitamina ainda apresenta papel crítico na diferenciação de células dendríticas e neutrófilos⁷⁴, aumentando a atividade microbicida das células dendríticas⁷⁸.

No pulmão, evidências sugerem importante papel imunomodulador desse micronutriente contra pneumonia⁷⁹⁻⁸¹. A associação de VitA com sinvastatina demonstrou auxiliar no reparo do tecido após indução de lesão pulmonar aguda em modelo animal⁸². Tendo em vista o papel imunomodulador e pulmonar da VitA, esse pode ser um elemento importante no combate contra doenças infecciosas, como por exemplo a Covid-19. Recentemente, estudos clínicos controlados randomizados estão em andamento para tentar responder essa hipótese (NCT04323228 e NCT04353180)^{83,84}.

Apesar dos potenciais benefícios da VitA para o sistema imune, não se sabe até o presente momento quais efeitos a deficiência ou a suplementação dessa vitamina poderiam causar em pacientes com Covid-19. Assim, estudos clínicos randomizados e controlados são necessários para avaliar os principais efeitos dessa vitamina perante à Covid-19.

2.2.4. Selênio

O selênio (Se) é um micronutriente essencial para a manutenção das funções orgânicas nos seres humanos. É encontrado em peixes e frutos do mar, carnes, aves e castanhas^{85,86}. Uma vez ingerido, o selênio é convertido à selenocisteína e, então, incorporado a selenoproteínas. Essas proteínas são responsáveis pelas atividades biológicas do Se no organismo, como função antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora^{85,87-89}. No sistema imune, o Se participa na efetivação das funções de neutrófilos, macrófagos, células natural killer e linfócitos T⁸⁸.

A suplementação de Se, em combinação com saponinas presentes na folha de ginseng, mostrou ser efetiva na indução da resposta imune à vacina contra bronquite viral⁹⁰.

Estudos experimentais em camundongos alimentados com dieta rica em Se (1mg/kg) observaram maior ativação, proliferação e diferenciação de células T CD4. Além disso, o alto consumo de Se alterou o balanço Th1/Th2 em direção ao fenótipo de resposta Th1, aumentando os níveis de IFN γ ⁸⁹. Por outro lado, a deficiência de Se pode induzir quadro de pneumonite intersticial e gerar danos pulmonares mais severos em camundongos infectados com vírus da influenza^{91,92}.

Devido ao papel fundamental no sistema imune, é de se esperar que a deficiência de selênio resulte em aumento de susceptibilidade viral, infecção bacteriana e mortalidade, podendo ser um fator de risco para Covid-19. Buscando responder essa hipótese, um estudo transversal conduzido na Alemanha mostrou que pacientes com Covid-19 apresentaram baixos níveis séricos de Se, sendo que a deficiência foi mais severa nos pacientes que vieram a óbito, quando comparados aos pacientes que sobreviveram à doença⁹³. Outro estudo, conduzido na China, também encontrou associação significativa entre a taxa de recuperação e os níveis desse micronutriente em pacientes com Covid-19⁹⁴. No entanto, ensaios clínicos ainda precisam ser realizados para estabelecer doses seguras e afirmar o benefício da suple-

mentação de Se em pacientes que não apresentam deficiência desse mineral.

2.2.5. Zinco

Assim como o Se, o zinco (Zn) também é cofator importantíssimo na regulação das atividades do sistema imune. No Brasil, cerca de 20,3% da população apresenta risco de deficiência desse mineral, o que pode ser um quadro desfavorável na pandemia de Covid-19⁹⁵. As principais fontes alimentares de Zn são carne vermelha, alguns frutos do mar (principalmente as ostras) e grãos integrais.

Devido à importância do Zn para o sistema imunológico e à sua ação positiva na inibição da replicação de vírus RNA⁹⁶, hipóteses têm sido levantadas sobre o seu papel benéfico na redução do risco da Covid-19. Além disso, estudos preliminares têm demonstrado que a deficiência de Zn está relacionada com o agravamento da infecção pelo SARS-CoV-2⁹⁷. Contudo, a suplementação nesses casos ainda está sob investigação^{98,99}. A recomendação atual é não ultrapassar as recomendações diárias e tratar os indivíduos que apresentarem deficiência desse micronutriente. O consumo além do limite máximo (UL) ainda é desencorajado por falta de evidências, de acordo com o Painel de Recomendações de Tratamento da Covid-19 do *National Institute of Health* (NIH)⁹⁹.

3. Conclusão

A prevenção é a melhor estratégia de combate ao vírus SARS-CoV-2. Por isso, vacinação, isolamento social, uso de máscaras, identificação e controle dos fatores de risco associados às complicações da Covid-19 são fundamentais para frearmos o avanço dessa doença.

Quanto às estratégias nutricionais, é necessário identificar e tratar as disfunções imunometabólicas tanto para a prevenção, quanto para o tratamento dessa doença. O desequilíbrio alimentar pode ser responsável por aumentar o risco de desenvolvimento de DCNT, como também levar ao agravamento dos sintomas de pacientes com Covid-19. Conscien-

tizar a população a reduzir alimentos indutores da inflamação, como alimentos ultraprocessados (pobres em fibras, ricos em gorduras saturadas, gorduras trans, sódio, açúcares e aditivos alimentares) e aumentar o consumo de alimentos in natura ricos em fibras e micronutrientes com características imunomoduladoras pode ser uma estratégia na redução do risco de complicações com a Covid-19. Em casos de infecção pelo SARS-CoV-2, os estudos

ainda são inconclusivos quanto à eficácia da suplementação de micronutrientes. Aparentemente, a suplementação tem se mostrado eficaz somente em pacientes que apresentam deficiências nutricionais. Embora ainda não se conheça estratégias pontuais quanto à suplementação de nutrientes, é indiscutível a importância da manutenção do estado nutricional adequado do paciente, visando seu melhor prognóstico.

Referências

1. Consórcio de Veículos de Imprensa a partir de dados das secretarias estaduais de saúde (G1, O Globo, Extra, O Estado de S.Paulo, Folha de S.Paulo e UOL) [acesso em 14 de maio de 2021]. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2021/05/13/brasil-ultrapassa-430-mil-mortes-por-covid-com-2340-registradas-em-24-horas.ghtml>.
2. Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Folha informativa sobre Covid-19 [acesso em 14 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
3. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on Covid-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun*. 2020;87:53–4. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040.
4. Deledda A, Annunziata G, Tenore GC, Palmas V, Manzin A, Velluzzi F. Diet-Derived Antioxidants and Their Role in Inflammation, Obesity and Gut Microbiota Modulation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;29;10(5):708. doi: 10.3390/antiox10050708.
5. Hart MJ, Torres SJ, McNaughton SA, Milte CM. Dietary patterns and associations with biomarkers of inflammation in adults: a systematic review of observational studies. *Nutr J*. 2021;12:20(1):24. doi: 10.1186/s12937-021-00674-9.
6. Iddir M, Brito A, Dingo G, Sosa S, Del F, Samouda H et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the Covid-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1–43. doi: 10.3390/nu12061562.
7. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. Covid-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*. 2020;12(5):1–28. doi: 10.3390/nu12051466.
8. Kelly B, Pearce EL. Review Amino Assets: How Amino Acids Support Immunity. *Cell Metab*. 2020;32(2):154–75. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.010.
9. Ferrara F, De Rosa F, Vitiello A. The Central Role of Clinical Nutrition in Covid-19 Patients During and After Hospitalization in Intensive Care Unit. *SN Compr. Clin. Med*. 2020; 15:1–5. doi: 10.1007/s42399-020-00410-0.
10. Páez-Franco JC, Torres-Ruiz J, Sosa-Hernández VA, Cervantes-Díaz R, Romero-Ramírez S, Pérez-Fragoso A et al. Metabolomics analysis reveals a modified amino acid metabolism that correlates with altered oxygen homeostasis in Covid-19 patients. *Sci Rep*. 2021;18;11(1):6350. doi: 10.1038/s41598-021-85788-0.
11. Wang X, Wang Y, Antony V, Sun H, Liang G. Metabolism-Associated Molecular Patterns (MAMPs). *Trends Endocrinol Metab* 2020;1–13. doi: 10.1016/j.tem.2020.07.001.
12. Zhu L, She Zg, Cheng X, Qin J, Zhang X, Cai J et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with Covid-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
13. Ceriello A. Hyperglycemia and Covid-19: What was known and what is really new? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167: 108383. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108383.
14. Codo A, Davanzo G, Monteiro L, Souza G, Muraro S, Virgilio-da-Silva J et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab* 2020 Sep 1;32(3):437-446.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007.
15. Satish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp R, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes and Metab*, 2021 Mar;23(3):870-874. doi: 10.1111/dom.14269.
16. Gangitano E, Tozzi R, Gandini O, Watanabe M, Basciani S, Mariani S et al. Ketogenic Diet as a Preventive and Supportive Care for Covid-19 Patients. *Nutrients*, 2021 Mar 20;13(3):1004. doi: 10.3390/nu13031004.
17. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017 Feb 8;542(7640):177-185. doi: 10.1038/nature21363. PMID: 28179656.
18. Williams LM, Scott HA, Wood LG. Soluble fibre as a treatment for inflammation in asthma. *J Nutr Intermed Metab* 2019;18:1–10. doi:10.1016/j.jnim.2019.100108.
19. McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):5-13. doi: 10.1172/JCI88876.
20. Steele EM, Rauber F, Costa CS, Leite MA, Gabe KT, Louzada MLC et al. Mudanças alimentares na coorte NutriNet Brasil durante a pandemia de covid-19. *Rev. Saúde Públ*. 2020 Sep 4;54, (91). doi: 10.11606/s1518-8787.2020054002950.
21. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 2010 Sep 3;142(5):687-98. doi: 10.1016/j.cell.2010.07.041.
22. Nagatake T, Kunisawa J. Emerging roles of metabolites of ω 3 and ω 6 essential fatty acids in the control of intestinal inflammation. *Int Immunol* 2019;31(9):569–77. doi: 10.1093/intimm/dxy086.
23. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, Gholamalizadeh M, Bourbour F, Bagheri SE et al. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with Covid-19: a randomized clinical trial. *J Transl Med*. 2021 Mar 29;

- 19(128). doi:10.1186/s12967-021-02795-5.
24. Quiles JL, Rivas-García L, Varela-López A, Llopis J, Battino M, Sánchez-González C. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against Covid-19? *Environmental research*. 2020;191:110053. doi: 10.1016/j.envres.2020.110053.
 25. Gasmi A, Tippairto T, Mujawdiya PK, Peana M, Menzel A, Dadar M et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for Covid-19 management. *Clin Immunol*. 2020 Nov;220:108545. doi: 10.1016/j.clim.2020.108545.
 26. Fantacone ML, Lowry MB, Uesugi SL, Michels AJ, Choi J, Leonard SW et al. The Effect of a Multivitamin and Mineral Supplement on Immune Function in Healthy Older Adults: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(8):2447. doi: 10.3390/nu12082447.
 27. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(10):3198. doi: 10.3390/nu12103198.
 28. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
 29. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018 Mar;11(1):25-29. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.06.003.
 30. Shimizu Y, Ito Y, Yui K, Egawa K, Orimo H. Intake of 25-Hydroxyvitamin D3 Reduces Duration and Severity of Upper Respiratory Tract Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Comparison Study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(4):491-500. doi: 10.1007/s12603-017-0952-x.
 31. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL et al. Vitamin D concentrations and Covid-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. Jul-Aug 2020;14(4):561-565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
 32. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, Böhm A, Egger A, Hoermann G et al. Impact of Vitamin D Deficiency on Covid-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*. 2020 Sep 11;12(9):2775. doi: 10.3390/nu12092775.
 33. Khorasanizadeh MH, Eskian M, Camargo CA, Rezaei N. Vitamin D and the Immune System. In: Mahmoudi M, Rezaei N, editors. *Nutrition and Immunity*: Springer, Cham; 2019.
 34. Xu Y, Baylink DJ, Chen C-S, Reeves ME, Xiao J, Lacy C et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for Covid-19. *J Transl Med*. 2020 Aug 26;18(1):322. doi: 10.1186/s12967-020-02488-5.
 35. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2097. doi: 10.3390/nu12072097.
 36. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients*. 015 Sep 24;7(10):8251-60. doi: 10.3390/nu7105392.
 37. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults. *PLoS One*. 2010 Jun 14;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
 38. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
 39. Lansiaux É, Pébaÿ PP, Picard J-L, Forget J. Letter to the editor: Covid-19 and vit-d: Disease mortality negatively correlates with sunlight exposure. *Spat and Spatiotemporal Epidemiol*. 2020 Nov;35:100373. doi: 10.1016/j.sste.2020.100373.
 40. Ghasemian R, Shamsirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA et al. The Role of Vitamin D in the Age of Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020 Jun 5, 20123554. doi: 10.1101/2020.06.05.20123554.
 41. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS one*. 2020 Sep 17;15(9):e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252.
 42. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical Covid-19 patients. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):733-740. doi: 10.1002/jmv.26360.
 43. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and Covid-19. *Eur J Endocrinol*. 2020 Nov;183(5):R133-R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665.
 44. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against Covid-19. *Molecules* 2020 Nov 16;25(22):5346. doi: 10.3390/molecules25225346.
 45. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and Covid-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
 46. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 47. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of Covid-19. *Front Immunol*. 2020 Oct 28;11:574029. doi: 10.3389/fimmu.2020.574029.
 48. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE et al. Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and Covid-19. *Nutrients*. 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760.
 49. Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J*. 2003 Aug 21;2:7. doi: 10.1186/1475-2891-2-7.
 50. Jafari D, Esmaeilzadeh A, Mohammadi-Kordkhalili M, Rezaei N. Vitamin C and the Immune System. In: Mahmoudi M, Rezaei N, editors. *Nutrition and Immunity*: Springer, Cham; 2019. p. 81-102.
 51. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017 Nov 3;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211.
 52. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe Covid-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Jul 8;10(7):e039519. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039519.
 53. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):212-9.
 54. Gorton HC, Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. *J Manipulative Physiol Ther*. 1999 Oct;22(8):530-3. doi: 10.1016/s0161-4754(99)70005-9.
 55. Ran L, Zhao W, Wang J, Wang H, Zhao Y, Tseng Y et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A

- Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2018 Jul 5;2018:1837634. doi: 10.1155/2018/1837634.
56. Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Ruiz-Sanmartín A, Roca O, Ferrer R. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2020 Aug 26;24(1):522. doi: 10.1186/s13054-020-03249-y.
 57. Khan HMW, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. Unusual Early Recovery of a Critical Covid-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep.* 2020 Jul 25;21:e925521. doi: 10.12659/AJCR.925521.
 58. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M, Gul F, Wright RM, Albano J et al. The use of IV vitamin C for patients with Covid-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Dec;18(12):1259-1261. doi: 10.1080/14787210.2020.1794819.
 59. Jing Z, Xin R, Yiming L, Yuan Z, Fang L, Guangling G et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill Covid-19. *Research Square.* 2020 Sep 23; 2. doi: 10.21203/rs.3.rs-52778/v1.
 60. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C may affect lung infections. *J R Soc Med.* 2007 Nov;100(11):495-8. doi: 10.1177/014107680710001109.
 61. Carr AC, Spencer E, Dixon L, Chambers ST. Patients with Community Acquired Pneumonia Exhibit Depleted Vitamin C Status and Elevated Oxidative Stress. *Nutrients.* 2020 May 6;12(5):1318. doi: 10.3390/nu12051318.
 62. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019 Mar 27;11(4):708. doi: 10.3390/nu11040708.
 63. JamaliMoghadamSiahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendeheel A, Tabarestani M et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with Covid-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res.* 2021 Feb 11;26(1):20. doi: 10.1186/s40001-021-00490-1.
 64. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb 1;4(2):e210369. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369.
 65. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD et al. Could Vitamins Help in the Fight Against Covid-19? *Nutrients.* 2020 Aug 23;12(9):2550. doi: 10.3390/nu12092550.
 66. Blaner WS. Vitamin A signaling and homeostasis in obesity, diabetes, and metabolic disorders. *Pharmacol Ther.* 2019 May;197:153-178. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.01.006.
 67. Cañete A, Cano E, Muñoz-Chápuli R, Carmona R. Role of Vitamin A/Retinoic Acid in Regulation of Embryonic and Adult Hematopoiesis. *Nutrients.* 2017 Feb 20;9(2):159. doi: 10.3390/nu9020159.
 68. Roy S, Awasthi A. Vitamin A and the Immune System. In: Mahmoudi M, Rezaei N, editors. *Nutrition and Immunity: Springer, Cham; 2019.*
 69. Conaway HH, Henning P, Lerner UH. Vitamin A Metabolism, Action, and Role in Skeletal Homeostasis. *Endocr Rev.* 2013 Dec;34(6):766-97. doi: 10.1210/er.2012-1071.
 70. Cheshire J, Kolli S. Vitamin A deficiency due to chronic malabsorption: an ophthalmic manifestation of a systemic condition. *BMJ Case Rep.* 2017 May 10;2017:bcr2017220024. doi: 10.1136/bcr-2017-220024.
 71. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients.* 2011 Apr; 3(4): 385-428. doi: 10.3390/nu3040385.
 72. Oliveira LM, Teixeira FME, Sato MN. Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018 Aug 9;2018:3067126. doi: 10.1155/2018/3067126.
 73. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Jul;18(3):446-64. doi: 10.1128/CMR.18.3.446-464.2005.
 74. Midha IK, Kumar N, Kumar A, Madan T. Mega doses of retinol: A possible immunomodulation in Covid-19 illness in resource-limited settings. *Rev Med Virol.* 2020 Dec 31;e2204. doi: 10.1002/rmv.2204.
 75. Ertesvag A, Engedal N, Naderi S, Blomhoff HK. Retinoic Acid Stimulates the Cell Cycle Machinery in Normal T Cells: Involvement of Retinoic Acid Receptor-Mediated IL-2 Secretion. *J Immunol.* 2002 Nov 15;169(10):5555-63. doi: 10.4049/jimmunol.169.10.5555.
 76. Na S-Y, Kang BY, Chung SW, Han S-J, Ma X, Trinchieri G et al. Retinoids Inhibit Interleukin-12 Production in Macrophages through Physical Associations of Retinoid X Receptor and NF-κB. *J Biol Chem.* 1999 Mar 19;274(12):7674-80. doi: 10.1074/jbc.274.12.7674.
 77. Lovett-Racke AE, Racke MK. Retinoic acid promotes the development of Th2-like human myelin basic protein-reactive T cells. *Cell Immunol.* 2002 Jan;215(1):54-60. doi: 10.1016/s0008-8749(02)00013-8.
 78. Kim EW, De Leon A, Jiang Z, Radu RA, Martineau AR, Chan ED et al. Vitamin A Metabolism by Dendritic Cells Triggers an Antimicrobial Response against *Mycobacterium tuberculosis*. *mSphere.* 2019 Jun ;4(3):e00327-19. doi: 10.1128/mSphere.00327-19.
 79. Xing Y, Sheng K, Xiao X, Li J, Wei H, Liu L et al. Vitamin A deficiency is associated with severe *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children. *Annals of Translational Medicine; Vol 8, No 4 (February 2020): Ann Transl Med.* 2020 Feb; 8(4): 120. 10.21037/atm.2020.02.33.
 80. Tian Y, Tian Q, Wu Y, Peng X, Chen Y, Li Q et al. Vitamin A supplement after neonatal *Streptococcus pneumoniae pneumonia* inhibits the progression of experimental asthma by altering CD4+T cell subsets. *Sci Rep.* 2020 Mar 6;10(1):4214. doi: 10.1038/s41598-020-60665-4.
 81. Hu N, Li Q-B, Zou S-Y. Effect of vitamin A as an adjuvant therapy for pneumonia in children: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics.* 2018 Feb;20(2):146-153. 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.02.013.
 82. Yang C, Yang X, Du J, Wang H, Li H, Zeng L et al. Retinoic acid promotes the endogenous repair of lung stem/progenitor cells in combined with simvastatin after acute lung injury: a stereological analysis. *Respir Res.* 2015 Nov 11; 16(140) 2015/11/11;16(1):140. doi: 10.1186/s12931-015-0300-9.
 83. Abulmeaty M. Anti-Inflammatory/Antioxidant Oral Nutrition Supplementation in Covid-19 (ONSCOVID19). *Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323228.*
 84. ELkazzaz M, Haydara T, Abdelaal M, Elsayed A, Abo-amer Y, Attia H et al. Assessment the Activity Value of Isotretinoin (13- Cis-Retinoic Acid) in the Treatment of Covid-19 (Isotretinoin in Treatment of Covid-19). *Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353180.*
 85. Keflie TS, Biesalski HK. Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating Covid-19. *Nutrition.* 2021 Apr;84:111103. doi: 10.1016/j.nut.2020.111103.
 86. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (Covid-19). *Med Hypotheses.* 2020 Oct; 143: 109878. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109878.
 87. Bermanno G, Méplan C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for Covid-19? *Br J Nutr.* 2021 Mar 28;125(6):618-627. doi: 10.1017/S0007114520003128.

88. Nkengfack G, Eenglert H, Haddadi M. Selenium and Immunity. In: Mahmoudi M, Rezaei N, editors. *Nutrition and Immunity*: Springer, Cham; 2019.
89. Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, Dow S, Berry MJ, Hoffmann PR. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr*. 2010 Jun;140(6):1155-61. doi: 10.3945/jn.109.120725.
90. Ma X, Bi S, Wang Y, Chi X, Hu S. Combined adjuvant effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on immune responses to a live bivalent vaccine of Newcastle disease virus and infectious bronchitis virus in chickens. *Poult Sci*. 2019 Sep 1;98(9):3548-3556. doi: 10.3382/ps/pez207.
91. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J*. 2001 Jun;15(8):1481-3.
92. Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S, Barclay D et al. Host nutritional selenium status as a driving force for influenza virus mutations. *FASEB J*. 2001 Aug;15(10):1727-1738.
93. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from Covid-19. *Nutrients*. 2020 Jul 16;12(7):2098. doi: 10.3390/nu12072098.
94. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of Covid-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020 Jun 1;111(6):1297-1299. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095.
95. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull*. 2004 Mar;25(1 Suppl 2):S99-203.
96. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
97. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180. doi: 10.1371/journal.pone.0109180.
98. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020 Apr 23;12(4):1181. doi: 10.3390/nu12041181.
99. National Institute of Health (NIH). Covid-19 Treatment Guidelines Panel for Zinc, 2021 [acesso em 14 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/zinc/>.

ARTIGO 4

Fisioterapia cardiovascular no pós-Covid-19

Cardiovascular physiotherapy in the post-Covid-19

Giulliano Gardenghi¹ Marvyn de Santana do Sacramento^{2,3} Jefferson Petto^{2,3,4}

1. Hospital Encore, Aparecida de Goiânia, GO, Brasil
2. Centro Universitário Social da Bahia, Salvador, BA, Brasil

3. Actus Cordios Reabilitação Cardiovascular, Salvador, BA, Brasil
4. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

Resumo

A pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 cessou pelo menos 3 milhões de vidas e contabiliza mais de 150 milhões de infectados. O número alarmante e crescente preocupa não somente pelo risco de morte, mas pelas repercussões da doença em sobreviventes. Nesse sentido, o engajamento de profissionais da saúde na recuperação desses pacientes será fundamental para a manutenção da funcionalidade e redução do impacto socioeconômico. Mas, para que o profissional ou programa de reabilitação tenha êxito nessa missão, é necessário compreender os aspectos fundamentais da Covid-19 e como deve ser realizada a prescrição do exercício de forma segura e eficaz. Para tanto, propomo-nos a traçar as linhas gerais de prescrição do exercício com base na literatura especializada e, quando necessário, apresentamos a nossa forma de personalização do treinamento de acordo com a condição clínica do paciente.

Palavras-chave

reabilitação cardíaca, exercício, infecções por coronavírus

Abstract

The pandemic caused by SARS-CoV-2 has killed at least 3 million lives and accounts for an additional 150 million infected. The alarming and growing number is concerned not only with the risk of death, but also with the repercussions of the disease on survivors. In this sense, the engagement of health professionals in the recovery of these patients will be essential for maintaining functionality and reducing socioeconomic impact. However, for the rehabilitation professional or program to be successful in this mission, it is necessary to understand the fundamental aspects of Covid-19 and how to prescribe the exercise in a safe and effective way. For this, we propose to outline the general lines of exercise prescription based on the specialized literature and, when necessary, we present our way of personalizing the training according to the patient's clinical condition.

Keywords

cardiac rehabilitation, exercise, coronavirus infections

Endereço para correspondência: Giulliano Gardenghi – Hospital Encore – Rua Gurupi, Qd.25, Lt.06/08, Setor Vila Brasília – Aparecida de Goiânia (GO), Brasil – CEP 74905-350

Telefone: +55 (62) 99997 1578 / E-mail: ggardenghi@encore.com.br

O autor e todos os coautores concordaram com o conteúdo do manuscrito. Este artigo não possui fontes externas de financiamento. Todo o custo foi sustentado pelos pesquisadores.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Introdução

Programas de reabilitação física focados na fisioterapia cardiovascular em indivíduos acometidos pela Covid-19 devem considerar os aspectos da infecção viral e suas repercussões sobre o sistema cardiovascular. Sabe-se que os eventos cardiovasculares vigentes durante a fase aguda da infecção pela Covid-19 afetam aproximadamente 7 a 20% da população e podem envolver miocardite, arritmias, síndrome coronariana aguda e tromboembolismo, entre outros¹.

Trabalhos como o de Puntmann et al.² demonstraram resultados anormais em ressonância magnética cardiovascular em 60% dos investigados, sugerindo potencial de inflamação do músculo cardíaco. Deve-se, portanto, no acompanhamento da equipe de reabilitação ao indivíduo no pós-Covid-19, considerar o potencial das complicações cardiovasculares atreladas à inflamação sistêmica e as repercussões sobre outros órgãos³ e as diversas maneiras pelas quais um programa de exercícios físicos possa atuar sobre tais alterações.

Além disso, a presença de comorbidades está intimamente ligada às dificuldades no manejo da Covid-19. Entre elas podemos citar idade, cardiopatia, tabagismo, obesidade, hipertensão e outras, que devem ser levadas em consideração no momento da prescrição do exercício a fim de promover uma prescrição assertiva e segura¹.

O objetivo desta revisão foi identificar o impacto da fisioterapia cardiovascular em pacientes após infecção pela Covid-19.

Método

O presente artigo é uma revisão narrativa da literatura. A pesquisa por artigos que abordaram o tema foi feita em bases de dados nacionais e internacionais em ciências da saúde, selecionados de acordo com o objetivo da pesquisa. Foram confeccionadas estratégias de busca sensibilizadas nas seguintes bases de dados: Scielo, Lilacs e Pubmed. Foram empregados descritores existentes no DeCs (Descritores da Ciência da Saúde): reabilitação cardíaca, exercício, infecções por coronavírus,

combinados ou não. Por fim, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, categorizados e analisados criticamente.

Resultados e discussão

Prescrição de exercício ao paciente no pós-Covid-19

A reabilitação pós-Covid-19 é um terreno fértil que ainda está sendo construído. Poucos ainda são os artigos com metodologia robusta que discursam sobre esse tema. Por isso, propomos uma orientação baseada na plausibilidade biológica e recursos que já são bem fundamentados em outras populações⁴. Ademais, seguimos um roteiro lógico para a escolha das melhores condutas, primando por uma práxis que ao mesmo tempo seja segura e eficaz⁵.

É importante ressaltar que quando se pensa em um programa de reabilitação, utilizando como principal recurso terapêutico o movimento, é impreterível que as condutas iniciais sejam revistas a cada período (periodização do tratamento), primando pela progressão do tratamento. Também cabe observar que a Covid-19 é uma enfermidade que afeta múltiplos sistemas, o que gera um desafio para o profissional da reabilitação, que deve zelar por uma prescrição individualizada frente à apresentação clínica e funcional dos pacientes. A seguir, listamos algumas intervenções que consideramos fundamentais no pós-Covid-19.

Treinamento Muscular Inspiratório (TMI)

Várias são as evidências científicas de que o TMI é eficaz na melhora da capacidade funcional⁶, na diminuição da percepção subjetiva do esforço⁷, na redução dos valores de pressão arterial⁸ e na qualidade de vida⁹. Vários são os mecanismos fisiológicos que explicam essas melhoras, dos quais se destacam a diminuição do metaborreflexo muscular provocada pela musculatura respiratória e a mutação das fibras musculares do diafragma, aumentando o quantitativo de fibras tipo IIA e IIX¹⁰.

Especificamente em pacientes com Covid-19, as evidências parecem apontar na mesma direção. Em um estudo conduzido por Liu et al.¹¹ foi observado que após 6 semanas de reabilitação respiratória, que incluía o TMI, o grupo que recebeu a intervenção apresentou melhora significativa, em comparação ao grupo controle, da função respiratória, da qualidade de vida, da capacidade funcional submáxima e da ansiedade.

Esses resultados nos remetem a uma discussão ingente e primordial: a forma de se prescrever o TMI. A forma mais difundida e com número de evidências maior é o TMI com carga resistiva predefinida. Nesse método, a Pressão Inspiratória Máxima (Plmáx) é primeiramente obtida com o uso do manovacuômetro. Posteriormente, impõem-se uma carga que gera resistência à inspiração que pode variar de 30 a 80% da Plmáx, a depender da população em foco¹². Para indivíduos que apresentam alguma disfunção, seja respiratória, cardíaca ou neuromuscular, a carga mínima inicial é de 30% da Plmáx, sendo a carga de 40% da Plmáx a mais utilizada¹³. O tempo de sessão também é muito variável e vai de 18 repetições diárias, que podem ser divididas em 2 a 3 séries, até a utilização de 30 minutos por dia, com frequência que varia entre 5 a 7 dias por semana¹³.

Exercícios neuromusculares contra resistência (ENCR)

Os benefícios dos ENCR contemplam o aumento da força e da massa muscular, o aumento da densidade mineral óssea, a redução da pressão arterial, a melhora da sensibilidade insulínica, o aumento da capacidade funcional, a melhora da qualidade do sono e do desempenho cognitivo. Todos esses benefícios em conjunto impactam positivamente a qualidade de vida e a manutenção da funcionalidade. Ademais, o ENCR melhora a função imunológica¹⁴.

No estudo conduzido por Abd El-Kader e Al-Shreef,¹⁵ após 6 meses de treinamento conjunto (ENCR mais exercícios cíclicos) em uma população com mais de 60 anos, o pro-

grama de exercícios resultou em níveis circulantes aumentados de IL-10 (anti-inflamatório) e níveis reduzidos de IL-6, PCR e TNF- α (pró-inflamatórios), que estão todos envolvidos na tempestade de citocinas observada em casos graves de Covid-19¹⁶.

Vale relatar que a prática conjunta dos ENCR com exercícios cíclicos oferece benefícios adicionais, como maior redução da massa gorda e maior proteção contra sarcopenia, resultando em aumento da velocidade de marcha e da força dos membros inferiores quando comparados a fazer somente o ENCR ou exercícios cíclicos¹⁷.

Os ENCR, em sua prescrição, devem respeitar uma sequência que de forma sucinta se divide em duas fases: uma fase de adaptação neuromuscular, com cargas baixas (30% de uma contração voluntária máxima) nas primeiras 4 semanas; e posteriormente uma fase com cargas mais elevadas (condicionamento propriamente dito) para se obter os resultados anteriormente apresentados¹⁸. O número de movimentos empregados está entre 5 e 8 para cada grupo muscular e o treinamento pode ser dividido em três dias da semana, que englobariam a musculatura de membros inferiores, superiores e tronco. Cada grupo muscular deve ser trabalhado de uma a duas vezes por semana. Outro ponto chave é o tempo entre uma sessão e outra, que deve ser de no mínimo 48 horas¹⁸. Especialmente para pacientes pós-Covid-19, temos que levar em consideração que a progressão do exercício deve ser mais lenta devido à alta inflamação subclínica residual e a todas as outras peculiaridades clínicas presentes nesses pacientes, como a doença renal e as comorbidades cardiovasculares subjacentes.

Treinamento Isométrico de Prensão Manual

Devido ao caráter funcional do treinamento de prensão manual isométrico (*handgrip*), esse recurso terapêutico tem sido apontado como uma excelente opção para o tratamento de pacientes com disfunções cardiovascu-

Quadro 1: Métodos de prescrição de intensidade leve a moderada para os exercícios físicos aeróbios

Método	Descrição
Sensação subjetiva de esforço (Borg)	Exercícios com a autopercepção de esforço como moderado, médio ou pesado, situando-se entre 3 e 5 na escala de Borg 0-10 ou 10 a 13 na escala 6-20
Teste da fala	Execução dos exercícios em intensidade em que a respiração seja ofegante, porém controlada, de modo que se consiga completar uma frase sem pausas
Percentuais da FC pico	Exercícios na intensidade entre 70 e 85% da FC pico* FC alvo = FC pico x percentual
FC de reserva (Karvonen)	Exercícios na intensidade entre 50 a 80% da FC de reserva (FC pico - FC repouso)* FC alvo = FC repouso + FC de reserva) x percentual
Limiares no teste cardiopulmonar de exercício	Execução dos exercícios na intensidade entre os limiares ventilatórios 1 e 2 (limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória)

FC: frequência cardíaca.

*É preferencial a utilização da FC pico obtida em um teste de esforço máximo, visto que existem variações individuais que causam erros na predição da FC por idade, especialmente em pacientes em uso de medicações com efeito cronotrópico negativo (betabloqueadores).

Fonte: Adaptado da Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular (2020)²⁸

lares, especialmente para os com hipertensão arterial sistêmica¹⁹. Evidências têm demonstrado o caráter hipotensor dessa intervenção. Uma recente metanálise de 16 ensaios clínicos randomizados encontrou reduções significativas na pressão arterial sistólica (5 mmHg) e na pressão arterial média (3 mmHg), reduções semelhantes às relatadas com exercícios aeróbicos²⁰.

De forma aguda, efeitos redutores da PA também são referidos. No estudo conduzido por Soares et al., a redução da pressão arterial sistólica pós-sessão de *handgrip* foi de 16mmHg e da diastólica foi de 7mmHg²¹. Os benefícios são inicialmente visualizados entre 6 e 8 semanas²⁰. A principal adaptação fisiológica promovida pelo *handgrip* é a redução da atividade simpática com consequente aumento da atividade parassimpática²⁰. Essa adaptação na modulação nervosa autônoma é um dos mecanismos que mais impactam a redução da pressão arterial²² e a diminuição da sarcopenia periférica em indivíduos com insuficiência cardíaca²³, quadro comum em pacientes pós-infecção por Covid-19²⁴. Além disso, a

modulação autônoma apresentada pode ser levantada como um atenuador da atividade inflamatória²⁵, que está elevada na Covid-19.

A prescrição do *handgrip* se fundamenta em mensuração da força de prensão manual mensurada por dinamometria, sendo posteriormente utilizado 30 a 50% da contração voluntária máxima do membro não dominante, com 1 a 2 minutos de manutenção bilateral e 1 a 2 minutos de intervalo, com 4 a 7 séries, em 5 a 7 dias na semana²⁶.

Um ponto a ser ressaltado é que o *handgrip* pode ser também substituído por contrações isométricas utilizando, por exemplo, a musculatura de membros inferiores, com resultados similares ao treino isométrico realizado com prensão palmar²⁶. Essa pode ser uma estratégia interessante para pacientes que sofreram com sequelas neuromusculares pós-infecção pelo SARS-CoV-2. Estudos relatam a diminuição de massa muscular, força e equilíbrio de membros inferiores desses pacientes²⁷. Embora os exercícios isométricos não sejam os mais indicados para anabolismo muscular, eles são extremamente efetivos para ganho de

força, o que pode ser um benefício adicional ao retorno das atividades de vida diária que exigem força com componentes estáticos de membros inferiores, como o sentar e o manter-se em ortostase.

Treinamento cíclico

Após a Covid-19, uma prescrição de exercício cíclico em intensidade leve a moderada deve ser realizada, visando que se atinjam no mínimo 90 e no máximo 150 minutos de atividade por semana, preferencialmente divididos entre 3 e 5 sessões por semana. Importante que sejam realizadas avaliações periódicas da capacidade funcional do indivíduo e dosagem inflamatória para nortear a prescrição e o reajuste do treinamento. Importante ressaltar que no

começo tais metas não serão facilmente atingidas, devendo o profissional adaptar a prescrição de acordo com a tolerância e condição clínica do indivíduo.

O Quadro 1 ilustra sugestões para a prescrição do treinamento físico cíclico em pacientes após a Covid-19.

Conclusão

A Covid-19 tem potencial de causar limitações funcionais significativas ao indivíduo acometido. A reabilitação física após a Covid-19 deve ser feita de maneira individualizada, com progressão lenta e reavaliações frequentes, visando a recuperação funcional.

Referências

1. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. Covid-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):543-558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690910; PMCID: PMC7370876.
2. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* 2020 nov;5(11):1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1308. PMID: 32730619; PMCID: PMC7385689.
3. Petto J, Santos PHS, Santos LFS, Sena DSS, Sacramento MS. Interação entre SARS-CoV-2 e o sistema Renina Angiotensina. *Rev Pesqui Fisioter.* 2021;11(1):198-210. <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v11i1.3412>
4. Petto J, Oliveira IM, Oliveira AM, Sacramento MS. Práxis segura e eficaz sem evidências científicas: é possível? *Rev Bras Fisiol Exerc* 2020;19(3):178-179. <https://doi.org/10.33233/rbfe.v19i3.4211>.
5. Sacramento MS, Sousa JVL, Andrade AM, Petto J. Base em evidências ou preferências? Um guia para a assertividade na tomada de decisões. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2020;19(5):332-335. <https://doi.org/10.33233/rbfe.v19i5.4415>.
6. Cordeiro AL, de Melo TA, Neves D, Luna J, Esquivel MS, Guimarães AR et al. Inspiratory muscle training and functional capacity in patients undergoing cardiac surgery. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016;31(2):140-4. doi:10.5935/1678-9741.20160035.
7. Edwards AM. Respiratory muscle training extends exercise tolerance without concomitant change to peak oxygen uptake: physiological, performance and perceptual responses derived from the same incremental exercise test. *Respirology.* 2013 Aug;18(6):1022-27. doi: 10.1111/resp.12100. PMID: 23600609.
8. DeLucia CM, De Asis RM, Bailey EF. Daily inspiratory muscle training lowers blood pressure and vascular resistance in healthy men and women. *Exp Physiol.* 2018 Feb 1;103(2):201-211. doi: 10.1113/EP086641. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29178489.
9. Boswell-Ruys CL, Lewis CRH, Wijeyuriya NS, McBain RA, Lee BB, McKenzie DK, Gandevia SC, Butler JE. Impact of respiratory muscle training on respiratory muscle strength, respiratory function and quality of life in individuals with tetraplegia: a randomised clinical trial. *Thorax.* 2020 Mar;75(3):279-288. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213917. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31937553
10. Silva PE, Oliveira FTO, Luque A. Treinamento muscular respiratório do paciente em ventilação mecânica. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Karsten M, Dal Corso S, organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 4. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2013;3(4):77-122.
11. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with Covid-19: A randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2020 May;39:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166. Epub 2020 1 de abril. PMID: 32379637; PMCID: PMC7118596.
12. Esquivel MS, Petto J, Karsten M. Treinamento muscular inspiratório de força em atletas. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Karsten M, Dal Corso S, organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2017. p. 113-51.
13. Göhl O, Walker DJ, Walterspacher S, Langer D, Spengler CM, Wanke T et al. Atemmuskultraining: State-of-the-Art. *Pneumologie* 2016; 70:37-4.
14. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during Covid-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience.* 2020 Dec;42(6):1547-1578. doi: 10.1007/s11357-020-00272-3. Epub

- 2020 Oct 1. PMID: 33001410; PMCID: PMC7528158.
15. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr Health Sci.* 2018 Mar;18(1):120-131. doi: 10.4314/ahs.v18i1.16. PMID: 29977265; PMCID: PMC6016983.
 16. Vitale G, Cesari M, Mari D. Aging of the endocrine system and its potential impact on sarcopenia. *Eur J Intern Med.* 2016;35:10-5. 2016 Nov;35:10-15. doi: 10.1016/j.ijim.2016.07.017. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27484963.
 17. Timmons JF, Minnock D, Hone M, Cogan KE, Murphy JC, Egan B. Comparison of time-matched aerobic, resistance, or concurrent exercise training in older adults. *Scand J Med Sci Sports.* 2018 Nov;28(11):2272-2283. doi: 10.1111/sms.13254. Epub 2018 Jul 16. PMID: 29947107.
 18. Maior, AL. *Fisiologia dos Exercícios Resistidos.* 2ª Edição. Editora Phorte, São Paulo-SP. 2013
 19. Araujo CGS, Franklin B, Laukkanen J, Myers J, Niebauer J, Scharhag J, Millar PJ. Exercise, Sports & Cardiovascular Health: Relevant Questions and Answers. *Int J Cardiovasc Sci.* 2019 Jul;32(4):319-325.
 20. Smart NA, Way D, Carlson D, Millar P, McGowan C, Swaine I et al. Effects of isometric resistance training on resting blood pressure: individual participant data meta-analysis. *J Hypertens.* 2019 Mar 18 [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/HJH.0000000000002105.
 21. Araújo CGS, Duarte CV, Gonçalves FA, Medeiros HBO, Lemos FA, Gouvêa AL. Respostas hemodinâmicas à pressão manual mantida. *Arq Bras Cardiol* 2011;97(5):413-419.
 22. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep;42(5):854-60. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00831-3. PMID: 12957432.
 23. Fonseca GWPD, Santos MRD, Souza FR, Costa MJAD, Haehling SV, Takayama L et al. Sympatho-Vagal Imbalance is Associated with Sarcopenia in Male Patients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2019 Jun;112(6):739-746. doi: 10.5935/abc.20190061. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30970141; PMCID: PMC6636362.
 24. Strabelli TMV, Uip DE. Covid-19 e o Coração. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Abr;144(4): 598-600. doi:10.36660/abc.20200209
 25. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med.* 2003 May-Aug;9(5-8):125-34. PMID: 14571320; PMCID: PMC1430829.
 26. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA, Araujo CG, Swaine IL. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports Med.* 2014;44(3):345-56.
 27. Tuzun S, Keles A, Okutan D, Yildiran T, Palamar D. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with Covid-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021 Jan. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6. [Epub ahead of print]. PMID: 33393277
 28. Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD, Herdy AH, Hossri CAC et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):943-987.

Importância do treinamento físico durante a pandemia de Covid-19

Exercise training importance during Covid-19 pandemic

Naiara Araújo Herrera²

Sandra Lia Amaral^{1,2}

1. Departamento de Educação Física, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista – Unesp, Campus de Bauru, SP
2. Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – UFSCar/Unesp, São Carlos, SP

Resumo

A pandemia da Covid-19 tem causado grandes mudanças no estilo de vida da população mundial. Por possuir um potencial de transmissibilidade surpreendente e frente à inexistência de tratamentos eficazes na eventualidade de uma infecção pelo SARS-CoV-2, práticas de isolamento e distanciamento social começaram a ser difundidas na tentativa de minimizar a disseminação da doença. Entretanto, essa modificação no estilo de vida pode acarretar algumas consequências, entre elas a inatividade física, que está associada a diversas patologias crônicas como hipertensão, diabetes, ansiedade e depressão, além do aumento de mortalidade por todas as causas. O objetivo desse trabalho foi esclarecer a importância que a prática regular de exercícios físicos proporciona na saúde física e mental das pessoas durante a pandemia da Covid-19. Os resultados apresentados nesta revisão sugerem que, uma vez que as doenças cardiovasculares e metabólicas estão associadas a uma evolução menos favorável durante a infecção viral, a prática de exercício físico, que facilita o controle dessas comorbidades e aumenta a resposta imune do organismo, pode auxiliar na resposta clínica caso o indivíduo seja infectado. Ainda, a prática de exercícios facilita o controle de distúrbios psicológicos que estão relacionados ao bem-estar físico e emocional. Nesse sentido, a prática de exercícios físicos deve ser incentivada regularmente, independente do surto viral por SARS-CoV-2.

Palavras-chave

exercícios físicos, SARS-CoV-2, imunidade, isolamento social

Abstract

The Covid-19 pandemic has caused huge changes in the lifestyle of the world's population. Because of its surprising potential for transmissibility and the lack of effective treatments in the event of a SARS-CoV-2 infection, practices of social isolation began to be widespread to minimize the spread of the disease. However, this change in lifestyle may have some consequences, including physical inactivity, which is associated with several pathologies like hypertension, diabetes, anxiety and depression, in addition to increasing mortality from all causes of death. The aim of this study was to clarify the importance of the regular physical exercise for physical and mental health during Covid-19 pandemic. The results presented in this review suggest that, since cardiovascular and metabolic diseases are associated with a less favorable evolution during viral infection, the practice of physical exercise, which facilitates the control of these comorbidities and increases the body's immune response may help in the clinical response, if the individual is infected. In addition, it facilitates a better control of psychological disorders that are directly related to physical and emotional well-being. In this sense, physical exercise should be encouraged regularly, independently from SARS-CoV-2 viral outbreak.

Keywords

exercise training, SARS-CoV-2, immunity, social isolation

Financiamento:

Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo)
CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico)

Introdução

A Covid-19 é uma doença infecciosa, extremamente contagiosa, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Essa patologia tem esse nome por conta da abreviação, em inglês, *Coronavirus disease 2019*, em referência ao ano da descoberta (2019). O SARS-CoV-2 entra nas células humanas por meio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), molécula expressa em abundância na superfície das células do endotélio, dos rins, dos pulmões e de outros órgãos^{1,2}.

A infecção por SARS-CoV-2 possui diferentes manifestações clínicas, sendo elas: 1) leve: sem dispneia, sem baixa saturação de oxigênio no sangue (SatO₂), com presença ou não de picos febris, perda de olfato e paladar; 2) moderado: dispneia a pequenos e médios esforços SatO₂ 94% a 98% e sinais radiológicos de pneumonia; 3) grave: dispneia, SatO₂ ≤93%, com frequência respiratória (FR) >30/min, progressão radiológica das lesões, necessidade de suplementação de O₂, eventualmente com ventilação não invasiva; e 4) crítico: os pacientes necessitam de ventilação mecânica³. Apesar da Covid-19 afetar predominantemente o sistema respiratório, ela é uma doença que engloba vários sistemas, podendo envolver também complicações no sistema gastrointestinal, urinário, hepático, vascular, sistema nervoso central e periférico, além de complicações neurológicas^{4,5}.

Por possuir um potencial de transmissibilidade surpreendente, uma vez que infecta todas as idades, sexos e setores humanos, a Covid-19 tem se propagado rapidamente⁶. A maioria dos pacientes infectados apresenta sintomas leves ou é totalmente assintomática. Porém, infelizmente, parte da população apresenta sintomas mais graves, podendo chegar à morte⁷. A taxa de mortalidade dessa patologia é de 2,5%, o que provocou a morte de 425.540 mil pessoas no Brasil de março de 2020 a maio de 2021⁸. Além das complicações durante a infecção por SARS-CoV-2, os pacientes pós-Covid-19 podem apresentar sequelas envolvendo alterações na função pulmonar, cardíaca,

neuroológica, musculoesquelética, hepática, renal e endócrina⁹, associadas à redução da qualidade de vida e estresse emocional⁵.

Frente à inexistência de tratamentos eficazes na eventualidade de uma infecção pelo SARS-CoV-2, e na tentativa de minimizar a disseminação da doença e de seus efeitos deletérios durante e após a infecção, o uso de máscara e práticas de isolamento e distanciamento social foram e estão sendo difundidos desde o início do decreto de “estado de pandemia”. Durante o “distanciamento social”, situações que geram aglomerações como escolas, templos religiosos, academias esportivas, shows e atividades culturais são proibidas e a recomendação é permanecer na residência o maior tempo possível¹⁰. Essa estratégia, embora necessária, pode modificar a rotina de grande parte da população mundial, acarretando efeitos negativos na saúde física e mental dos indivíduos em virtude da inatividade física e da falta de interação social¹¹.

Diante desse cenário, e sabendo dos efeitos benéficos que o estilo de vida fisicamente ativo pode proporcionar durante a pandemia, tanto diretamente na Covid-19, aumentando o sistema imunológico, como nos efeitos negativos do isolamento social^{12,13}, esse trabalho elucida a importância da prática regular de exercícios físicos durante a pandemia da Covid-19.

Sedentarismo e patologias crônicas

O isolamento social é uma estratégia necessária para conter a disseminação da Covid-19. Entretanto, pode acarretar redução significativa dos níveis de atividade física dos indivíduos^{11,14}. Nesse sentido, um estudo realizado com 21.597 adolescentes e adultos residentes da Suíça durante isolamento pela pandemia mostrou que, entre várias consequências, a inatividade física apresentou 2,2 vezes mais risco de acontecer¹⁴. Da mesma forma, idosos hipertensos que faziam regularmente atividade física aumentaram em 9% o tempo de inatividade com o surgimento da pandemia e reduziram em 15% a quantidade realizada de

atividade física¹⁵. Além da inatividade física e do comportamento sedentário estarem diretamente relacionados ao aumento exponencial da mortalidade por todas as causas¹⁶, são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de várias doenças como hipertensão arterial, obesidade e diabetes^{11,17}. Essas doenças cardiovasculares e metabólicas estão associadas a maior mortalidade em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2^{2,17-19}. Estudos mostram que, entre os pacientes positivos para SARS-CoV-2, de 10 a 34% possuem hipertensão arterial¹⁸. Além disso, indivíduos com massa corpórea (IMC) >30 kg/m² necessitam com maior frequência da ventilação mecânica invasiva e possuem maior risco de morte por Covid-19¹⁹.

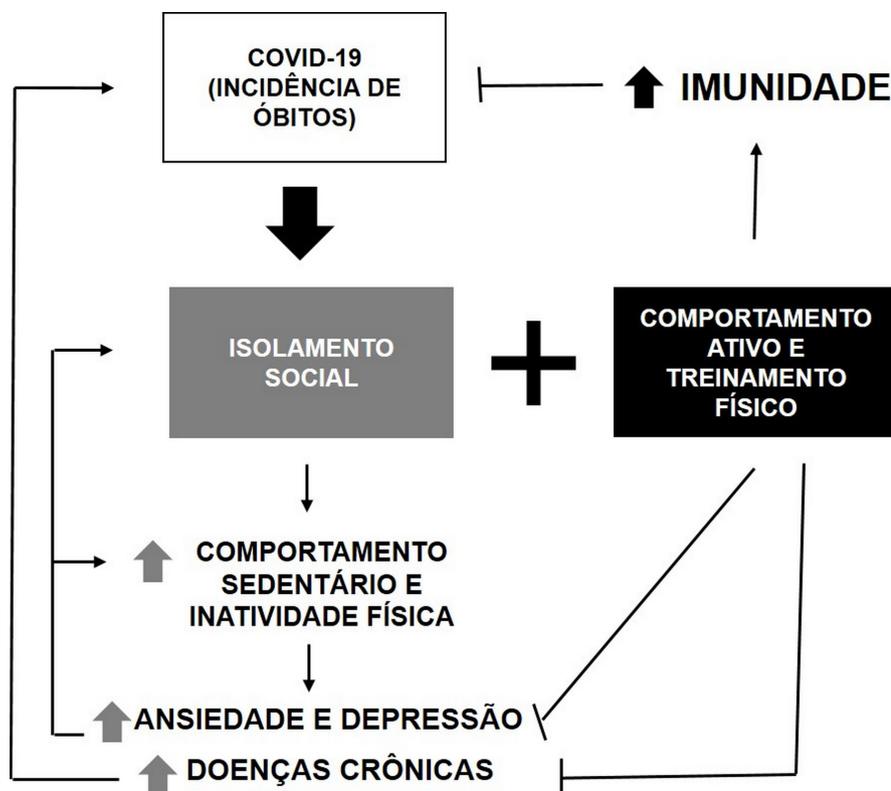
Por outro lado, a prática regular de exercícios físico é amplamente reconhecida na literatura científica como uma estratégia não farmacológica para o tratamento e prevenção dessas doenças cardiovasculares e metabólicas, por reduzir a pressão arterial, controlar

a glicemia, auxiliar a manutenção e o controle do peso corporal, bem como melhorar aspectos psicológicos como ansiedade e depressão²⁰. O exercício físico realizado regularmente melhora a capacidade física, a qualidade de vida, e diminui o risco de complicações graves associadas à infecção por SARS-CoV-2 por controlar as comorbidades preexistentes no indivíduo^{11,17,21}. A Figura 1 demonstra a inter-relação entre as consequências do isolamento proporcionado pela pandemia de Covid-19 e os efeitos benéficos do treinamento físico.

Imunidade

O treinamento físico fortalece de forma geral o sistema imunológico do organismo contra as infecções virais^{22,23}, como a infecção por influenza e por SARS-CoV-2. Nesse sentido, tem sido demonstrado que exercícios físicos realizados regularmente com intensidade moderada melhoram a composição das células imunológicas e das citocinas no pulmão, além de promover uma melhor sobrevida a

Figura 1: Relação entre as consequências do isolamento durante a pandemia da Covid-19 e o treinamento físico



camundongos quando expostos a uma infecção viral²⁴. O treinamento físico realizado na intensidade moderada proporciona a melhora da imunidade nos indivíduos, como demonstrado na Figura 1²⁵. Por outro lado, exercícios extenuantes devem ser evitados por causarem imunossupressão e aumentarem a suscetibilidade a patógenos e doenças infecciosas²⁶.

Consequências psicológicas

Em situações de pandemia, o número de pessoas com distúrbios psicológicos é maior que o de pessoas acometidas pela infecção. Entre as pessoas contaminadas com Covid-19 tem-se observado alterações comportamentais como medo, tédio, solidão, ansiedade, insônia ou raiva¹². Essas alterações comportamentais e de humor podem estar presentes mesmo nas pessoas que apresentam um simples sintoma de gripe, pelo medo de estarem contaminadas pela Covid-19. Tem sido demonstrado que aproximadamente metade da população pode apresentar consequências psicológicas e psiquiátricas, como depressão e ansiedade, caso não recebam cuidado adequado^{12,13}.

Tem sido demonstrado que o exercício físico, além de prevenir e tratar patologias cardiovasculares e metabólicas, é capaz de auxiliar na redução da depressão e da ansiedade (Figura 1)²⁷⁻²⁹, ampliando também as emoções positivas como felicidade e bem-estar³⁰.

Recomendações de exercícios físicos

O American College of Medicine Sports (ACSM) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam que, durante a quarentena, em função do SARS-CoV-2, indivíduos saudáveis e assintomáticos realizem pelo menos 150 a 300 minutos de atividade física por semana para adultos e 60 minutos por dia de atividade física para crianças e adolescentes, utilizando exercícios físicos de intensidade moderada. Esse tempo deve ser acumulado durante os dias, podendo ser dividido de acordo com a rotina do indivíduo. A prática deve ser interrompida na presença de sintomas re-

lacionados à Covid-19, tais como febre, tosse seca e dispneia. Em relação a exercícios mais estruturados, tem sido recomendado também uma combinação de exercícios aeróbios e resistidos, no sentido de contribuir para reduzir tecido adiposo, melhorar o condicionamento cardiorrespiratório, aumentar a homeostase metabólica, evitar a atrofia muscular e até mesmo suprimir a inflamação³¹. Vale salientar que o controle da intensidade dos exercícios é crucial para evitar efeitos nocivos e promover a melhora do sistema imunológico. Durante os tempos de quarentena, a intensidade moderada (40 a 60% de reserva da frequência cardíaca ou 65 a 75% da frequência cardíaca máxima) deve ser a melhor opção, uma vez que, exercícios extenuantes, sem recuperação adequada, podem causar imunossupressão^{25,26}. Uma forma simples de controlar a intensidade é manter a maior intensidade em que consegue falar sem se cansar.

Treinamento físico pós infecção por Covid-19

Pacientes sintomáticos por SARS-CoV-2 podem apresentar diversas sequelas acometidas pela Covid-19, como alterações na função pulmonar, cardíaca, neurológica, musculoesquelética, hepática, renal e endócrina⁹, associadas à redução da qualidade de vida e estresse emocional⁵. O retorno ao treinamento físico irá depender do grau de acometimento pós-infecção.

O primeiro passo ao reiniciar as atividades é realizar uma anamnese sobre a infecção, avaliando grau de acometimento, sequelas, necessidade de internação e utilização de ventilação mecânica do indivíduo. Além disso, durante as atividades, utilizar a avaliação de esforço percebido de Borg a fim de controlar a intensidade dos exercícios propostos. A escala de Borg vai de 6 (esforço mínimo) a 20 (esforço máximo)³².

A recomendação para o retorno as atividades pós-infecção por SARS-CoV-2 se divide em 4 fases. As fases 1 e 2 são referentes às atividades físicas leves por duas semanas (semana 1 e semana 2), nas quais os indivíduos

devem conseguir manter uma conversa sem dificuldade (escala de Borg inferior a 11). Primeira semana com intensidade extremamente leve, escala de Borg 6-8 e, segunda semana, escala de Borg 6-11, como caminhadas suaves, exercícios de respiração, fortalecimento leve³².

Na fase 3 (semana 3) pode-se avançar para atividades de intensidade moderada, nas quais o indivíduo não deve ter dificuldade de realizar (escala de Borg 11-14), como caminhada rápida, subir e descer escadas, nadar. A fase 4 (semana 4) pode envolver movimentos mais complexos como coordenação, força e equilíbrio, como correr, dar passos laterais, bem como realizar circuitos com peso corporal em intensidade moderada³².

Conclusão

Os resultados apresentados nesta revisão sugerem que, uma vez que as doenças cardiovasculares e metabólicas estão associadas a uma evolução menos favorável durante a infecção viral, a prática de exercício físico, que facilita o controle destas comorbidades e aumenta a resposta imune do organismo, pode auxiliar na resposta clínica caso o indivíduo seja infectado. Além disso, a prática de exercícios facilita um melhor controle de distúrbios psicológicos que estão diretamente relacionados ao bem-estar físico e emocional. Nesse sentido, a prática regular de exercícios físicos deve ser incentivada antes, durante e após o surto viral por SARS-CoV-2.

Referências

1. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation research*. 2000;87(5):E1-9.
2. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among Covid-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis*. 2020;11(3):668-78.
3. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmail D, Bianchi F, Deltombe T et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the Covid-19 pandemic: The clinician's view. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(6):554-6.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
5. Uversky VN, Elrashdy F, Aljadawi A, Ali SM, Khan RH, Redwan EM. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection reaches the human nervous system: How? *J Neurosci Res*. 2021;99(3):750-77.
6. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of Covid-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(3):217-20.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
8. Coronavírus Brasil. Painel Coronavírus [acesso em 12 de maio de 2021]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.
9. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S et al. The Stanford Hall consensus statement for post-Covid-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949-59.
10. Escher AR, Jr. An Ounce of Prevention: Coronavirus (Covid-19) and Mass Gatherings. *Cureus*. 2020;12(3):e7345.
11. Pecanha T, Goessler KF, Roschel H, Gualano B. Social isolation during the Covid-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2020;318(6):H1441-H6.
12. Ornell F, Schuch JB, Sordi AO, Kessler FHP. "Pandemic fear" and Covid-19: mental health burden and strategies. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(3):232-5.
13. Hossain M. The effect of the Covid-19 on sharing economy activities. *J Clean Prod*. 2021;280:124782.
14. Hammig O. Health risks associated with social isolation in general and in young, middle and old age. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219663.
15. Browne RAV, Macedo GAD, Cabral LLP, Oliveira GTA, Vivas A, Fontes EB et al. Initial impact of the Covid-19 pandemic on physical activity and sedentary behavior in hypertensive older adults: An accelerometer-based analysis. *Experimental gerontology*. 2020;142:111121.
16. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):811-29.
17. Marçal IR, Fernandes B, Viana AA, Ciolac EG. The Urgent Need for Recommending Physical Activity for the Management of Diabetes During and Beyond Covid-19 Outbreak. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:584642.
18. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Covid-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1120-6.
19. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of Covid-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):295-300.
20. Luan X, Tian X, Zhang H, Huang R, Li N, Chen P et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. *J Sport Health Sci*. 2019;8(5):422-41.
21. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of Covid-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-2.
22. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(2):693-9.
23. Nieman DC. Coronavirus disease-2019: A tocsin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society. *J Sport Health Sci*. 2020;9(4):293-301.

24. Martin SA, Pence BD, Woods JA. Exercise and respiratory tract viral infections. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(4):157-64.
25. Jimenez-Pavon D, Carbonell-Baeza A, Lavie CJ. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of Covid-19 quarantine: Special focus in older people. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):386-8.
26. Navalta JW, Tibana RA, Fedor EA, Vieira A, Prestes J. Three consecutive days of interval runs to exhaustion affects lymphocyte subset apoptosis and migration. *Biomed Res Int.* 2014;2014:694801.
27. Stonerock GL, Hoffman BM, Smith PJ, Blumenthal JA. Exercise as Treatment for Anxiety: Systematic Review and Analysis. *Ann Behav Med.* 2015;49(4):542-56.
28. Hu S, Tucker L, Wu C, Yang L. Beneficial Effects of Exercise on Depression and Anxiety During the Covid-19 Pandemic: A Narrative Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:587557.
29. Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD et al. Effects of Exercise Training on Anxious-Depressive-like Behavior in Alzheimer Rat. *Medicine and science in sports and exercise.* 2020;52(7):1456-69.
30. Maher JP, Doerksen SE, Elavsky S, Hyde AL, Pincus AL, Ram N et al. A daily analysis of physical activity and satisfaction with life in emerging adults. *Health Psychol.* 2013;32(6):647-56.
31. Wang M, Baker JS, Quan W, Shen S, Fekete G, Gu Y. A Preventive Role of Exercise Across the Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pandemic. *Front Physiol.* 2020;11:572718.
32. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, Beaney T, Korgaonkar J, Majeed A et al. Returning to physical activity after covid-19. *BMJ.* 2021;372:m4721.

