



UNEB
UNIVERSIDADE DO
ESTADO DA BAHIA



RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL

**EFEITO DA IMUNONUTRIÇÃO NOS NÍVEIS SÉRICOS DE PROTEÍNA
C REATIVA E DE LINFÓCITOS EM PACIENTES COM COVID-19:
Ensaio Clínico Duplo-Cego Randomizado Controlado**

Salvador
2021

RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL

**EFEITO DA IMUNONUTRIÇÃO NOS NÍVEIS SÉRICOS DE PROTEÍNA
C REATIVA E DE LINFÓCITOS EM PACIENTES COM COVID-19:**

Ensaio Clínico Duplo-Cego Randomizado Controlado

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Saúde Coletiva da Universidade do Estado da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Magno Conceição das Mercês

Salvador
2021

FICHA CATALOGRÁFICA

RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL

**EFEITO DA IMUNONUTRIÇÃO NOS NÍVEIS SÉRICOS DE PROTEÍNA C REATIVA
E DE LINFÓCITOS EM PACIENTES COM COVID-19:**

Ensaio Clínico Duplo-Cego Randomizado Controlado

Salvador, 30 de julho de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Magno Conceição das Mercês

Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia, Salvador,
Bahia, Brasil

Prof. Dr. Márcio Costa de Souza

Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia, Salvador,
Bahia, Brasil

Profa. Dra. Isolda Prado de Negreiros Nogueira Maduro

Faculdade de Medicina, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Amazonas,
Brasil

Prof. Dr. Durval Ribas Filho

Faculdade de Medicina, Fundação Padre Albino, São Paulo, São Paulo, Brasil
Presidente da Associação Brasileira de Nutrologia, Catanduva, São Paulo, Brasil

Prof. Dr. Argemiro D'Oliveira Jr

Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

Dedico esta dissertação aos meus pais, Lilian e Ailton, que me deram régua e compasso, e às minhas filhas, Júlia e Luísa, que dão forma a minha vida.

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não teria êxito se não fosse pela contribuição de múltiplas pessoas e instituições às quais sou extremamente grato. Correndo o grande risco de não mencionar alguns desses parceiros, quero deixar expresso o meu agradecimento.

Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Magno Conceição das Mercês. Sem o seu apoio neste projeto, suas sugestões e orientações, incentivo e disponibilidade, nenhuma linha aqui escrita estaria impressa neste papel. Reforço aqui a minha eterna gratidão.

Em seguida, reconheço a amizade e a parceria de Amália Ívine Costa Santana e Arthur Pinto Silva que foram definitivos para a coleta dos dados deste projeto. Obrigado pela disposição e pelos turnos dispensados a me acompanhar nesta jornada.

Manifesto minha gratidão aos amigos e colegas que entenderam a minha ausência durante este período. Através da compreensão de vocês e das palavras de incentivo e força, hoje posso comemorar o resultado deste trabalho com a certeza de que recompenso a todos com meu esforço e minha dedicação máxima.

Não posso deixar de render graças à minha família, especialmente às minhas filhas. O pai de vocês é um ser humano melhor e isso se deve a certeza de que vocês entenderão a importância da leitura, da educação, do pensar e do construir para a mudança da sociedade em que vivemos e da melhoria do mundo para todos os seus habitantes. Desculpem a minha ausência. Amo vocês!

Muitas instituições também merecem meus sinceros agradecimentos pela disponibilidade da sua estrutura física e material para a construção desta pesquisa. Primeiramente à, agora também minha, Universidade do Estado da Bahia, agradeço o Mestrado Profissional em Saúde Coletiva e seu corpo docente. Sou grato ao Hospital Geral Ernesto Simões Filho, especialmente na figura da médica Flávia Fidellis e da nutricionista Mariângela Ramos, que abriu suas portas tão gentilmente para contribuir com nosso trabalho e com a ciência, algo tão escanteado no nosso país.

“Não sabendo que era impossível, ele foi lá e fez.”

Jean Cocteau

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em 2019, pacientes passaram a ser admitidos com uma pneumonia de etiologia desconhecida na China. Um novo coronavírus foi isolado, chamado de coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). Pacientes que contraíram a COVID-19 apresentam alteração na contagem de leucócitos, desordens respiratórias e um aumento de substâncias inflamatórias. Diante da tentativa de melhorar a condição inflamatória, alguns nutrientes podem ser utilizados, dentre eles a arginina, os ácidos graxos ômega 3 e os nucleotídeos.

OBJETIVO: Avaliar como o uso de suplementos orais com imunonutrientes afeta os níveis séricos de Proteína C Reativa (PCR) e a contagem de linfócitos em pacientes infectados com COVID-19. Elaborar um protocolo clínico em Terapia Nutricional para os pacientes portadores da COVID-19.

MÉTODOS: Trata-se de um ensaio clínico, longitudinal, prospectivo, analítico, controlado, randomizado, duplo-cego realizado em Salvador, Brasil, no período de julho a dezembro de 2020. Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 randomizados para receber suplemento normocalórico hiperproteico padrão (controle) ou suplemento enriquecido com imunonutrientes (experimento) por um período de 07 dias. Os participantes foram acompanhados durante o período de 08 dias, envolvendo a avaliação de risco e estado nutricional, coleta de amostras de sangue para exames hematológicos (hemograma completo) e bioquímicos (PCR). A análise dos dados foi realizada através da análise descritiva e analítica, conforme frequência relativa e absoluta. Testes estatísticos foram utilizados para verificar a diferença entre os grupos a depender da normalidade da amostra. Para quantificar a probabilidade de eficácia do tratamento proposto foram calculados o Risco Relativo (RR) e a Redução de Risco Relativo (RRR). Para todas as análises foi adotado intervalo de confiança de 95,0% ($p < 0,05$). O poder do estudo foi de 99,64%. **RESULTADOS:** Foram acompanhados 43 pacientes com idade média de 41 ($\pm 1,9$) anos, sendo 39,5% mulheres. A média do Índice de Massa Corporal foi de 27,6 ($\pm 0,8$) kg/m² e 58,1% tinham baixo risco nutricional. No grupo experimento, houve uma redução média da PCR de 23,6 mg/dl, enquanto no controle a diminuição foi de 14,8 mg/dl ($p = 0,002$). Houve um aumento médio de linfócitos no grupo experimento (+367,5 céls./mm³) e uma redução no grupo controle (-282,8 céls./mm³) ($p = 0,107$). O risco relativo do tratamento em reduzir a PCR em 30% ou mais foi de 4,45 (IC 95% 1,79-11,07) e de aumentar a contagem de

linfócitos em 30% ou mais foi de 1,28 (IC 95% 0,67-2,45) quando comparado ao grupo controle. **CONCLUSÃO:** Concluimos que o uso de suplemento oral enriquecido com imunonutrientes parece ser capaz de reduzir os níveis séricos de PCR, sem ocorrência de eventos adversos que comprometam sua utilização.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Terapia Nutricional; Arginina; Ácidos Graxos Ômega-3; Proteína C Reativa; Linfócitos; Epidemiologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In 2019, patients were admitted with pneumonia of unknown etiology in China. A new coronavirus has been isolated, called as coronavirus related to Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2). Patients who contracted COVID-19 present changes in leukocyte count, respiratory disorders, and an increase in inflammatory substances. To improve the inflammatory condition, some nutrients can be used, including arginine, omega 3 fatty acids and nucleotides. **OBJECTIVE:** To evaluate how the use of oral immunonutrient supplements affects serum C-Reactive Protein (CRP) levels and lymphocyte count in patients infected with COVID-19. To develop a clinical protocol in Nutritional Therapy for patients with COVID-19. **METHODS:** This is a longitudinal, prospective, analytical, controlled, randomized, double-blind clinical trial conducted in Salvador, Brazil, from July 2020 to December 2020. Adult patients diagnosed with COVID-19 were included and randomized to receive standard high protein normocaloric supplement (control) or immunonutrient-enriched supplement (experiment) for a period of 07 days. The participants were followed up during the period of 08 days, involving the assessment of risk and nutritional status, collection of blood samples for hematological tests (complete blood count) and biochemical tests (CRP). Data analysis was performed through descriptive and analytical analysis, according to relative and absolute frequency. Statistical tests were used to verify the difference between the groups depending on the normality of the sample. To quantify the probability of efficacy of the proposed treatment, relative risk (RR) and relative risk reduction (RRR) were calculated. For all analyses, a confidence interval of 95.0% ($p < 0.05$) was adopted. The power of the study was 99.64%. **RESULTS:** Forty-three patients with a mean age of 41 (± 1.9) years were followed up, 39.5% of them women. The mean Body Mass Index was 27.6 (± 0.8) kg/m² and 58.1% had low nutritional risk. In the experiment group, there was an average CRP reduction of 23.6 mg/dl, while in the control the decrease was 14.8 mg/dl ($p = 0.002$). There was an average increase in lymphocytes in the experiment group (+367.5 cells/mm³) and a reduction in the control group (-282.8 cells/mm³) ($p = 0.107$). The relative risk of treatment in reducing CRP by 30% or more was 4.45 (95% CI 1.79-11.07) and to increase lymphocyte count by 30% or more was 1.28 (95% CI 0.67-2.45) when compared to the control group. **CONCLUSION:** We conclude that the use of oral

supplement enriched with immunonutrients seems to be able to reduce serum CRP levels, without the occurrence of adverse events that compromise its use.

Keywords: Coronavirus Infections; Nutrition Therapy; Arginine; Fatty Acids; Omega-3; C-Reactive Protein; Lymphocytes; Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama da plausibilidade biológica: uso de imunonutrição X produção de PCR e atividade linfocitária.	32
Figura 2. Diagrama ilustrativo do desenho do estudo.	33
Figura 3. Nutren Senior®, Nestlé	36
Figura 4. Impact®, Nestlé.....	36
Figura 5. Diagrama de intervenção e acompanhamento dos participantes incluídos no estudo.	39
Figura 6. Recrutamento, randomização e seguimento.....	48
Figura 7. Dosagem dos níveis séricos de PCR e linfócitos no D0 e no D8 dos grupos controle e experimento.	50
Figura 8. Capa do <i>e-book</i> interativo “Manual de Terapia Nutricional para Pacientes com COVID-19”.....	57
Figura 9. <i>QR Code</i> para acesso ao <i>e-book</i> interativo	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes com diagnóstico molecular de COVID-19, Salvador, Brasil, 2020.	49
Tabela 2. Desfecho principal (diferença entre as dosagens de PCR e linfócitos no período de acompanhamento dos participantes com diagnóstico molecular de COVID-19), Salvador, Brasil, 2020.	50
Tabela 3. Eficácia na redução da incidência dos desfechos primários entre os participantes com diagnóstico molecular de COVID-19, Salvador, Brasil, 2020.	51

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALA	Ácido Alfa-Linolênico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
D0	Dia da inclusão do participante no estudo
D8	8º dia pós-uso de suplemento oral
DDE	Distribuição do Diâmetro dos Eritrócitos
DEVH	Doença do Enxerto versus Hospedeiro
DHA	Ácido Docosaexaenoico
EAS	Evento Adverso Sério
ECA2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition
LEPESC	Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Saúde Coletiva
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
MDSC	Células Supressoras Derivadas da Linhagem Mieloide
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NK	Células Natural Killer
NOS	Óxido Nítrico Sintetase
NRS 2002	Nutritional Risk Screening 2002
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Óxido Nítrico
PCR	Proteína C Reativa
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RNA	Ácido Ribonucleico
RR	Risco Relativo
RRR	Redução de Risco Relativo
RT-PCR	Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SESAB	Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNO	Terapia Nutricional Oral
UNEB	Universidade do Estado da Bahia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	21
2.1	Objetivo geral	21
2.2	Objetivos específicos	21
3	REVISÃO COMENTADA DA LITERATURA	22
3.1	Aspectos gerais sobre o SARS-CoV-2 e a COVID-19	22
3.1.1	<i>Definição de SARS-CoV-2 e COVID-19</i>	22
3.1.2	<i>Diagnóstico clínico e epidemiológico de COVID-19</i>	22
3.1.3	<i>Epidemiologia da COVID-19</i>	23
3.1.4	<i>Fisiopatologia da COVID-19</i>	24
3.1.5	<i>Papel da PCR e da contagem de linfócitos na COVID-19</i>	25
3.2	Aspectos gerais sobre a imunonutrição e a COVID-19	26
3.2.1	<i>Definição de imunonutrição</i>	26
3.2.2	<i>Imunonutrientes e suas funções</i>	26
3.2.2.1	Arginina	26
3.2.2.2	Ácidos graxos ω -3	27
3.2.2.3	Nucleotídeos	28
3.2.3	<i>Benefícios da imunonutrição na prática clínica</i>	28
3.2.4	<i>Imunonutrição e COVID-19</i>	29
3.2.5	<i>Plausibilidade biológica sobre a imunonutrição na COVID-19</i>	30
4	CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1	Desenho do estudo	33
4.2	Local	33
4.3	População	34
4.3.1	<i>Elegibilidade</i>	34
4.3.1.1	Critérios de inclusão	34

4.3.1.2	Critérios de exclusão.....	34
4.4	Randomização dos participantes	35
4.5	Administração dos tratamentos do estudo	35
4.5.1	<i>Suplemento do grupo controle.....</i>	35
4.5.2	<i>Suplemento do grupo experimento.....</i>	36
4.5.3	<i>Forma de dispensa e administração dos suplementos.....</i>	36
4.6	Acompanhamento dos participantes	37
4.6.1	<i>Avaliação de risco e estado nutricional.....</i>	37
4.6.2	<i>Coleta de amostra de sangue.....</i>	38
4.6.3	<i>Análises clínico-laboratoriais</i>	38
4.6.3.1	Hemograma	38
4.6.3.2	Dosagem de PCR	38
4.6.4	<i>Registros de prontuários.....</i>	38
4.7	Desfechos avaliados.....	39
4.7.1	<i>Desfecho principal</i>	39
4.7.2	<i>Desfechos secundários</i>	39
4.8	Critérios de eficácia e falha terapêutica.....	39
4.9	Eventos adversos.....	39
4.10	Análise estatística dos dados.....	40
4.11	Aspectos éticos	41
5	RESULTADOS	42
5.1	Título em inglês.....	42
5.2	Resumo e palavras-chave em inglês.....	42
5.3	Introdução.....	43
5.4	Materiais e Métodos	44
5.5	Resultados.....	47
5.6	Discussão	51
5.7	Conclusão.....	54

5.8	Referências.....	54
5.9	Informações Adicionais.....	56
6	PRODUTO TÉCNICO.....	57
6.1	O produto técnico.....	57
6.2	Público-alvo do produto técnico.....	57
6.3	Desenho do e-book interativo.....	58
6.4	QR Code para acesso ao e-book interativo.....	58
7	CONCLUSÃO.....	60
	REFERÊNCIAS.....	62
	APÊNDICES.....	70
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70
	APÊNDICE B – Artigos Publicados.....	74
	APÊNDICE C – E-book interativo “Manual de Terapia Nutricional para Pacientes com COVID-19”.....	104
	ANEXOS.....	129
	ANEXO A – Carta de anuência para coleta de dados.....	129
	ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	130
	ANEXO C – Aprovação no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC).....	135
	ANEXO D – Manuscrito submetido a <i>The New England Journal of Medicine</i>	136
	ANEXO E – Comprovante de submissão do artigo principal da dissertação.....	153

1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus são vírus da família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales*, caracterizados por serem envelopados, tendo como material genético o ácido ribonucleico (RNA). Eles costumam infectar humanos e outros mamíferos (HUANG *et al.*, 2020). A maioria das infecções por coronavírus são brandas, porém duas recentes epidemias causadas por ele ao redor do mundo chamaram atenção.

A primeira, causada pelo coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), acometeu mais intensamente a Ásia, com uma taxa de mortalidade de 10% (CHENG *et al.*, 2007; KSIAZEK *et al.*, 2003). Já a segunda, desencadeada pelo coronavírus relacionada a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), se alastrou pela região do Oriente Médio, como o próprio nome do vírus explicita, com uma taxa de mortalidade de 37% (DE GROOT *et al.*, 2013; NASSAR *et al.*, 2018).

Contudo, em dezembro de 2019, alguns pacientes passaram a ser admitidos em hospitais da cidade de Wuhan, China, com o diagnóstico de uma pneumonia de etiologia desconhecida (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Após análises laboratoriais, um novo coronavírus foi isolado do trato respiratório de portadores da doença sendo nomeado inicialmente como 2019-nCoV, hoje chamado de coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) (HUANG *et al.*, 2020). Desde então, o novo vírus vem se espalhando por quase todos os países do mundo, causando a, agora chamada, Doença do Coronavírus 2019 ou COVID-19.

Atualmente, a COVID-19, até o dia 30 de junho de 2021, já foi diagnosticada em 181.521.067 pessoas, com 3.937.437 mortes, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS). O continente mais acometido é a América. Os cinco países com maior número absoluto de casos são, em ordem: Estados Unidos da América, Índia, Brasil, França e Rússia (WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD, [s. d.]). Especificamente no Brasil, ao final de junho de 2021, tinham sido infectados 18.557.141 pessoas com SARS-CoV-2 com 518.066 óbitos oficiais registrados pelo governo brasileiro (CORONAVÍRUS BRASIL, [s. d.]

Pacientes que contraíram a COVID-19 apresentam alteração na contagem de leucócitos, desordens respiratórias e um aumento de citocinas, marcadores e substâncias inflamatórias no plasma (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Dentre os marcadores inflamatórios e substâncias pró-inflamatórias elevados na corrente

sanguínea, pode-se citar a Proteína C Reativa (PCR) e as interleucinas (IL) Th1 (IL1- β), IL1RA, IL7, IL8, IL9, Th2 (IL10), FGF2 básica, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, Fator de Necrose Tumoral- α (TNF α) e VEGFA. Estudos demonstraram que pacientes que apresentaram maiores níveis séricos desses marcadores inflamatórios tinham maior chance de evoluírem com gravidade (HUANG *et al.*, 2020; ZHONG *et al.*, 2020).

Os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que evoluem com pneumonia podem desenvolver a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Diante do entendimento de que a SDRA ocasionada pelo SARS-CoV-2 é fruto da resposta inflamatória que, por sua vez, tem como base os danos oxidativos de proteases e radicais livres de oxigênio liberados pelos leucócitos e do excesso de mediadores inflamatórios produzidos com seus efeitos imunossupressores, é posto que isto possa ser modulado através do uso de diferentes substratos nutricionais (GRAU-CARMONA *et al.*, 2011). Esta potencial modulação do sistema imune por meio da intervenção com nutrientes específicos é chamada de imunonutrição. Os substratos mais utilizados com este propósito são a arginina, a glutamina, os aminoácidos de cadeia ramificada, os ácidos graxos ω -3 e os nucleotídeos (CALDER, 2003).

Recomendações emitidas pelas sociedades europeia e americana de nutrição enteral e parenteral para manejo da terapia nutricional dos pacientes com COVID-19 referem que soluções contendo ácidos graxos ω -3 aparecem como uma opção para melhorar a resposta imunológica nestes casos. Este lipídio demonstrou ter ação anti-inflamatória em modelos animais e em alguns estudos com humanos, porém ainda com baixo grau de recomendação por falta de ensaios clínicos robustos (BARAZZONI *et al.*, 2020a; MARTINDALE; MCCLAVE MD -PROFESSOR, [s. d.]).

Diversos estudos na literatura têm levantado a hipótese de que a imunonutrição, especialmente com ácidos graxos ômega 3, seria capaz de reduzir o risco de infecção e mudar o curso da doença nos pacientes acometidos pela COVID-19 (CALDER, 2020; DI RENZO *et al.*, 2020; MESSINA *et al.*, 2020; ROGERO *et al.*, 2020). Além disso, restaurar os estoques de arginina nos infectados internados em poderia melhorar a função linfocitária, prevenindo ocorrência de infecções secundárias (REIZINE *et al.*, 2021). Infelizmente, ensaios clínicos que atestem esta possibilidade ainda não são encontrados nas bases de dados literárias.

Levando em consideração a reação inflamatória gerada pela COVID-19 que é a base da sua fisiopatologia e a escassez de estudos na literatura, este estudo

teve como objetivo comparar os efeitos da suplementação oral com imunonutrientes (ácidos graxos ômega 3, nucleotídeos e arginina) em pacientes acometidos pela infecção do SARS-CoV-2 na redução da produção de PCR e na melhoria da contagem de linfócitos. Além disso, desejou-se elaborar um protocolo clínico para manejo da Terapia Nutricional nos pacientes portadores da COVID-19.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia do uso de suplementos orais com imunonutrientes na melhoria dos níveis séricos de Proteína C Reativa e da contagem de linfócitos em pacientes infectados com COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

Correlacionar risco e estado nutricional dos pacientes incluídos e os desfechos estudados.

Elaborar um protocolo clínico em Terapia Nutricional para os pacientes portadores da COVID-19.

3 REVISÃO COMENTADA DA LITERATURA

3.1 Aspectos gerais sobre o SARS-CoV-2 e a COVID-19

3.1.1 Definição de SARS-CoV-2 e COVID-19

Os coronavírus são vírus da família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales*, caracterizados por serem envelopados, tendo como material genético o RNA. Eles costumam infectar humanos e outros mamíferos (HUANG *et al.*, 2020). A maioria das infecções por coronavírus são brandas, porém duas recentes epidemias causadas por ele ao redor do mundo chamaram atenção.

A primeira, causada pelo coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), acometeu mais intensamente a Ásia, com uma taxa de mortalidade de 10% (CHENG *et al.*, 2007; KSIAZEK *et al.*, 2003) . Já a segunda, desencadeada pelo coronavírus relacionada a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), se alastrou pela região do Oriente Médio, como o próprio nome do vírus explicita, com uma taxa de mortalidade de 37% (DE GROOT *et al.*, 2013; NASSAR *et al.*, 2018).

Contudo, em dezembro de 2019, alguns pacientes passaram a ser admitidos em hospitais da cidade de Wuhan, China, com o diagnóstico de uma pneumonia de etiologia desconhecida (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Após análises laboratoriais, um novo coronavírus foi isolado do trato respiratório de portadores da doença sendo nomeado inicialmente como 2019-nCoV, hoje chamado de coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) (HUANG *et al.*, 2020). Desde então, o novo vírus vem se espalhando por quase todos os países do mundo, causando a, agora chamada, Doença do Coronavírus 2019 ou COVID-19.

3.1.2 Diagnóstico clínico e epidemiológico de COVID-19

Inicialmente, o diagnóstico da COVID-19 estava baseado em critérios clínicos e epidemiológicos estabelecidos pela OMS. Os aspectos clínicos a serem considerados eram: tosse seca, febre, diarreia, vômitos e mialgia. Já os fatores epidemiológicos residiam em ter viajado para província de Hubei, trabalhar na área da saúde, apresentar curso clínico inesperado em vigência de tratamento com

deterioração rápida do estado de saúde, ter estabelecido contato próximo com infectado pelo SARS-CoV-2 nos últimos 14 dias (WHO, 2020).

Atualmente, a COVID-19 se espalhou ao redor do mundo virando uma emergência global (SOHRABI *et al.*, 2020). Sendo assim, a OMS passou a recomendar que todos os pacientes que sejam suspeitos para a doença sejam testados através do isolamento de ácido nucléico do SARS-CoV-2 através de técnica de detecção molecular — Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) (AHN *et al.*, 2020).

3.1.3 Epidemiologia da COVID-19

No mundo, a COVID-19, até o dia 30 de junho de 2021, havia acometido 181.521.067 pessoas, com 3.937.437 mortes reportadas à OMS (WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD, [s. d.]). Já no Brasil, na mesma data, 18.557.141 pessoas tinham sido infectadas pelo SARS-CoV-2 com 518.066 óbitos oficiais no país (CORONAVÍRUS BRASIL, [s. d.]

A COVID-19 é transmitida através do contato entre as pessoas, inclusive podendo ser passada por portadores do vírus assintomáticos ou em período de incubação (HOEHL *et al.*, 2020). Um dos grandes desafios no combate a esta doença está na evidência de que, nunca na história da espécie humana, uma patologia infecciosa apresentou pacientes recuperados mantendo exame de detecção viral positivo continuamente (JIN *et al.*, 2020; LAN *et al.*, 2020)

O SARS-CoV-2 pode causar cinco espectros básicos de infecção: pessoas assintomáticas (1,2%); casos leves a moderados (80,9%); casos graves (13,8%); casos críticos (4,7%); e óbitos (2,3% em todos os casos reportados) (JIN *et al.*, 2020). Os sintomas mais comuns são: febre (98%), tosse (76%) e mialgia ou fadiga (44%). Menos comumente é relatada a presença de secreção em vias aéreas (28%), cefaleia (8%), hemoptise (5%) e diarreia (3%) (HUANG *et al.*, 2020). O tempo médio de incubação do vírus foi estimado em 5,2 dias (IC 95% 4,1–7,0) (LI, Q. *et al.*, 2020). Exames bioquímicos mostraram normal ou diminuída contagem de leucócitos com linfopenia. Já o padrão tomográfico dos pulmões destes pacientes demonstrou envolvimento bilateral com padrão de vidro fosco e áreas de consolidação (HUANG *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020).

No mundo, a COVID-19, até o dia 30 de junho de 2021, havia acometido 181.521.067 pessoas, com 3.937.437 mortes reportadas à OMS.

3.1.4 Fisiopatologia da COVID-19

A Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2) humana é o receptor funcional do SARS-CoV-2 para entrada nas células (ZHOU *et al.*, 2020). Ela está expressa nas membranas celulares dos pulmões, coração, rins e intestino (DONOGHUE *et al.*, 2000).

O polimorfismo do gene que decodifica a ECA2 também está associado ao aparecimento da SDRA, complicação comum da COVID-19 (MEYER; CHRISTIE, 2013). A fisiopatologia da SDRA envolve três etapas. A primeira fase consiste na evolução da lesão pulmonar é chamada de fase exsudativa, que é caracterizada por um dano alveolar endotelial e uma ruptura das barreiras epiteliais mediados por células imunológicas com consequente acúmulo de líquido rico em proteínas dentro do interstício e das próprias estruturas alveolares. Estas alterações passam a promover a ativação de macrófagos que residem nos alvéolos que, por sua vez, irão secretar citocinas. Estas substâncias pró-inflamatórias recrutam neutrófilos e monócitos ou macrófagos, além de ativar células epiteliais e linfócitos T, estabelecendo uma inflamação sustentada do tecido pulmonar (AGGARWAL; KING; D'ALESSIO, 2014). A ativação endotelial e a lesão microvascular também contribuem para a ruptura da barreira na SDRA, que é agravada pela distensão mecânica dos tecidos.

A segunda fase da síndrome é chamada de proliferativa e, a sobrevivência do paciente acometido depende dela. Esta etapa é caracterizada pelo processo inicial de reparo das lesões. Uma vez que a integridade do epitélio é reestabelecida, o edema alveolar passa a ser reabsorvido e a matriz provisória reconstrói a arquitetura e a função alveolar (HUPPERT; MATTHAY; WARE, 2019).

Por fim, a fase fibrótica da SDRA pode não ocorrer em todos os pacientes. Ela está intimamente associada ao tempo prolongado de ventilação mecânica e aumenta consideravelmente a mortalidade dos pacientes (THOMPSON; CHAMBERS; LIU, 2017).

Sendo assim, marcadores inflamatórios sugerem uma explicação molecular para a ocorrência de SDRA grave e ainda representam um possível

tratamento para a ocorrência desta complicação nas infecções por SARS-CoV-2 (JIN *et al.*, 2020). Dentre as substâncias pró-inflamatórias e os marcadores elevados na corrente sanguínea, pode-se citar a PCR, IL1- β , IL1RA, IL7, IL6, IL8, IL9, IL10, FGF2 básica, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF- α e VEGFA.

3.1.5 Papel da PCR e da contagem de linfócitos na COVID-19

O primeiro relato sobre as alterações laboratoriais na COVID-19 apontava mudanças nos níveis de diversas substâncias. Foram citadas mudanças no D-dímero, na Proteína C Reativa, na contagem de linfócitos, ureia e creatinina séricas e, também, em marcadores inflamatórios como a IL6 e o TNF- α , indicando modificações no status imunológico dos pacientes acometidos pela doença (GUO *et al.*, 2020).

A PCR é uma proteína de fase aguda com produção hepática induzida pela IL6 no fígado. Ela serve como um biomarcador sensível de inflamação, infecção e danos teciduais, aumentando rápida e sensivelmente durante respostas inflamatórias agudas (LIU, F. *et al.*, 2020; PEPYS; HIRSCHFELD, 2003). Um estudo realizado na província de Hunan, China, revelou que este marcador se mostrou mais elevado nos pacientes com maior severidade de doença, quando comparado com aqueles com quadros moderados, inclusive com correlação positiva com a classificação dos achados tomográficos (TAN *et al.*, 2020). Outro trabalho conduzido na China constatou que PCR e IL6 aumentadas serviram como prognóstico de evolução para gravidade (LIU, F. *et al.*, 2020).

Além disso, reduções da contagem de linfócitos também se demonstraram como importante fator preditor de severidade da doença (LI, R. *et al.*, 2020; YANG; CHEN; XU, 2020). Acredita-se que haja uma diminuição da contagem de linfócitos por causa do aumento da atividade das células supressoras derivadas da linhagem mieloide (MDSC) (VEGLIA; PEREGO; GABRILOVICH, 2018). Essas células dependem da arginina para atuarem e, portanto, consomem os estoques deste aminoácido no plasma. Isto interfere conseqüentemente na produção e atividade de linfócitos por serem estes também dependentes desta substância (REIZINE *et al.*, 2021).

Por fim, isto reforça a ideia de que o controle da liberação de citocinas, com redução dos níveis de PCR e preservação dos estoques de arginina, com

consequente aumento da contagem de linfócitos, possa ser um caminho para o tratamento da doença provocada pelo SARS-CoV-2.

3.2 Aspectos gerais sobre a imunonutrição e a COVID-19

3.2.1 Definição de imunonutrição

Imunonutrição é a ciência que estuda as interações entre a nutrição e o sistema imune, infecção, inflamação e a lesão ou dano dos tecidos (ZAPATERA *et al.*, 2015). Ela se refere a capacidade de modulação do sistema imune através de intervenções específicas que modificam nutrientes dietéticos (CALDER, 2003). Há mais de 20 anos, existe o reconhecimento de que a suplementação com imunonutrientes pode alterar o curso de doenças críticas (BEALE; BRYG; BIHARI, 1999).

Muitas fórmulas especializadas com adição de imunonutrientes estão disponíveis. Primeiramente, estas dietas continham uma combinação de vitaminas antioxidantes (C, E, betacaroteno), elementos-traço (selênio, zinco), aminoácidos condicionalmente essenciais (arginina e glutamina) ou ácidos graxos essenciais, como os ω -3 (ácidos eicosapentaenoico e docosaenoico) e o ácido gama-linolênico (MIZOCK, 2010).

3.2.2 Imunonutrientes e suas funções

3.2.2.1 Arginina

A arginina é um aminoácido condicionalmente essencial em certos processos de estresse metabólico, como em traumas e pós-operatórios. Os efeitos benéficos deste nutriente incluem sua função secretagoga de hormônios anabólicos, suporte a atividade de células imunes (especialmente os linfócitos T), desintoxicação da amônia e melhora dos processos cicatriciais através do metabolismo da prolina e das poliaminas (BANSAL; OCHOA, 2003).

A deficiência de arginina implica na capacidade da resposta imune por causar anormalidades nos receptores das células T, aumentando a chance de contração de infecções e impactando nos processos de cicatrização. Neste cenário,

suplementar este aminoácido ajuda a reverter o estado imunossupressor (OCHOA; MAKARENKOVA; BANSAL, 2004; POPOVIC; ZEH III; OCHOA, 2007). Esta deficiência normalmente está presente nos estágios iniciais da sepse (CHIARLA; GIOVANNINI; SIEGEL, 2006). Sendo assim, os pacientes que se beneficiam da suplementação de arginina são aqueles submetidos a cirurgias ou eventos estressores de menor gravidade. Indivíduos criticamente enfermos se beneficiam pouco, se há algum benefício, com a suplementação de arginina, existindo de fato uma grande possibilidade do aumento da mortalidade (MIZOCK, 2010).

Além do papel no sistema imunológico, a arginina parece servir como principal substrato para a produção de Óxido Nítrico (ON) através da ação da enzima Óxido Nítrico Sintetase (NOS). O ON pode regular uma série de processos importantes na fisiopatologia da SDRA, incluindo o tônus vascular, a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos e o consumo de oxigênio mitocondrial (WARE *et al.*, 2013).

3.2.2.2 Ácidos graxos ω -3

A ácidos graxos ω -3 oriundos de peixes de águas frias, especialmente os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) são os metabólitos ativos do ácido alfa-linolênico (ALA). Os seres humanos possuem uma capacidade limitada de sintetizar EPA e DHA através da metabolização do ALA da dieta (apenas 8% é convertido) (BISTRIAN; MCCOWEN, 2006). Durante um processo de doença grave aguda a capacidade de conversão da ALA em EPA e DHA diminui. Sendo assim, a suplementação destes ácidos graxos ω -3 se torna essencial.

Os mecanismos anti-inflamatórios do EPA e DHA incluem: 1) a retirada do ácido araquidônico do núcleo fosfolípide das membranas das células inflamatórias, reduzindo a produção de substância pró-inflamatórias; 2) inibição da síntese de eicosanoides pró-inflamatórios por competição com o ácido araquidônico nas enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase; 3) redução da aderência das plaquetas e dos leucócitos no endotélio; 4) inibição da expressão gênica inflamatória; 5) redução das lesões oxidativas por estimulação da produção de glutathione; 6) melhora da síntese de resolvina anti-inflamatória; 7) um efeito protetor pulmonar mediado pela redução da liberação de mediadores inflamatórios derivados do intestino em vasos linfáticos

mesentéricos e no ducto torácico (GLATZLE *et al.*, 2007; MIZOCK; DEMICHELE, 2004; SERHAN *et al.*, 2004).

Na SDRA, especialmente, os ácidos graxos ω -3 demonstraram melhorar a complacência pulmonar, a oxigenação e o tempo de ventilação mecânica e UTI (SINGER; SHAPIRO, 2009). Apesar de não se saber ao certo o papel da suplementação destes lipídeos nos pacientes acometidos com esta síndrome, acredita-se que eles sejam capazes de reduzir espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-8 (GARCÍA DE ACILU *et al.*, 2015).

3.2.2.3 Nucleotídeos

Nucleotídeos oriundos da alimentação são essenciais para a imunidade mediada por células e para a função dos linfócitos T. Em humanos, a administração de nucleotídeos na forma de ácido poliadenílico e poliuridílico como adjuvantes demonstraram melhorar a citotoxicidade de células *natural killer* (NK) (SINGH; GOPALAN; SIBAL, 2002).

3.2.3 Benefícios da imunonutrição na prática clínica

Muitos ensaios clínicos têm sido conduzidos para avaliar os benefícios da imunonutrição, especialmente em pacientes críticos e cirúrgicos, usando diversos tipos, doses e combinações de nutrientes (BOISSELIER *et al.*, 2020; CALDER, 2003; DE LUIS *et al.*, 2002; FUJITANI *et al.*, 2012; JIANG *et al.*, 2010; MANZANARES CAMPILLO *et al.*, 2017; MCCARTER *et al.*, 1998; MOYA *et al.*, 2016b, 2016a; RICHARD *et al.*, 2014). Quatro meta-análises trazem uma ideia interessante sobre a consistência dos benefícios clínicos desta opção terapêutica. A maioria dos ensaios clínicos analisados nos estudos usaram combinações de ácidos graxos ω -3, arginina e nucleotídeos, enquanto outros avaliaram uma combinação desses nutrientes e glutamina (BEALE; BRYG; BIHARI, 1999; HEYLAND *et al.*, 2001; HEYS *et al.*, 1999; PIMENTEL; FERNANDES, 2020).

Todos os quatro trabalhos evidenciaram a capacidade da imunonutrição em reduzir infecções e tempo de permanência hospitalar, porém sem impactos significativos na redução da taxa de mortalidade destes doentes. Provavelmente, os

benefícios gerados por essa estratégia nutricional advenham de fato da modulação da produção de substâncias pró-inflamatórias.

3.2.4 *Imunonutrição e COVID-19*

Estratégias nutricionais para melhorar o funcionamento do sistema imune são frequentemente negligenciadas nas discussões a respeito das decisões em saúde pública. Isto ocorre mesmo tendo-se vasto conhecimento sobre a importância do bom estado nutricional na imunidade (CALDER *et al.*, 2020). A resposta imune é enfraquecida em estados de desnutrição, sendo demonstrada em experimentos modelos bem como em estudos com humanos (MESSINA *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da COVID-19 está embasada na inflamação causada pela tempestade de citocinas geradas pela resposta inflamatória do hospedeiro contra o vírus. Esta desordem seria a precursora para o aparecimento das complicações da doença, como por exemplo a SDRA (HUANG *et al.*, 2020). Apesar de não haver nenhum estudo até este momento que tenha avaliado o efeito direto da imunonutrição em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2, alguns estudos recentes trazem o racional teórico de que o suporte nutricional adequado com uso de suplementações, especialmente dos ácidos graxos ω -3, seria capaz de manter a função imunológica próximo ao ideal, ajudaria a controlar o impacto das infecções, e poderia ajudar a limitar o surgimento de novas cepas mais virulentas de vírus patogênicos (CALDER, 2020; CALDER *et al.*, 2020; DI RENZO *et al.*, 2020; MESSINA *et al.*, 2020; ROGERO *et al.*, 2020).

Um estudo com 182 participantes acometidos pela COVID-19, conduzido em Wuhan, China, evidenciou que 52,7% dos pacientes estavam desnutridos e 27,5% encontravam-se risco nutricional (LI, T. *et al.*, 2020). Outra pesquisa realizada também em Wuhan, China, com 141 indivíduos com COVID-19 identificou 85,8% dos pacientes como possuindo risco nutricional elevado. Os doentes do grupo de risco apresentaram maior tempo de permanência hospitalar, maiores custos hospitalares, pior gravidade de doença e mudança de peso mais abrupta do que aqueles sem risco (LIU, G. *et al.*, 2020).

Diante de tais evidências, um grupo de estudo italiano estabeleceu um protocolo de suplementação nutricional precoce, já que quase todos os pacientes hospitalizados se apresentam no momento da internação com inflamação grave e

anorexia levando a uma grande redução da ingestão alimentar. Eles optaram pela suplementação sistemática de proteína na forma de *whey* e micronutrientes (vitaminas, minerais e elementos-traço), na tentativa de modular o sistema imune e inibir a replicação viral (CACCIALANZA *et al.*, 2020).

Uma recente revisão de literatura discorreu sobre a possibilidade de alguns nutrientes fortalecerem o sistema imunológico e o estresse oxidativo. Segundo os autores, alguns componentes dietéticos como proteínas, especialmente a glutamina e a arginina, ácidos graxos ω -3 e micronutrientes, seriam importantes para manter um status nutricional ideal. Sendo assim, o estudo incentiva a promoção de hábitos alimentares saudáveis como forma de se obter o benefício destes componentes dietéticos para de amenizar os efeitos pró-inflamatórios da COVID-19 (IDDIR *et al.*, 2020).

É óbvio como a subalimentação pode interferir, portanto, na evolução da doença. Em relação as questões específicas de apoio nutricional, a peculiaridade da COVID-19 é que, de repente, esta doença pode exigir medidas mais invasivas, quando o apoio nutricional pode se tornar muito problemático pelas circunstâncias de emergência e pela própria tolerância do paciente à alimentação. Assim, é aconselhado que diferentes estratégias devam ser consideradas nesta situação, como o uso de fórmulas específicas hiperproteicas, altamente digestíveis, enriquecidas com ácidos graxos ω -3 ou outros nutrientes anti-inflamatórios ou imunomoduladores (CACCIALANZA *et al.*, 2020).

Em última instância, melhorar os desfechos da COVID-19 teria um grande impacto na saúde pública. Primeiramente, o uso de imunonutrição já se mostrou capaz de reduzir custos hospitalares quando aplicado em algumas situações como, por exemplo, no preparo operatório (BRAGA; GIANOTTI, 2005). Além disso, a diminuição do tempo de hospitalização do doente permite que ele tenha melhor qualidade de vida após a alta por prevenir perda de funcionalidade (SINGER, 2019). Isto, conseqüentemente, retiraria a dependência do indivíduo do sistema público, mantendo a sua possibilidade de retornar às atividades cotidianas, inclusive laborais, mais rapidamente.

3.2.5 *Plausibilidade biológica sobre a imunonutrição na COVID-19*

Como explicitado até aqui, os coronavírus costumam infectar humanos e o SARS-CoV-2 se espalhou por todos os países do mundo, causando a COVID-19.

Este vírus tem como receptor funcional a ECA2 (ZHOU *et al.*, 2020). Ele está associado ao aparecimento da SDRA, complicação comum da COVID-19 (MEYER; CHRISTIE, 2013). Esta síndrome é caracterizada por um dano alveolar que promove a ativação de macrófagos que, por sua vez, secretam citocinas e substâncias pró-inflamatórias (AGGARWAL; KING; D'ALESSIO, 2014).

Sendo assim, marcadores inflamatórios estão envolvidos na ocorrência de SDRA grave e intervenções que ajam na produção destes marcadores podem representar um tratamento para esta complicação (JIN *et al.*, 2020). Dentre as substâncias pró-inflamatórias elevadas na corrente sanguínea, pode-se citar a PCR.

A PCR aumentada serve como prognóstico de evolução para gravidade. Isto reforça a ideia de que o controle da liberação deste biomarcador possa ser um caminho para o tratamento da doença provocada pelo SARS-CoV-2.

Neste cenário, surge a possibilidade de se usar a imunonutrição no combate à infecção. A imunonutrição se refere a capacidade de modulação do sistema imune através de intervenções específicas que modificam nutrientes dietéticos (CALDER, 2003). Dentre estes nutrientes, tem-se a arginina, os ácidos graxos ω -3 e os nucleotídeos.

A arginina é um aminoácido condicionalmente essencial em certos processos de estresse metabólico (BANSAL; OCHOA, 2003). A deficiência deste aminoácido implica na capacidade da resposta imune por causar anormalidades nos receptores das células linfocitárias T, aumentando a chance de contração de infecções e impactando nos processos de cicatrização. Suplementá-la ajudaria reverter o estado imunossupressor (OCHOA; MAKARENKOVA; BANSAL, 2004; POPOVIC; ZEH III; OCHOA, 2007).

Já os ácidos graxos ω -3 demonstraram melhorar a complacência pulmonar, a oxigenação e o tempo de ventilação mecânica e UTI nos pacientes acometidos pela SDRA (SINGER; SHAPIRO, 2009). Apesar de não se saber ao certo o papel da suplementação destes lipídeos nesta situação, acredita-se que eles sejam capazes de reduzir espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-8 (GARCÍA DE ACILU *et al.*, 2015).

Os nucleotídeos são essenciais para a imunidade mediada por célula e para a função dos linfócitos T, melhorando a citotoxicidade de células NK (SINGH; GOPALAN; SIBAL, 2002).

Finalmente, considerando que a COVID-19 pode gerar a SDRA que, por sua vez, é decorrente da liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo PCR, e da baixa atividade linfocitária, uma modificação do regime dietético, a fim de modular esta resposta imunológica, poderia ser muito útil, tanto para prevenir a infecção quanto para cuidar dos pacientes já acometidos pela doença, melhorando seus resultados (MESSINA *et al.*, 2020).

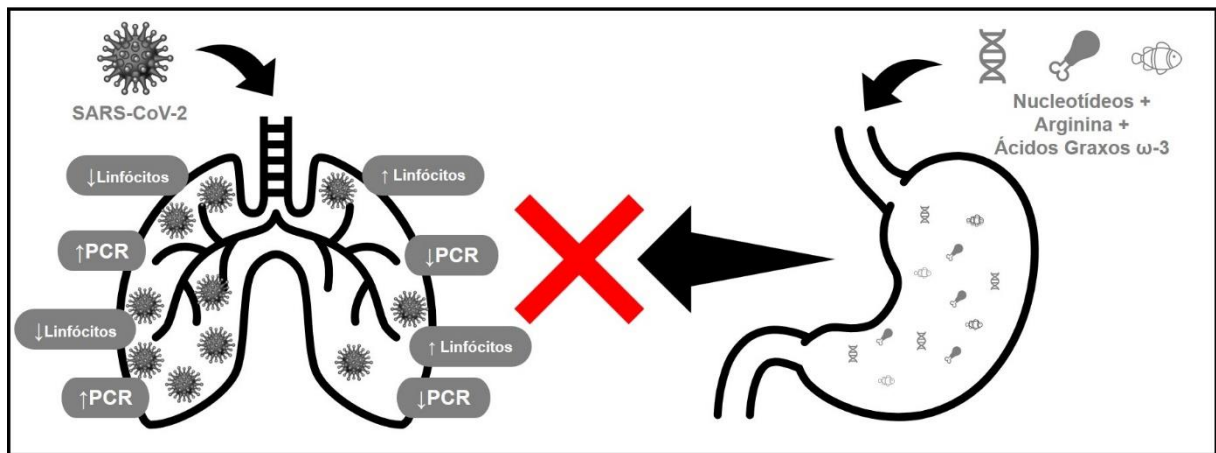


Figura 1. Diagrama da plausibilidade biológica: uso de imunonutrição X produção de PCR e atividade linfocitária.

4 CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico de fase IV, longitudinal, prospectivo, analítico, controlado, randomizado, com alocação 1:1, duplo-cego.

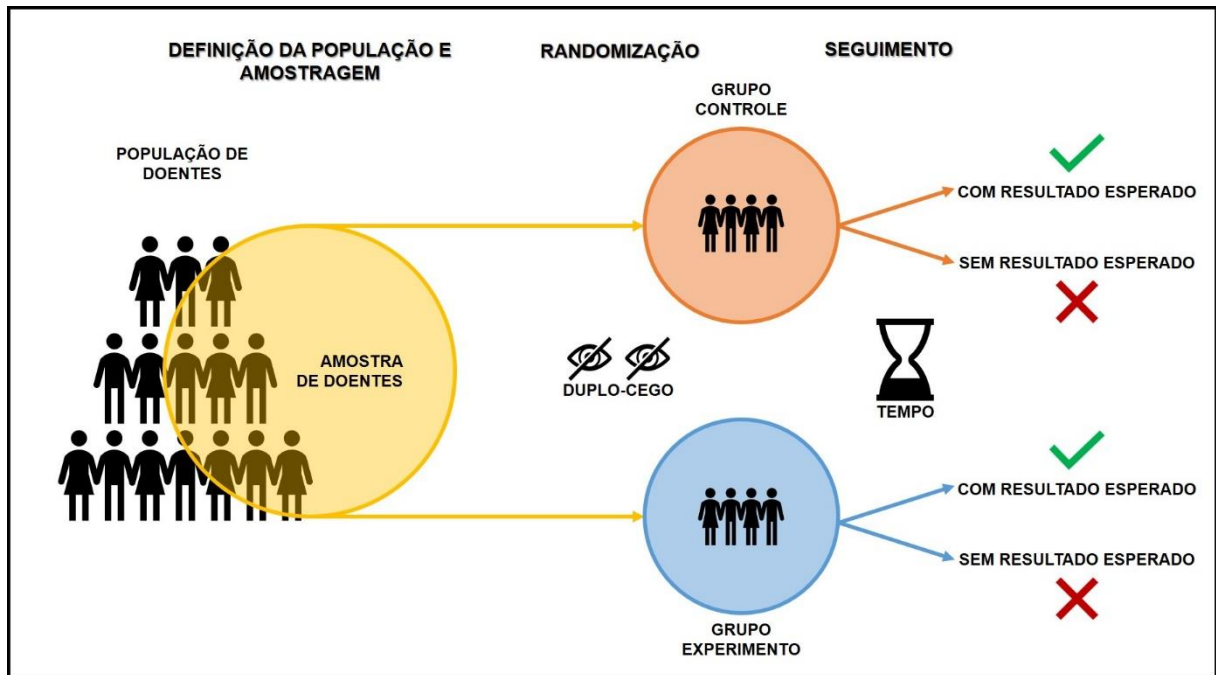


Figura 2. Diagrama ilustrativo do desenho do estudo.

4.2 Local

O estudo foi realizado em um hospital especializado em atendimento a pacientes diagnosticados com COVID-19 na cidade de Salvador, Bahia. Este nosocômio está situado na Praça Conselheiro João Alfredo, s/n, Pau Miúdo.

Fundado em 28 de outubro de 1982, este hospital contava inicialmente com 153 leitos distribuídos entre urgência, emergência, enfermarias de ortopedia, pediatria, clínica médica e cirúrgica de diversas especialidades, além de UTI. Adicionalmente, ele dispunha de serviços de Bioimagem com ultrassonografia, ecocardiograma e doppler. Servia ainda como campo de estágios para diversas categorias de formação em saúde de nível médio e superior.

Com o advento da pandemia, a instituição sofreu modificações e foi adaptada para atendimento aos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2

exclusivamente. O hospital passou a contar com leitos especializados distribuídos em 06 UTIs e 02 enfermarias, que admitiam pacientes referenciados pela rede de saúde pública através da Central de Regulação do Estado da Bahia.

4.3 População

Foram estudados todos os pacientes (totalidade de leitos disponíveis) internados na unidade de enfermaria com diagnóstico de COVID-19 ao longo de seis meses (de julho a dezembro de 2020) e que preencheram os critérios de elegibilidade. Os pacientes foram acompanhados prospectivamente até um período máximo de 08 dias.

4.3.1 Elegibilidade

4.3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes adultos com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de COVID-19 através de exame molecular (RT-PCR), com trato gastrointestinal pérvio, em uso de dieta oral e que não estavam em ventilação mecânica ou necessitando de internamento em UTI.

4.3.1.2 Critérios de exclusão

Não poderiam participar do estudo pacientes grávidas; submetidos ao uso de nutrição artificial nos 15 dias anteriores a inclusão neste estudo; pacientes alérgicos a quaisquer componentes das dietas utilizadas; com hiperglicemia (> 180mg/dl) ou hipertrigliceridemia (>400mg/dl) severas; com doenças gastrointestinais prévias (ressecções cirúrgicas, síndromes de má absorção, doenças inflamatórias intestinais, íleo paralítico persistente, hemorragia digestiva alta ou pancreatite aguda grave); com estados de imunossupressão definido por neutropenia, síndromes mielodisplásicas, imunodeficiência congênita ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), terapias imunossupressoras nos últimos 03 meses, quimioterapia sistêmica nos últimos 03 meses, transplante de medula óssea autólogo no último ano, transplante de medula óssea halogênico nos últimos 02 anos, ou existência de

Doença do Enxerto Versus Hospedeiro (DEVH); com doenças crônicas avançadas (Child-Pugh estágio C, insuficiência cardíaca grau IV, falência pulmonar crônica estágio funcional IV, processos neurológicos degenerativos terminais, neoplasias em remissão ou em progressão sobre tratamento); com processos com curta expectativa de vida incluindo doença renal crônica em estágio terminal; com processos agudos que determinem pequena sobrevida como choque de qualquer etiologia com disfunção de múltiplos órgãos refratários a terapia nas primeiras 48h ou pós-ressuscitação cardiopulmonar com danos neurológicos graves em até 72h.

4.4 Randomização dos participantes

Após aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, quarenta e três pacientes foram randomizados ao final para receber suplemento normocalórico hiperproteico padrão (controle) ou suplemento enriquecido com imunonutrientes (experimento) na razão de 1:1, por um período de 07 dias. A randomização foi simples, realizada através de sorteio simples, aleatório, em site da internet chamado *Research Randomizer* (RESEARCH RANDOMIZER, [s. d.]).

4.5 Administração dos tratamentos do estudo

Os suplementos foram cegados para os pacientes e investigadores.

Um estudo piloto foi executado com uma amostra referente a 10% da população total para o alinhamento do protocolo da pesquisa. Para a análise do erro de avaliação, foi utilizado o coeficiente Kappa, que avalia a concordância entre os avaliadores. O índice Kappa foi $< 0,80$, o que foi considerado como uma boa correlação (LANDIS; KOCH, 1977).

4.5.1 Suplemento do grupo controle

Os participantes do grupo controle receberam 02 unidades de 200ml de suplemento nutricional oral normocalórico, hiperproteico, sem adição de nenhum componente de imunonutrição (Nutren Senior[®], Nestlé), distribuídos ao longo de 24 horas. Este suplemento fornecia, a cada 100ml, 98kcal, 8,0g de proteína, 9,4g de carboidrato, 3,2g de gorduras, sem fibra e sem lactose.



Figura 3. Nutren Senior®, Nestlé

4.5.2 *Suplemento do grupo experimento*

Os participantes do grupo experimento receberam 02 unidades de 200ml de suplemento nutricional oral normocalórico, hiperproteico, com adição de L-arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ω -3 (Impact®, Nestlé), distribuídos ao longo de 24 horas. Este suplemento fornecia, a cada 100ml, 109kcal, 6,5g de proteína, 14g de carboidrato, 2,8g de gorduras, sem fibra e sem lactose.



Figura 4. Impact®, Nestlé

4.5.3 *Forma de dispensa e administração dos suplementos*

Ao longo de 07 dias, os suplementos foram dispensados em copos de 300ml, descartáveis, tampados e sem nenhuma identificação que remetesse ao nome do produto. A entrega era iniciada no dia de inclusão do participante no estudo organizada pela equipe da Nutrição Clínica do hospital através das copeiras que também não sabiam qual produto estavam entregando.

Quando o paciente recebeu alta antes do término do período de uso dos suplementos, um pesquisador foi ao domicílio do paciente entregar as dietas diariamente, verificando o seu consumo imediato.

O tratamento medicamentoso instituído para o controle dos sintomas causados pela infecção pelo SARS-CoV-2 seguiu o protocolo institucional e foi prescrito para todos os pacientes igualmente.

4.6 Acompanhamento dos participantes

Os participantes foram acompanhados pelos pesquisadores durante o período de 08 dias, envolvendo a avaliação de risco e estado nutricional, coleta de amostras de sangue para exames hematológicos (hemograma completo) e bioquímicos (PCR) além de registro das possíveis complicações clínicas.

4.6.1 Avaliação de risco e estado nutricional

Os participantes foram avaliados pelos pesquisadores no dia da inclusão no estudo (D0). A ferramenta *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS 2002) foi utilizada para avaliação de risco nutricional (KONDRUP, Jens *et al.*, 2003). Este instrumento é o método preconizado pela *European Society for Clinical Nutrition* (ESPEN) (BARAZZONI *et al.*, 2020b; KONDRUP, J. *et al.*, 2003). No Brasil, também é o método para rastreamento de risco nutricional mais indicado para paciente hospitalizado. Para classificá-los como portadores de alto risco nutricional, foi considerado um escore ≥ 3 . Já aqueles com escore < 3 foram classificados como baixo risco nutricional.

Além disso, todos os participantes foram pesados e tiveram suas alturas registradas, estando descalços e vestindo roupas leves, sendo posicionados no centro da balança digital (Welmy-W300A[®], São Paulo, Brasil), em posição ereta, com o peso distribuído em ambos os pés. O peso corporal foi registrado em kg, com três dígitos (00,0 kg), imediatamente após leitura. Já para o registro da altura, o participante foi posicionado descalço, com a cabeça livre de adereços, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, cabeça erguida, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos, em estadiômetro. A estatura foi registrada em metros, usando três dígitos (0,00 metros).

4.6.2 *Coleta de amostra de sangue*

Os participantes foram submetidos a coleta de amostra de sangue em veia periférica (basílica ou cefálica) no D0 e após o período de uso dos suplementos no 8º dia (D8). Estas amostras foram identificadas e encaminhadas ao laboratório de análises clínicas para contagem total de linfócitos e dosagem de PCR.

4.6.3 *Análises clínico-laboratoriais*

4.6.3.1 Hemograma

As amostras de sangue venoso com EDTA foram processadas de forma automatizadas e o hemograma, plaquetas e a distribuição do diâmetro dos eritrócitos (DDE) foi obtida por meio de contador eletrônico de células. Dos dados hematológicos obtidos, foi utilizado para o presente ensaio clínico a contagem total de linfócitos.

4.6.3.2 Dosagem de PCR

A PCR foi quantificada por meio de anticorpos monoclonais, pelo método de imunoturbidimetria (alta sensibilidade), que é considerado padrão ouro para detecção dos níveis de PCR, em equipamento automatizado.

4.6.4 *Registros de prontuários*

Ao longo do período da pesquisa, alguns dados foram resgatados dos registros encontrados no prontuário hospitalar dos participantes para complementar os dados coletados pelos pesquisadores.

A figura 5 sumariza as etapas de intervenção e acompanhamento dos participantes durante o estudo.

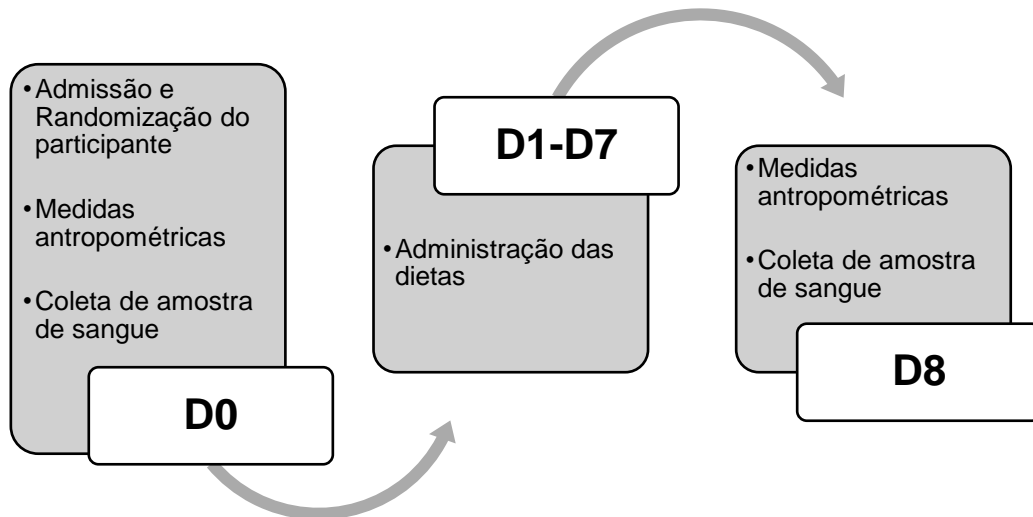


Figura 5. Diagrama de intervenção e acompanhamento dos participantes incluídos no estudo.

4.7 Desfechos avaliados

4.7.1 Desfecho principal

O desfecho principal do estudo foi a avaliação das alterações na contagem total de linfócitos e no nível sérico da PCR.

4.7.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários do estudo foram o risco nutricional dos pacientes e o estado nutricional de acordo com o IMC.

4.8 Critérios de eficácia e falha terapêutica

O critério de eficácia adotado para o suplemento oral com imunonutrientes foi a capacidade desta dieta promover um aumento da contagem total de linfócitos e uma redução dos níveis da PCR superior ou igual a 30%. Já a falha terapêutica (ou seja, a falta de efeito esperado) foi considerada quando o aumento ou a diminuição, respectivamente, neste patamar não puderam ser observados.

4.9 Eventos adversos

Evento Adverso S rio (EAS)   qualquer ocorrência médica desfavorável que resulta em: a) morte; b) ameaça ou risco de vida; c) hospitaliza o ou prolongamento de uma hospitaliza o preexistente, excetuando-se as cirurgias eletivas e as internac es previstas no protocolo; d) incapacidade persistente ou significativa; e) anomalia cong nita ou defeito de nascimento; f) ocorrência médica significativa que, baseada em julgamento médico apropriado, pode prejudicar o paciente e/ou requerer interven o médica ou cirúrgica para prevenir quaisquer das demais ocorrências supracitadas (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Os pesquisadores não necessitaram notificar ao Comitê de  tica em Pesquisa (CEP) nenhum evento adverso e, conseqüentemente, não houve suspensão temporária do uso do suplemento ou retirada de nenhum sujeito de pesquisa do estudo.

4.10 Análise estatística dos dados

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e analítica, conforme frequência relativa e absoluta. Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov e inspe o do histograma para verificar a normalidade das variáveis contínuas. Conforme tipo de variável e normalidade, testes estatísticos foram utilizados para verificar a diferença entre os grupos.

Dentre as variáveis qualitativas nominais, destacam-se: sexo, raça e risco nutricional. Como variáveis quantitativas, explicitam-se: idade, altura, peso, IMC, contagem total de linfócitos e PCR.

Foi utilizado o teste t de Student para as variáveis normais e o U de Mann Whitney para as não-paramétrica, por meio da m dia e desvio padrão, para verificar a diferença entre os grupos de compara o. As covariáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson.

Para quantificar a probabilidade de eficácia do tratamento proposto (redu o da PCR e aumento dos linfócitos em 30% ou mais), foram calculados o Risco Relativo (RR) e a Redu o de Risco Relativo (RRR). Todos os cálculos de risco relativo foram feitos em tabela 2x2. No cálculo do RR foi obtido o p-valor pelo teste exato de Fisher. Para todas as análises foi adotado nível de confiança de 95,0% ($p < 0,05$). O poder do estudo foi de 99,64%.

Os dados foram tabulados e analisados no *Stata/MP 16.0 for Windows* (StataCorp LLC®, Texas, EUA), licenciado pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB) vinculado ao Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Saúde Coletiva (LEPESC/UNEB).

4.11 Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa foi registrado no CEP/UNEB por meio do CAAE nº 31801820.0.0000.0057 e aprovada pelo parecer nº 4.031.187. O ensaio clínico também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC) sob o UTN nº U1111-1252-3270.

Em todas as etapas da pesquisa, a Resolução 466/2012 referente a pesquisa envolvendo seres humanos e os princípios da Declaração de Helsinque foram respeitados. Foi empregado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), em duas vias, imediatamente antes de serem coletados os dados da ficha de pesquisa.

5 RESULTADOS

O artigo principal originado desta dissertação foi submetido para avaliação no *New England Journal of Medicine* e encontra-se em processo de revisão (Anexo D e E).

5.1 Título em inglês

Effect of immunonutrition on serum levels of C-Reactive Protein and lymphocytes in patients with COVID-19: Randomized controlled double-blind clinical trial.

5.2 Resumo e palavras-chave em inglês

ABSTRACT

Background: Patients who contracted COVID-19 present changes in leukocyte count, respiratory disorders, and an increase in inflammatory substances. To improve the inflammatory condition, some nutrients can be used, including arginine, omega 3 fatty acids and nucleotides. This study aims to evaluate how oral immunonutrient supplements affects serum C-Reactive Protein (CRP) levels and lymphocyte count in patients with COVID-19.

Methods: In this double-blind clinical trial we randomized 43 adult patients diagnosed with COVID-19 to receive standard high protein normocaloric supplement (control) or immunonutrient-enriched supplement (experiment) for 07 days. The primary outcome was the evaluation of changes in total lymphocyte count and in serum level of CRP. The assessment of the risk and nutritional status of these patients was also performed.

Results: Forty-three patients with mean age of 41 (+1.8) years were followed up, 39.5% of them women. The mean Body Mass Index was 27.6 (+0.8) kg/m² and 58.1% had low nutritional risk. In the experiment group, there was an CRP reduction of 23.6 mg/dl, while in the control branch the decrease was 14.8 mg/dl (p=0.002). There was an increase in lymphocytes in the experiment group (+367.5 cells/mm³) and a reduction in the control group (-282.8 cells/mm³) (p=0.107). The RR of treatment in reducing

CRP by 30% or more was 4.45 (95% CI 1.79-11.07) and to increase lymphocyte count by 30% or more was 1.28 (95% CI 0.67-2.45).

Conclusion: We conclude that immunonutrients seem to reduce CRP levels, without occurrence of adverse events.

Trial Registration Number: WHO Universal Trial Number (UTN) U1111-1252-3270.

Keywords: Coronavirus Infections; Nutrition Therapy; Arginine; Fatty Acids; Omega-3; C-Reactive Protein; Lymphocytes.

5.3 Introdução

Os coronavírus são vírus que costumam infectar humanos e outros mamíferos¹. A maioria das infecções por coronavírus são brandas.

Em dezembro de 2019, alguns pacientes passaram a ser admitidos em hospitais da cidade de Wuhan, China, com o diagnóstico de uma pneumonia de etiologia desconhecida². Após análises laboratoriais, um novo coronavírus foi isolado do trato respiratório de portadores da doença sendo nomeado de coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2)¹. Desde então, o novo vírus se espalhou por todos os países do mundo, causando a Doença do Coronavírus 2019 ou COVID-19.

Pacientes que contraíram a COVID-19 apresentam alteração na contagem de leucócitos, desordens respiratórias e um aumento de citocinas, marcadores e substâncias inflamatórias no plasma². Dentre os marcadores inflamatórios e substâncias pró-inflamatórias elevados na corrente sanguínea, pode-se citar a Proteína C Reativa (PCR). Os pacientes que apresentaram maiores níveis séricos de marcadores inflamatórios evoluíram com maior gravidade^{1,3}.

Os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem desenvolver a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). A SDRA ocasionada pelo SARS-CoV-2 é fruto da resposta inflamatória que, por sua vez, tem como base os danos oxidativos de proteases e radicais livres de oxigênio liberados pelos leucócitos e do excesso de mediadores inflamatórios produzidos. Acredita-se que esta cascata inflamatória possa ser modulada através da ingestão de alguns nutrientes⁴. Este tipo de modulação do sistema imune é chamado de imunonutrição. Os substratos mais utilizados com este

propósito são a arginina, a glutamina, os aminoácidos de cadeia ramificada, os ácidos graxos ω -3 e os nucleotídeos⁵.

Recomendações emitidas por sociedades internacionais de nutrição enteral e parenteral para manejo da terapia nutricional dos pacientes com COVID-19 referem que soluções contendo ácidos graxos ω -3 seriam uma opção para melhorar a resposta imunológica nestes casos^{6,7}. Diversos estudos também têm levantado a hipótese de que a imunonutrição seria capaz de reduzir o risco de infecção e mudar o curso da doença⁸⁻¹¹. Restaurar os estoques de arginina nos infectados parecem também melhorar a função linfocitária, prevenindo ocorrência de infecções secundárias¹². Infelizmente, ensaios clínicos que atestem esta possibilidade ainda não são encontrados nas bases de dados literárias.

Levando em consideração a reação inflamatória gerada pela COVID-19, este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do uso de suplementos orais com imunonutrientes na melhoria dos níveis séricos de Proteína C Reativa e da contagem de linfócitos em pacientes acometidos pela infecção do SARS-CoV-2.

5.4 Materiais e Métodos

Trata-se de um ensaio clínico de fase IV, longitudinal, prospectivo, analítico, controlado, randomizado, com alocação 1:1, duplo-cego. O estudo foi realizado em um hospital especializado em atendimento a pacientes diagnosticados com COVID-19 na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. Foram estudados todos os pacientes internados na unidade de enfermagem com diagnóstico de COVID-19 ao longo de seis meses (julho a dezembro de 2020) e que preencheram os critérios de elegibilidade. Os pacientes foram acompanhados prospectivamente até um período máximo de 08 dias.

Como não havia estudos prévios semelhantes para embasar o cálculo amostral, optou-se por avaliar a totalidade de leitos do hospital para recrutamento dos pacientes. Foram incluídos pacientes adultos com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de COVID-19 através de exame molecular (RT-PCR), com trato gastrointestinal pérvio, em uso de dieta oral e que não estavam em ventilação mecânica ou necessitando de internamento em UTI.

Não poderiam participar do estudo pacientes grávidas; submetidos ao uso de nutrição artificial nos 15 dias anteriores a inclusão neste estudo; pacientes alérgicos a quaisquer componentes das dietas utilizadas; com hiperglicemia (>

180mg/dl) ou hipertrigliceridemia (>400mg/dl) severas; com doenças gastrointestinais prévias (ressecções cirúrgicas, síndromes de má absorção, doenças inflamatórias intestinais, íleo paralítico persistente, hemorragia digestiva alta ou pancreatite aguda grave); com estados de imunossupressão definido por neutropenia, síndromes mielodisplásicas, imunodeficiência congênita ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), terapias imunossupressoras nos últimos 03 meses, quimioterapia sistêmica nos últimos 03 meses, transplante de medula óssea autólogo no último ano, transplante de medula óssea hlogênico nos últimos 02 anos, ou existência de doença do enxerto versus hospedeiro (DEVH); com doenças crônicas avançadas [Child-Pugh estágio C, insuficiência cardíaca grau IV, falência pulmonar crônica estágio funcional IV, processos neurológicos degenerativos terminais, neoplasias em remissão ou em progressão sobre tratamento]; com processos com curta expectativa de vida incluindo doença renal crônica em estágio terminal; com processos agudos que determinem pequena sobrevida como choque de qualquer etiologia com disfunção de múltiplos órgãos refratários a terapia nas primeiras 48h ou pós-ressuscitação cardiopulmonar com danos neurológicos graves em até 72h.

Para a análise do erro de avaliação, foi utilizado o coeficiente Kappa que foi < 0,80. Foi considerado como uma boa correlação¹⁴.

Os pacientes foram randomizados para receber suplemento normocalórico hiperproteico padrão (controle) ou suplemento enriquecido com imunonutrientes (experimento) na razão de 1:1, por um período de 07 dias. A randomização foi simples em site da internet chamado Research Randomizer¹³. Os suplementos foram cegados para os pacientes e investigadores, sendo fornecidos pela equipe de Nutrição Clínica em copos descartáveis, semelhantes para os grupos, sem identificação do produto.

Os participantes do grupo controle receberam 02 unidades de 200ml de suplemento nutricional oral normocalórico, hiperproteico, sem adição de nenhum componente de imunonutrição (Nutren Senior®, Nestlé), distribuídos ao longo de 24 horas. Este suplemento fornecia, a cada 100ml, 98kcal, 8,0g de proteína, 9,4g de carboidrato, 3,2g de gorduras, sem fibra e sem lactose.

Os participantes do grupo experimento receberam 02 unidades de 200ml de suplemento nutricional oral normocalórico, hiperproteico, com adição de L-arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ω -3 (Impact®, Nestlé), distribuídos ao longo de 24 horas. Este suplemento fornecia, a cada 100ml, 109kcal, 6,5g de proteína, 14g de carboidrato, 2,8g de gorduras, sem fibra e sem lactose.

Os participantes foram acompanhados pelos pesquisadores durante o período de 08 dias, envolvendo a avaliação de risco e estado nutricional, coleta de amostras de sangue para exames hematológicos (hemograma completo) e bioquímicos (PCR) além de registro das possíveis complicações clínicas.

A ferramenta Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) foi utilizada para avaliação de risco nutricional¹⁵. Para classificá-los como portadores de alto risco nutricional, foi considerado um escore ≥ 3 . Já aqueles com escore < 3 foram classificados como baixo risco nutricional. Além disso, todos os participantes foram pesados e tiveram suas alturas registradas, estando descalços e vestindo roupas leves, em balança digital (Welmy-W300A®, São Paulo, Brasil).

Os participantes foram submetidos a coleta de amostra de sangue no D0 e após o período de uso dos suplementos no 8º dia (D8). Estas amostras foram identificadas e encaminhadas ao laboratório de análises clínicas para contagem total de linfócitos e dosagem de PCR ultrasensível.

O desfecho principal do estudo foi a avaliação das alterações na contagem total de linfócitos e no nível sérico da PCR. Os desfechos secundários do estudo foram o risco nutricional dos pacientes e o estado nutricional de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC).

O critério de eficácia adotado para o suplemento oral com imunonutrientes foi a capacidade desta dieta promover um aumento da contagem total de linfócitos e uma redução dos níveis da PCR superior ou igual a 30%.

A análise dos dados foi realizada através da análise descritiva e analítica, conforme frequência relativa e absoluta. Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov e inspeção do histograma para verificar a normalidade das variáveis contínuas. Conforme tipo de variável e normalidade, testes estatísticos foram utilizados para verificar a diferença entre os grupos.

Foi utilizado o teste t de Student para as variáveis normais e o U de Mann Whitney para as não-paramétrica, por meio da média e desvio padrão, para verificar a diferença entre os grupos de comparação. As covariáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson.

Para quantificar a probabilidade de eficácia do tratamento proposto (redução da PCR e aumento dos linfócitos em 30% ou mais), foram calculados o Risco Relativo (RR) e a Redução de Risco Relativo (RRR). No cálculo do RR, foi obtido o p-

valor pelo teste exato de Fisher. Para todas as análises foi adotado nível de confiança de 95,0% ($p < 0,05$). O poder do estudo foi de 99,64%.

Os dados foram tabulados e analisados no Stata/MP 16.0 for Windows (StataCorp LLC®, Texas, EUA), licenciado pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB) vinculado ao Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Saúde Coletiva (LEPESC/UNEB).

Este projeto de pesquisa foi registrado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado da Bahia (CEP/UNEB) através do CAAE nº 31801820.0.0000.0057 e aprovada pelo parecer nº 4.031.187. O ensaio clínico também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob o UTN nº U1111-1252-3270.

Em todas as etapas da pesquisa, a Resolução 466/2012 referente a pesquisa envolvendo seres humanos e os princípios da Declaração de Helsinque foram respeitados. Foi empregado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias, imediatamente antes de serem coletados os dados da ficha de pesquisa.

5.5 Resultados

Do mês de julho a dezembro de 2020, um total de 70 pacientes foram incluídos no estudo. Destes, 64 foram alocados aleatoriamente para receber dieta com imunonutriente ou dieta controle padrão (Figura 6). Após randomização e início de administração das dietas, foram perdidos de seguimento 10 e 11 pacientes, respectivamente dos grupos controle e experimento. Nenhum paciente retirou o consentimento ou apresentou evento adverso grave durante o período de acompanhamento do estudo.

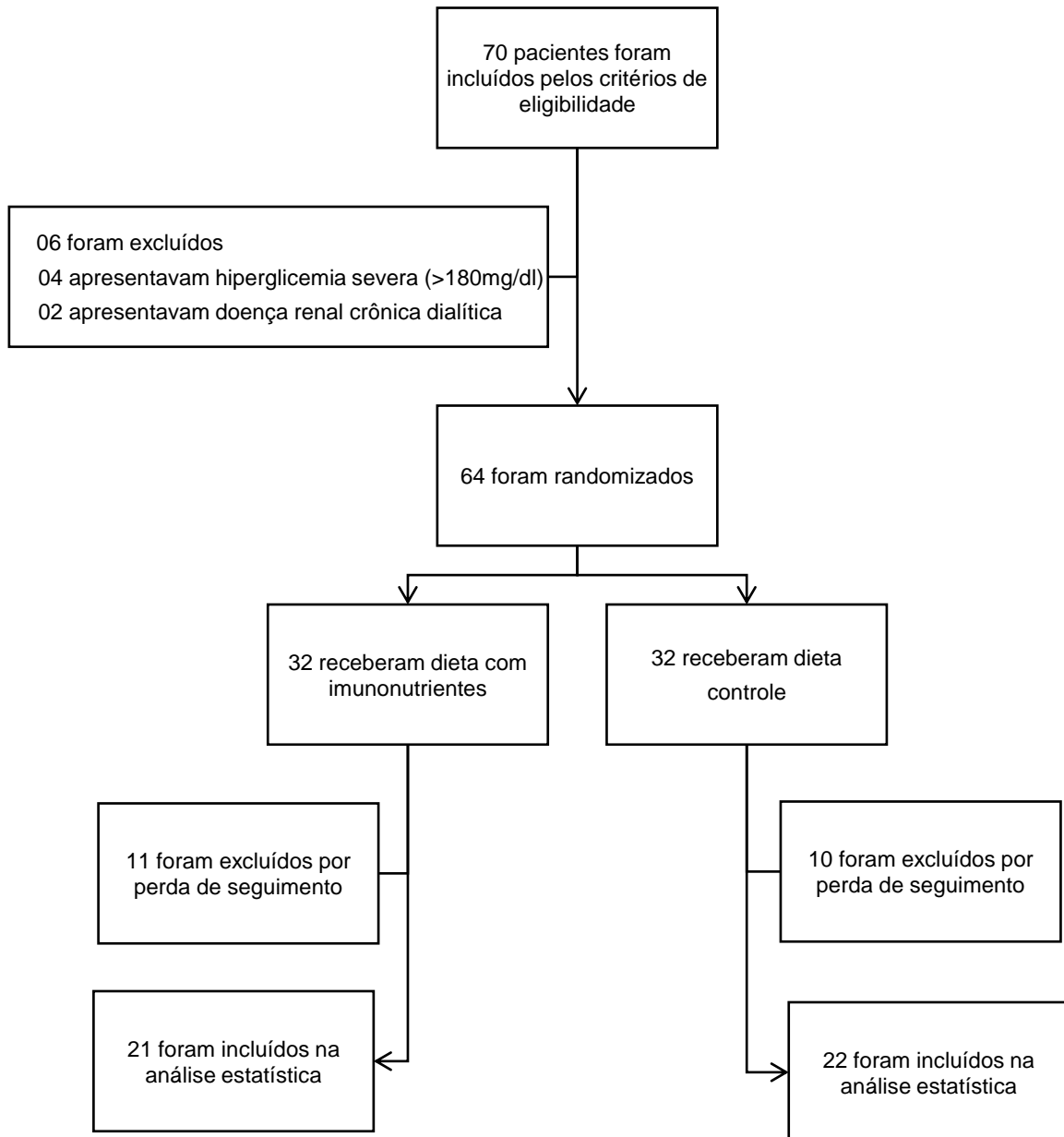


Figura 6. Recrutamento, randomização e seguimento.

As características dos pacientes foram bem distribuídas entre os grupos (Tabela 1). A média de idade foi de 41 anos e 39,5% dos pacientes eram mulheres. A maioria dos participantes se declararam como negros e pardos (79,1%). A média do Índice de Massa Corporal (peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) foi de 27,6 kg/m². Já o risco nutricional foi considerado baixo em quase metade dos sujeitos estudados (58,1%). Todos os pacientes incluídos na análise estatística receberam dieta por 07 dias conforme estabelecido no protocolo de pesquisa.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes com diagnóstico molecular de COVID-19, Salvador, Brasil, 2020.

Variáveis	Grupo Experimento (n = 21)	Grupo Controle (n = 22)	p-valor
Sexo			
Feminino	7 (41,2)	10 (58,8)	0,416
Masculino	14 (53,8)	12 (46,2)	
Idade (anos)	41,1 (\pm 2,8)	41,9 (\pm 2,6)	0,420
Raça/Cor			
Branca	5 (55,6)	4 (44,4)	0,712
Parda	12 (52,2)	11 (47,8)	
Preta	4 (36,4)	7 (63,6)	
NRS 2002			
Baixo risco	13 (52,0)	12 (48,0)	0,625
Alto Risco	8 (44,4)	10 (55,6)	
Peso (kg)	80,2 (\pm 3,5)	78,2 (\pm 2,9)	0,331
Altura (cm)	171,3 (\pm 1,8)	167,8 (\pm 1,8)	0,088
IMC (kg/m²)	27,3 (\pm 1,2)	27,8 (\pm 1,0)	0,379

NRS 2002: *Nutritional Risk Screening 2002*; IMC: Índice de Massa Corporal

Os resultados do desfecho principal são mostrados na Figura 7. Os níveis séricos da PCR no D0 foram, em média, 28,6 (\pm 12,2) mg/dl e 34,0 (\pm 8,0) mg/dl nos grupos controle e experimento, respectivamente. Não houve diferença estatística entre estas dosagens nos grupos ($p=0,357$). No D8, as médias séricas da PCR foram 13,7 (\pm 3,1) mg/dl e 10,4 (\pm 2,4) mg/dl nos grupos controle e experimento, respectivamente. Também não houve diferença entre as médias dos grupos ($p=0,198$).

Já a contagem de linfócitos no D0 apresentou uma média de 2.555 (\pm 442,4) céls./mm³ e 1.696,5 (\pm 435,0) céls./mm³ para os grupos controle e experimento, respectivamente. No D8, as médias de linfócitos foram 2.272,2 (\pm 210,1) céls./mm³ e 2.064,0 (\pm 158,1) céls./mm³ para os grupos controle e experimento, respectivamente. Em ambas as dosagens, não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,087$ e $p=0,258$, respectivamente).

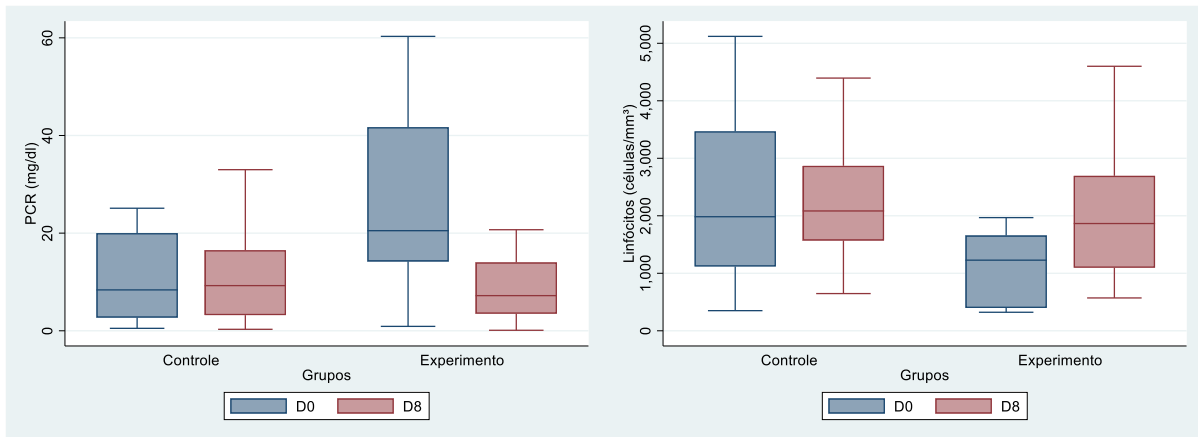


Figura 7. Dosagem dos níveis séricos de PCR e linfócitos no D0 e no D8 dos grupos controle e experimento.

A diferença da média entre os níveis séricos dosados entre o D0 e o D8 de cada grupos está exposto na Tabela 2. No grupo experimento, houve uma redução média da PCR de 23,6 mg/dl, enquanto no controle a diminuição foi de 14,8 mg/dl. Houve significância estatística entre as diferenças da redução ($p=0,002$). Por outro lado, houve um aumento médio de linfócitos no grupo experimento (+ 367,5 céls./mm³) e uma redução desta dosagem no grupo controle (-282,8 céls./mm³). Apesar disto, não houve significância estatística quando comparado as diferenças das médias entre os grupos.

Tabela 2. Desfecho principal (diferença entre as dosagens de PCR e linfócitos no período de acompanhamento dos participantes com diagnóstico molecular de COVID-19), Salvador, Brasil, 2020.

Variáveis	Grupo Experimento		Grupo Controle		p-valor
	D0	Δ	D0	Δ	
PCR	34,0 ($\pm 8,0$)	-23,6 ($\pm 7,5$)	28,6 ($\pm 12,2$)	-14,8 ($\pm 12,1$)	0,002
Linfócitos	1696,5 ($\pm 435,0$)	367,5 ($\pm 401,8$)	2555 ($\pm 442,4$)	-282,8 ($\pm 327,8$)	0,107

PCR: Proteína C Reativa; D0: Baseline; D8: 8º dia pós-uso dos suplementos; Δ : Diferença entre as dosagens do D8 e do D0.

A tabela 3 traz os resultados referentes a eficácia da dieta com imunonutrientes em reduzir os níveis séricos de PCR e de elevar a contagem de linfócitos em 30% ou mais comparado com a mesma possibilidade com o uso da dieta controle. A redução da PCR ocorreu em 80,9% daqueles que receberam dieta com

imunonutrientes, enquanto 18,1% dos que receberam dieta padrão apresentaram a mesma diminuição.

Pode-se evidenciar, assim, que o grupo que recebeu imunonutrição apresentou 4,45 (IC 95% 1,79-11,07) mais risco de reduzir a PCR no limite estabelecido que o grupo controle. Ou seja, o uso de suplemento hiperproteico enriquecido com arginina, ω -3 e nucleotídeos possibilitou um aumento de 345% na redução da PCR quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$).

Já para contagem de linfócitos, 11 (52,4%) participantes do grupo experimento elevaram as taxas linfocitárias enquanto 9 (40,9%) daqueles que receberam dieta controle apresentaram o mesmo desfecho. Com isso, o uso de imunonutrientes mostrou-se representar 1,28 (IC 95% 0,67-2,45) mais risco de elevar a quantidade destas células na corrente sanguínea quando comparado ao uso de suplemento padrão. Contudo, este resultado não apresentou significância estatística.

Tabela 3. Eficácia na redução da incidência dos desfechos primários entre os participantes com diagnóstico molecular de COVID-19, Salvador, Brasil, 2020.

	Evento		RR (IC 95%)	RRR	p-valor
	Experimento	Controle			
PCR (Redução \geq 30%)	17 (80,9)	4 (18,1)	4,45 (1,79-11,07)	345	<0,001
Linfócitos (Aumento \geq 30%)	11 (52,4)	9 (40,9)	1,28 (0,67-2,45)	28	0,327

RR: Risco relativo; RRR: Redução de Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança; PCR: Proteína C Reativa.

5.6 Discussão

De acordo com os conhecimentos dos autores do presente manuscrito, no que concerne a utilização de suplemento com imunonutrientes em pacientes portadores da COVID-19, este parece ser o primeiro ensaio clínico realizado por não haver outros descritos na literatura até o momento. Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo envolvendo pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19, o uso de suplemento oral com imunonutrientes (arginina, ω -3 e nucleotídeos) foi superior ao uso de suplemento oral hiperproteico na redução

da PCR. A suplementação dos imunonutrientes não demonstrou ocasionar eventos adversos graves na população estudada.

Os ácidos graxos ω -3 são bem consolidados na literatura como importantes nutrientes na prevenção e tratamento de diversas doenças, dentre elas a doença arterial coronariana, diabetes, hipertensão, artrite e outras doenças inflamatórias e auto-imunes¹⁶. Estudos previamente conduzidos em pacientes diabéticos^{17,18} e em estágio inicial de sepse¹⁹ evidenciaram que a utilização dessas gorduras de maneira suplementar era capaz de reduzir os níveis séricos de PCR, dentre outros marcadores inflamatórios. Estes dados corroboram com os achados deste estudo no que tange a possibilidade de redução da PCR através da suplementação de ω -3.

Ensaio clínico publicado recentemente realizado no Irã, 2020, avaliou 128 pacientes gravemente doentes infectados com COVID-19²⁰. Os participantes foram randomizados para receber fórmula fortificada com ácidos graxos ω -3 ou controle. Os autores evidenciaram que a suplementação de ômega-3 melhorou a função respiratória e renal nestes pacientes. Isto provavelmente deve-se a melhora dos níveis de citocinas inflamatórias induzida pelo uso deste imunonutriente.

Uma das hipóteses que poderia explicar como os ácidos graxos ω -3 podem interferir na inflamação ocasionada pelo SARS-CoV-2 é de que esta substância se ligaria à conformação tridimensional da proteína *spike*²¹, modificando-a. Esta proteína é usada pelo coronavírus para entrar nas células e infectá-las. Portanto, ao mudar a estrutura desta proteína, o ω -3 ajudaria a reduzir as complicações da COVID-19 por diminuir a carga viral.

Apesar de não demonstrar significância estatística, a suplementação com imunonutrientes promoveu aumento da contagem de linfócitos quando comparado ao grupo controle. A cascata pró-inflamatória ocasionada pela infecção pelo SARS-CoV-2 parece promover linfopenia e disfunção linfocitária o que pode aumentar o risco de contração de infeções secundárias, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos²².

Estudo realizado na França¹², 2020, analisou uma série de 26 pacientes diagnosticados com COVID-19 e internados na UTI. Os autores encontraram que estes pacientes apresentavam um aumento da atividade das células supressoras derivadas da linhagem mieloide (MDSC). Esta expansão das MDSC foi relacionada com o aparecimento de linfopenia e com a atividade de arginase exacerbada. Posto isso, o trabalho levanta a hipótese de que a função linfocitária poderia ser restaurada através da suplementação de arginina. Isto parece corroborar com os achados

encontrados neste estudo, visto que os pacientes suplementados com este nutriente apresentaram melhora na média da contagem linfocitária. Possivelmente, devido ao número de pacientes analisados, este resultado não foi estatisticamente significativo. Trabalhos que estudem uma população maior talvez consigam encontrar significância.

Alguns estudos têm demonstrado como a interação da arginina com o vírus poderia mudar a infectividade do SARS-CoV-2. Estudo conduzido em 2020²³ evidenciou que uma substituição de isoleucina por arginina na posição 407 na proteína *spike* poderia ser crucial para desestabilizar a interação viral com a Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2) humana (receptor funcional do SARS-CoV-2 para entrada nas células)²⁴, dificultando a entrada viral nas células. Outro grupo de pesquisadores analisou que essa mesma substituição poderia, na verdade, estabilizar a estrutura da proteína *spike*²⁵. Contudo, os autores não conseguiram determinar se essa característica seria, de fato, favorável à interação desta molécula com a ECA2.

Após ter observado os possíveis efeitos da suplementação de imunonutrientes nos níveis de PCR neste estudo, perspectivas para futuros trabalhos surgiram. Novas pesquisas que analisem o impacto da imunonutrição na produção de marcadores imunológicos de inflamação, como por exemplo as interleucinas e o TNF- α , poderiam ser conduzidas para ratificar os achados aqui expostos. Novas evidências na modulação da cascata inflamatória ajudariam a minimizar os impactos da COVID-19 na saúde das pessoas ao redor do mundo. Como consequência, mitigar-se-iam vários problemas econômicos e sociais globalmente.

Este estudo apresentou algumas limitações. A perda de seguimento de 34,4% e 31,2% dos participantes do grupo experimento e controle, respectivamente, pode ter alterado o resultado do estudo. Contudo, essa descontinuidade de acompanhamento foi proporcionalmente semelhante entre os grupos. Outra limitação foi a impossibilidade de retirar todas as medicações utilizadas pelos pacientes durante a intervenção. O impacto disto foi amenizado com a manutenção do mesmo protocolo de tratamento medicamentoso instituído para todos os participantes do estudo. Ainda se ressalta que este estudo foi realizado em um único hospital, o que pode comprometer a generalização das observações realizadas para outros perfis de pacientes.

Este parece ser o primeiro ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado que demonstrou eficácia da suplementação com imunonutrientes em paciente com COVID-19 em reduzir níveis séricos de PCR e aumentar a contagem de

linfócitos. Isto demonstra a potencialidade de uso destas dietas como terapia adjuvante nestes doentes.

5.7 Conclusão

Concluimos que o uso de suplemento oral enriquecido com imunonutrientes parece ser capaz de reduzir os níveis séricos de PCR, sem ocorrência de eventos adversos que comprometam sua utilização. Novos estudos são necessários para ampliar as evidências encontradas neste trabalho.

5.8 Referências

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497–506.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* 2020;109:102433.
3. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *The Lancet Rheumatology* 2020;0(0).
4. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clinical Nutrition* 2011;30(5):578–84.
5. Calder PC. Immunonutrition. *British Medical Journal* 2003;327(7407):117–8.
6. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. 2020;
7. Martindale R, McClave Md -Professor SA. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care.
8. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *Journal of Translational Medicine* 2020;18(1):415.
9. Rogero MM, Leão M de C, Santana TM, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine* 2020;156:190–9.

10. Messina G, Polito R, Monda V, et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(9):3104.
11. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;3(1):74–92.
12. Reizine F, Lesouhaitier M, Gregoire M, et al. SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine Shortage. *Journal of Clinical Immunology* [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 21];41(3):515–25. Available from: [/pmc/articles/PMC7775842/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37775842/)
13. Research Randomizer [Internet]. [cited 2021 Jun 22]; Available from: <https://www.randomizer.org/>
14. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics* 1977;159–74.
15. Kondrup J, Ramussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003;22(3):321–36.
16. Rogero MM, Leão M de C, Santana TM, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet] 2020 [cited 2021 Jun 26];156:190–9. Available from: [/pmc/articles/PMC7350587/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3350587/)
17. Malekshahi Moghadam A, Saedisomeolia A, Djalali M, Djazayeri A, Pooya S, Sojoudi F. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients. *Singapore medical journal* 2012;53(9):615–9.
18. Souza DR de, Pieri BL da S, Comim VH, et al. Fish oil reduces subclinical inflammation, insulin resistance, and atherogenic factors in overweight/obese type 2 diabetes mellitus patients: A pre-post pilot study. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet] 2020 [cited 2021 Jun 26];34(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014347/>
19. Hosny M, Nahas R, Ali S, Elshafei SA, Khaled H. Impact of oral omega-3 fatty acids supplementation in early sepsis on clinical outcome and immunomodulation. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 2013;1(3):119–26.

20. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, 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. *Journal of Translational Medicine* [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 26];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8006115/](#)
21. Vivar-Sierra A, Araiza-Macías MJ, Hernández-Contreras JP, et al. In silico study of polyunsaturated fatty acids as potential sars-cov-2 spike protein closed conformation stabilizers: Epidemiological and computational approaches. *Molecules* [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 26];26(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7866518/](#)
22. Delshad M, Tavakolinia N, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar A, Bagheri N, Bashash D. The contributory role of lymphocyte subsets, pathophysiology of lymphopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity in COVID-19 [Internet]. *International Immunopharmacology*. 2021 [cited 2021 Jun 26];95:107586. Available from: [/pmc/articles/PMC7969831/](#)
23. Saha P, Banerjee AK, Tripathi PP, Srivastava AK, Ray U. A virus that has gone viral: Amino acid mutation in S protein of Indian isolate of Coronavirus COVID-19 might impact receptor binding, and thus, infectivity. *Bioscience Reports* [Internet] 2020 [cited 2021 Jun 26];40(5):20201312. Available from: [/pmc/articles/PMC7225408/](#)
24. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270–3.
25. Khan MI, Khan ZA, Baig MH, et al. Comparative genome analysis of novel coronavirus (SARS-CoV-2) from different geographical locations and the effect of mutations on major target proteins: An in silico insight. *PLoS ONE* [Internet] 2020 [cited 2021 Jun 26];15(9 September). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881907/>

5.9 Informações Adicionais

Conflito de interesses: Os autores não declaram qualquer conflito de interesses.

Financiamento: Os próprios autores financiaram o estudo.

6 PRODUTO TÉCNICO

6.1 O produto técnico

Foi construído um livro digital (*e-book*) interativo contendo um protocolo clínico para instituição de Terapia Nutricional em pacientes acometidos pela COVID-19 (Apêndice C). Este manual foi publicado pela Editora Sanus, em meio eletrônico e está disponível gratuitamente.

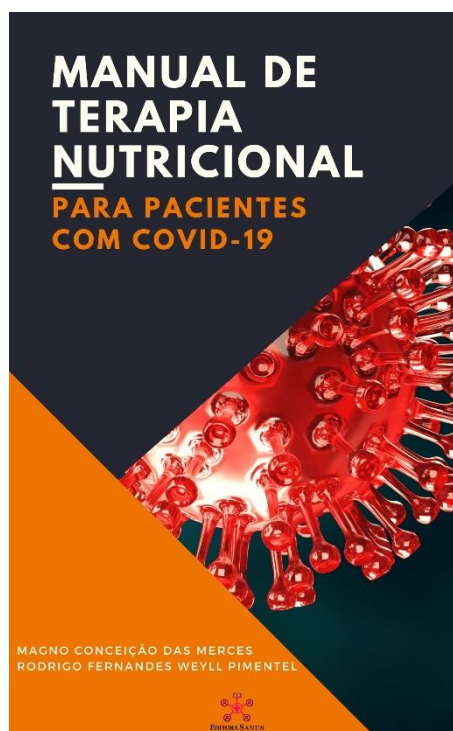


Figura 8. Capa do *e-book* interativo “Manual de Terapia Nutricional para Pacientes com COVID-19”

6.2 Público-alvo do produto técnico

O *e-book* interativo foi direcionado a instituições de saúde e seus profissionais que prestam assistência a doentes acometidos pela COVID-19. Este produto será apresentado a Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB). Será organizada a montagem e implementação de uma diretriz na área da Terapia Nutricional, especialmente direcionada aos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 nos hospitais vinculados a rede do Sistema Único de Saúde (SUS) da Bahia.

6.3 Desenho do e-book interativo

O *e-book* interativo tem como objetivo auxiliar profissionais e gestores na tomada de decisão sobre questões clínicas relacionadas ao suporte nutricional, especificamente direcionadas ao uso de suplementos orais com imunonutrientes na prática clínica. Ele foi construído baseado na análise da eficácia, segurança, custo-efetividade, aplicabilidade e outros aspectos relevantes, com o intuito de otimizar a eficiência da assistência e a qualidade do cuidado.

Este produto técnico, portanto, obedeceu a algumas premissas norteadoras no seu desenho de construção, a saber:

- a) considerar que existem atualmente incertezas sobre as melhores práticas relacionadas a Terapia Nutricional nos pacientes com COVID-19 e que, a partir desta pesquisa, podemos elucidar essas questões;
- b) verificar o potencial para melhorar os desfechos de saúde da população infectada pelo SARS-CoV-2, permitindo melhor uso dos recursos disponíveis;
- c) assegurar o potencial para reduzir as desigualdades na assistência da saúde entre as populações, uniformizando o melhor cuidado para todos e;
- d) contribuir para uma real mudança nas condutas adotadas.

6.4 QR Code para acesso ao e-book interativo

O *e-book* interativo está hospedado em ambiente virtual na página oficial da Editora Sanus e pode ser acessado através do *QR Code* abaixo.



Figura 9. QR Code para acesso ao e-book interativo

7 CONCLUSÃO

Este estudo preenche uma lacuna importante na literatura. Diante do aparecimento recente e inesperado da COVID-19, ainda existem poucos estudos divulgados nas bases de dados científicas que analisem os efeitos da imunonutrição como opção terapêutica adjuvante. Não há, até o presente momento, estudo semelhante que tenha oferecido suplementação de ácidos graxos ω -3, arginina e nucleotídeos e que analise a redução da cascata inflamatória nos pacientes portadores da infecção pelo SARS-CoV-2. Sabendo da potencialidade de disseminação e da letalidade da COVID-19, descobrir mecanismos que possam interferir no curso da doença parece ser um caminho interessante e necessário.

Assim, concluímos que o uso de suplemento oral enriquecido com imunonutrientes parece ser capaz de reduzir os níveis séricos de PCR, sem ocorrência de eventos adversos que comprometam sua utilização. Novos estudos são necessários para ampliar as evidências encontradas neste trabalho.

A confecção do produto técnico (Apêndice C) representou um desafio, pois tratou-se de um material original e sem equivalência na literatura. Por causa da carência de dados científicos sobre o tema, o *e-book* digital foi pensado com o intuito de sanar uma lacuna para a instituição da terapia nutricional dos pacientes com COVID-19.

A vivência no campo de coleta também foi outro ponto relevante na construção desta dissertação. O contato com as singularidades do atendimento dos pacientes portadores de infecção pelo SARS-CoV-2 trouxe aprendizados que sobressaltam os científicos. O lidar com os medos e angústias dos participantes da pesquisa que estavam, naquele momento, vivenciando uma patologia ainda não totalmente conhecida foi uma situação extremamente desafiadora. Expor-nos ao contato tão próximo do vírus durante a realização do protocolo da pesquisa, mesmo com uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), gerou aprendizado técnico e fortalecimento emocional. Estes sentimentos geraram outros frutos científicos, como uma nova linha de trabalho que resolveu investigar a saúde mental e física do trabalhador de saúde no Brasil. Isto, por sua vez, está gerando novos artigos sobre o tema, ampliando o conhecimento sobre a patologia e seus impactos.

Por fim, apesar das limitações desse trabalho, especialmente no que tange ao número de participantes e às restrições financeiras para ampliar análises

bioquímicas das amostras e o recrutamento de mais pacientes, acreditamos que construímos um material de relevância para a sociedade e para o meio científico. Por seu caráter vanguardista, os dados aqui dissertados fornecerão lastro para a produção de novas hipóteses e novas pesquisas na área da Terapia Nutricional como terapia coadjuvante para a prevenção e recuperação de pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, N. R.; KING, L. S.; D'ALESSIO, F. R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 306, n. 8, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00341.2013>
- AHN, D. G. *et al.* Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Microbiology and Biotechnology**, Seoul, v. 30, n. 3, p. 313–324, 2020. Available at: <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
- BANSAL, V.; OCHOA, J. B. Arginine availability, arginase, and the immune response. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, London, v. 6, n. 2, p. 223–228, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1097/00075197-200303000-00012>
- BARAZZONI, R. *et al.* ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. [s. l.], 2020a. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
- BARAZZONI, R. *et al.* ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 1631–1638, 2020b. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>. Acesso at: 26 Jun. 2021.
- BEALE, R. J.; BRYG, D. J.; BIHARI, D. J. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. **Critical Care Medicine**, New York, v. 27, n. 12, p. 2799–2805, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1097/00003246-199912000-00032>
- BISTRAN, B. R.; MCCOWEN, K. C. Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: Key controversies. **Critical Care Medicine**, New York, v. 34, n. 5, p. 1525–1531, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000216704.54446.FD>
- BOISSELIER, P. *et al.* A double-blind phase III trial of immunomodulating nutritional formula during adjuvant chemoradiotherapy in head and neck cancer patients: IMPATOX. **American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 112, n. 6, p. 1523–1531, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa227>. Acesso at: 29 Jun. 2021.
- BRAGA, M.; GIANOTTI, L. Preoperative Immunonutrition: Cost-Benefit Analysis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Baltimore, v. 29, n. 1_suppl, p. S57–S61, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1177/01486071050290s1s57>
- CACCIALANZA, R. *et al.* Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and

feasibility of a shared pragmatic protocol. **Nutrition**, Burbank, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>

CALDER, P. C. Immunonutrition. **British Medical Journal**, London, v. 327, n. 7407, p. 117–118, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7407.117>

CALDER, P. C. Nutrition, immunity and COVID-19. **BMJ Nutrition, Prevention & Health**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 74–92, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000085>

CALDER, P. C. *et al.* Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 4, p. 1181, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12041181>

CHENG, V. C. C. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 20, n. 4, p. 660–694, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>

CHIARLA, C.; GIOVANNINI, I.; SIEGEL, J. H. Plasma arginine correlations in trauma and sepsis. **Amino Acids**, Wien, v. 30, n. 1, p. 81–86, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0211-z>

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Norma Operacional Nº 001/2013**. [S. l.: s. n.], 2003.

CORONAVÍRUS BRASIL. [S. l.], [s. d.]. Available at: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

DE GROOT, R. J. *et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. **Journal of Virology**, Washington, v. 87, n. 14, p. 7790–7792, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1128/jvi.01244-13>

DE LUIS, D. A. *et al.* Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 56, n. 11, p. 1126–1129, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601458>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

DI RENZO, L. *et al.* COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 415, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02594-4>

DONOGHUE, M. *et al.* A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circulation research**, Dallas, v. 87, n. 5, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>

FUJITANI, K. *et al.* Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. **British**

Journal of Surgery, [s. l.], v. 99, n. 5, p. 621–629, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1002/bjs.8706>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

GARCÍA DE ACILU, M. *et al.* The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical Review. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2015, p. 653750, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/653750>

GLATZLE, J. *et al.* Enteral immunonutrition during sepsis prevents pulmonary dysfunction in a rat model. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, St. Louis, v. 11, n. 6, p. 719–724, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0144-9>

GRAU-CARMONA, T. *et al.* Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 30, n. 5, p. 578–584, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.03.004>

GUO, Y. R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. **Military Medical Research**, London, v. 7, n. 1, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

HEYLAND, D. K. *et al.* Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 286, n. 8, p. 944–953, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.286.8.944>

HEYS, S. D. *et al.* Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 229, n. 4, p. 467–477, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000658-199904000-00004>

HOEHL, S. *et al.* Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 13, p. 1278–1280, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001899>

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, London, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUPPERT, L. A.; MATTHAY, M. A.; WARE, L. B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 40, n. 1, p. 31–39, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996>

IDDIR, M. *et al.* Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19

Crisis. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 6, p. 1562, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12061562>

JIANG, Z. M. *et al.* Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. **British Journal of Surgery**, [s. l.], v. 97, n. 6, p. 804–809, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1002/bjs.6999>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

JIN, Y. *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. **Viruses**, Basel, v. 12, n. 4, p. 372, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/v12040372>

KONDRUP, J. *et al.* ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 415–421, 2003. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00098-0). Acesso at: 26 Jun. 2021.

KONDRUP, Jens *et al.* **Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials**. [S. l.]: Churchill Livingstone, 2003. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(02\)00214-5](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(02)00214-5)

KSIAZEK, T. G. *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n. 20, p. 1953–1966, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>

LAN, L. *et al.* Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 15, p. 1502–1503, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **biometrics**, [s. l.], p. 159–174, 1977.

LI, Q. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

LI, R. *et al.* Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], v. 127, p. 104363, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104363>

LI, T. *et al.* Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, p. 1, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0642-3>

LIU, F. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 127, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>

LIU, G. *et al.* Clinical significance of nutritional risk screening for older adult patients with COVID-19. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0659-7>

MANZANARES CAMPILLO, M. del C. *et al.* A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs. **Cirugia y Cirujanos (English Edition)**, [s. l.], v. 85, n. 5, p. 393–400, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.029>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

MARTINDALE, R.; MCCLAVE MD -PROFESSOR, S. A. **Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care**. [S. l.: s. n.], [s. d.].

MCCARTER, M. D. *et al.* Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 206–211, 1998. Available at: <https://doi.org/10.1177/0148607198022004206>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

MESSINA, G. *et al.* Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 21, n. 9, p. 3104, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>

MEYER, N. J.; CHRISTIE, J. D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 34, n. 4, p. 459–474, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351121>

MIZOCK, B. A. Immunonutrition and critical illness: An update. **Nutrition**, Burbank, v. 26, n. 7–8, p. 701–707, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.11.010>

MIZOCK, B. A.; DEMICHELE, S. J. The acute respiratory distress syndrome: Role of nutritional modulation of inflammation through dietary lipids. **Nutrition in Clinical Practice**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 563–574, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1177/0115426504019006563>

MOYA, P. *et al.* Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection. **Surgical Endoscopy**, [s. l.], v. 30, n. 11, p. 4946–4953, 2016a. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4836-7>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

MOYA, P. *et al.* Perioperative standard oral nutrition supplements versus immunonutrition in patients undergoing colorectal resection in an Enhanced Recovery (ERAS) protocol. **Medicine (United States)**, [s. l.], v. 95, n. 21, 2016b. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003704>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

- NASSAR, M. S. *et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. **European review for medical and pharmacological sciences**, Roma, v. 22, n. 15, p. 4956–4961, 2018. Available at: https://doi.org/10.26355/eurev_201808_15635
- OCHOA, J. B.; MAKARENKOVA, V.; BANSAL, V. A rational use of immune enhancing diets: When should we use dietary arginine supplementation? **Nutrition in Clinical Practice**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 216–225, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1177/0115426504019003216>
- PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 111, n. 12, p. 1805–1812, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1172/jci18921>
- PIMENTEL, R. F. W.; FERNANDES, S. L. Effects of Parenteral Glutamine in Critically Ill Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutricion hospitalaria**, [s. l.], 2020. Available at: <https://doi.org/10.20960/NH.02949>
- POPOVIC, P. J.; ZEH III, H. J.; OCHOA, J. B. Arginine and Immunity. **The Journal of Nutrition**, Oxford, v. 137, n. 6, p. 1681S-1686S, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1681S>
- REIZINE, F. *et al.* SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine Shortage. **Journal of Clinical Immunology**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 515–525, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00920-5>. Acesso at: 21 Jun. 2021.
- RESEARCH RANDOMIZER. [S. l.], [s. d.]. Available at: <https://www.randomizer.org/>. Acesso at: 22 Jun. 2021.
- RICHARD, V. *et al.* Effect of perioperative glutamine administration on C-reactive protein and liver function tests in patients undergoing hepatic resection. **Polski Przegląd Chirurgiczny/ Polish Journal of Surgery**, [s. l.], v. 86, n. 1, p. 11–16, 2014. Available at: <https://doi.org/10.2478/pjs-2014-0003>. Acesso at: 29 Jun. 2021.
- ROGERO, M. M. *et al.* Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 156, p. 190–199, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005>
- ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, London, v. 109, p. 102433, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- SERHAN, C. N. *et al.* Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. **Lipids**,

Champaign, v. 39, n. 11, p. 1125–1132, 2004. Available at:
<https://doi.org/10.1007/s11745-004-1339-7>

SINGER, P. Preserving the quality of life: Nutrition in the icu. **Critical Care**, London, v. 23, n. Suppl 1, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2415-8>

SINGER, P.; SHAPIRO, H. Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, London, v. 12, n. 2, p. 123–128, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328322e70f>

SINGH, R.; GOPALAN, S.; SIBAL, A. Immunonutrition. **Indian Journal of Pediatrics**, Calcutta, v. 69, n. 5, p. 417–419, 2002. Available at:
<https://doi.org/10.1007/BF02722634>

SOHRABI, C. *et al.* World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International Journal of Surgery**, London, v. 76, p. 71–76, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>

TAN, C. *et al.* C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. **Journal of Medical Virology**, New York, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>

THOMPSON, B. T.; CHAMBERS, R. C.; LIU, K. D. Acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 377, n. 6, p. 562–572, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>

VEGLIA, F.; PEREGO, M.; GABRILOVICH, D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age review-article. **Nature Immunology**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 108–119, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41590-017-0022-x>

WARE, L. B. *et al.* Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. **Critical Care**, London, v. 17, n. 1, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc11934>

WHO. **Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected: Interim Guidance**. Geneva: [s. n.], 2020.

WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD | WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD WITH VACCINATION DATA. [S. l.], [s. d.]. Available at: <https://covid19.who.int/>. Acesso at: 29 Jun. 2021.

YANG, M.; CHEN, X.; XU, Y. A retrospective study of the C-Reactive protein to lymphocyte ratio and disease severity in 108 patients with early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China. **Medical Science Monitor**, [s. l.], v. 26, p. e926393-1, 2020. Available at:
<https://doi.org/10.12659/MSM.926393>

ZAPATERA, B. *et al.* Inmunonutrición: Metodología y aplicaciones. **Nutricion Hospitalaria**, Madrid, v. 31, p. 145–154, 2015. Available at: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8762>

ZHONG, J. *et al.* The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? **The Lancet Rheumatology**, London, v. 0, n. 0, 2020. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X)

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, London, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>. Acceso at: 11 May 2020.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) na pesquisa: **“EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL COM IMUNONUTRIENTES NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM COVID-19”**, desenvolvida por Dr. Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel, do Mestrado Profissional de Saúde Coletiva da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), orientado pelo Prof. Dr. Magno Mercês.

O estudo tem como objetivo comparar os efeitos da ingestão de suplementos com imunonutrientes (ácidos graxos ômega 3, nucleotídeos e arginina) em pacientes acometidos pela infecção do Covid-19 na redução de substâncias que causam inflamação e conseqüente redução no aparecimento de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, uma complicação grave que pode acontecer com estes pacientes.

Participação do estudo – A sua participação será ingerir 200ml de um suplemento enriquecido com imunonutrientes (ácidos graxos ômega 3, nucleotídeos e arginina) ou um suplemento sem estes imunonutrientes durante 07 dias e permitir a coleta de amostra de sangue no início da pesquisa e após o período do uso do suplemento.

Riscos e Benefícios – Podem ocorrer complicações como reações alérgicas a algum componente do suplemento, elevação dos níveis de glicose e das gorduras (triglicéride e colesterol) no sangue, vômitos ou diarreia. Pode ocorrer também hematoma ou dor no local da punção da veia para coleta de sangue. Em caso de ocorrência de qualquer complicação, tratamento adequado será estabelecido imediatamente, para melhorar os efeitos.

Os resultados gerados pelo estudo poderão revelar uma forma de prevenir as complicações graves da Covid-19, fornecendo informações para confecção de protocolos que encurtem tempo de permanência no hospital. Isto representará diminuição do prejuízo da qualidade de vida e da funcionalidade, contribuindo para minimizar os impactos que a Covid-19 (e outras infecções similares) terão ao redor do mundo.

Sigilo e Privacidade – A sua privacidade será respeitada, ou seja, qualquer elemento que possa, de alguma forma, identificá-lo será mantido em sigilo pelos pesquisadores. Os dados serão analisados e tratados de forma agregada. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição individualizada dos dados da pesquisa.

Autonomia – Você poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, sem que a recusa ou desistência lhe acarrete qualquer prejuízo. É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, bem como garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Você também poderá entrar em contato com os pesquisadores, em qualquer etapa da pesquisa, por e-mail ou telefone, a partir dos contatos dos pesquisadores que constam neste documento.

Devolutiva dos resultados – Os resultados da pesquisa serão enviados aos participantes através de e-mail, caso sinalizem que desejam recebê-los.

Ressarcimento e indenização – Sua participação é voluntária, o que significa que você não poderá ser pago, de nenhuma maneira, por participar desta pesquisa. Da mesma forma, a participação na pesquisa não implica em gastos a você. Caso você tenha qualquer despesa imprevista decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento, mediante comprovação, via transferência bancária. Igualmente, se ocorrer algum dano decorrente da sua participação na pesquisa, você será indenizado, conforme determina a lei.

Contato do Investigador Principal:

Dr. Rodrigo Weyll Pimentel

Tel.: (71) 98187-7218

E-mail: rodrigo.pimentel@ebserh.gov.br

Comitê de Ética – O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas trabalhando para garantir que seus direitos como participante sejam respeitados, pautando-se nas Resoluções 466/12 e 510/16 no CNS. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo

executada de forma ética. Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo entrar em contato com:

COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA - UNEB

Endereço: Avenida Engenheiro Oscar Pontes s/n, antigo prédio da Petrobras 2º andar, Sala 23, Água de Meninos, Salvador- BA. CEP: 40460-120.

Telefone: (71) 3312-3420, 3312-5057, 3312-3393 ramal 250

E-mail: cepuneb@uneb.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP

Telefone: (61) 3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

Após ser esclarecido sobre a pesquisa, conforme informações contidas neste TCLE, cuja via é recomendada ser guardada pelo participante, concordo em participar voluntariamente da mesma.

Eu, _____, portador do documento de identidade _____, abaixo assinado, aceito participar da pesquisa intitulada **“EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL COM IMUNONUTRIENTES NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM COVID-19”** por minha livre e espontânea vontade, ciente que posso desistir e abandonar o processo a qualquer momento sem nenhum tipo de perda ou ofensa à minha pessoa.

Declaro que li, compreendi e esclareci minhas dúvidas sobre o estudo supracitado e sobre esse termo, o qual assino em duas vias, ficando uma retida com o pesquisador responsável (ou outra pessoa por ele delegada) e a outra comigo (participante da pesquisa).

Enfim, tendo sido orientado(a) quanto ao teor de tudo aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar.

Salvador, ___/___/20___.

Participante ou Responsável

Pesquisadores responsáveis:

Rodrigo Weyll Pimentel

Prof. Dr. Magno Conceição das Mercês

APÊNDICE B – Artigos Publicados

PIMENTEL, Rodrigo Fernandes Weyll et al. The role of oral supplementation with immunonutrients in the inflammatory response in patients with COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e126997115, 2020.

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

O papel da suplementação oral com imunonutrientes na resposta inflamatória nos pacientes com COVID-19

The role of oral supplementation with immunonutrients in the inflammatory response in patients with COVID-19

El papel de la suplementación oral con inmunonutrientes en la respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19

Recebido: 29/07/2020 | Revisado: 04/08/2020 | Aceito: 06/08/2020 | Publicado: 14/08/2020

Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0101-0190>

Federal University of Bahia, Brazil

E-mail: rodrigo.pimentel@ebserh.gov.br

Magno Conceição das Mercês

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3493-8606>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: mmerces@uneb.br

Dandara Almeida Reis da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-4080>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: daraareis@gmail.com

Márcio Costa de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4922-6786>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: mcsouzafisio@gmail.com

Monique Magnavita Borba da Fonseca Cerqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3557-922X>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: mmcerqueira@uneb.br

Pedro Carlos Muniz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1580-6264>

Federal University of Bahia, Brazil

E-mail: pedro.figueiredo@ebserh.gov.br

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

Amália Ivine Costa Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6030-2540>

Federal University of Bahia, Brazil

E-mail: amalia0807@gmail.com

Douglas de Souza e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4476-7767>

Federal University of Bahia, Brazil

E-mail: douglasss-gbi@hotmail.com

Sandra Lúcia Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5119-8908>

Brazilian Nutrology Association, Brazil

E-mail: sandranut@yahoo.com.br

Isolda Padro de Negreiros Nogueira Maduro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6822-2932>

Brazilian Nutrology Association, Brazil

E-mail: isoldaprado@yahoo.com.br

Eline de Almeida Soriano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2080-9344>

Brazilian Nutrology Association, Brazil

E-mail: dra.eline@abran.org.br

Anderson Reis de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8534-1960>

Federal University of Bahia, Brazil

E-mail: anderson.sousa@ufba.br

Resumo

Introdução: O coronavírus relacionado ao SARS-CoV-2 se espalhou por quase todos os países, causando a COVID-19. A gravidade da COVID-19 é baseada na inflamação causada pela tempestade de citocinas. Marcadores inflamatórios sugerem uma explicação molecular para a ocorrência de doenças graves e representam um possível tratamento. Objetivo: Esta revisão tem como objetivo analisar a plausibilidade do uso da suplementação oral com imunonutrientes. Discussão: A imunonutrição estuda as interações entre nutrição, sistema imunológico, infecção e inflamação dos tecidos. Arginina é um aminoácido fundamental em processos de estresse metabólico. Sua deficiência implica na capacidade de resposta imune.

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

Os ácidos graxos ω -3 demonstraram melhorar a complacência pulmonar, oxigenação, tempo de ventilação mecânica e de unidade de terapia intensiva em pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda. Essencial para imunidade mediada por células e função de linfócitos T, os nucleotídeos dietéticos têm demonstrado melhorar a citotoxicidade das células natural killer. Considerando que a relação inversamente proporcional entre a presença de IL-6 e TNF- α e a função das células T é bem estabelecida em pacientes com COVID-19, isso reforça a ideia de que o controle de liberação desses biomarcadores pode ser uma forma de tratar essa doença. Conclusão: Nesse cenário, esta revisão levanta a possibilidade de uso da imunonutrição para melhorar a resposta imune dos indivíduos afetados pela COVID-19.

Palavras-chave: Nutriente; Sistema imunológico; Citocinas; Infecção; Coronavírus.

Abstract

Introduction: The SARS-CoV-2 related coronavirus has spread to almost every country, causing the COVID-19. The severity of COVID-19 is based on the inflammation caused by the cytokine storm. Inflammatory markers suggest a molecular explanation for the occurrence of severe disease and represent a possible treatment. Objective: This review aims to analyse the plausibility of using oral supplementation with immunonutrients. Discussion: Immunonutrition studies the interactions between nutrition, the immune system, infection, and inflammation of tissues. Arginine is a fundamental amino acid in processes of metabolic stress. Its deficiency implies in the capacity of immune response. ω -3 fatty acids demonstrated improved lung compliance, oxygenation, mechanical ventilation time and intensive care unit stay in patients with acute respiratory distress syndrome. Essential for cell-mediated immunity and T lymphocyte function, dietary nucleotides have been shown to improve the cytotoxicity of natural killer cells. Considering that the inversely proportional relationship between presence of IL-6 and TNF- α and the function of T cells is well established in patients with COVID-19, this reinforces the idea that the release control of these biomarkers can be a way to treat this disease. Conclusion: In this scenario, this review raises the possibility of using immunonutrition to improve immune response of individuals affected by COVID-19.

Keywords: Nutrient; Immune system; Cytokines; Infection; Coronavirus.

Resumen

Introducción: El coronavirus relacionado con Sars-CoV-2 se ha extendido a casi todos los países, causando COVID-19. La gravedad de COVID-19 se basa en la inflamación causada por la tormenta de citoquinas. Los marcadores inflamatorios sugieren una explicación

molecular para la aparición de enfermedades graves y representan un posible tratamiento. Objetivo: Esta revisión tiene como objetivo analizar la verosimilitud del uso de suplementos orales con inmunonutrientes. Discussion: La inmunonutrición estudia las interacciones entre nutrición, sistema inmunológico, infección e inflamación tisular. La arginina es un aminoácido fundamental en los procesos de estrés metabólico. Su deficiencia implica capacidad de respuesta inmune. Se ha demostrado que los ácidos grasos de la serie 3 mejoran el cumplimiento pulmonar, la oxigenación, el tiempo de ventilación mecánica y la unidad de cuidados intensivos en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Esencial para la inmunidad mediada por células y la función de linfocitos T, se ha demostrado que los nucleótidos dietéticos mejoran la citotoxicidad de las células asesinas naturales. Teniendo en cuenta que la relación inversamente proporcional entre la presencia de LA-6 y la función de células TnF y T-cell está bien establecida en pacientes con COVID-19, esto refuerza la idea de que el control de la liberación de estos biomarcadores puede ser una manera de tratar esta enfermedad. Conclusion: En este escenario, esta revisión plantea la posibilidad de utilizar la inmunonutrición para mejorar la respuesta inmune de las personas afectadas por COVID-19.

Palabras clave: Nutriente; Sistema inmunológico; Citoquinas; Infección; Coronavirus.

1. Introduction

Recently, an outbreak of viral pneumonia affected several patients in the city of Wuhan, China (Rothan & Byrareddy, 2020). A new coronavirus was isolated from the respiratory tract of these individuals, the coronavirus related to severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) (Huang et al., 2020). Since then, the new virus has spread to almost every country in the world, causing Coronavirus Disease 2019 or COVID-19.

Patients who contracted COVID-19 have a change in leukocyte count, respiratory disorders and an increase in cytokines and inflammatory substances in plasma (Rothan & Byrareddy, 2020). Among the elevated pro-inflammatory substances in the bloodstream, Th1 (IL1- β), IL1RA, IL7, IL8, IL9, Th2 (IL10), basic FGF2, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α and VEGFA can be mentioned. The patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) presented higher serum levels of these inflammatory markers, demonstrating their direct relationship with severity (Huang et al., 2020; Zhong, Tang, Ye, & Dong, 2020).

Patients infected with SARS-CoV-2 who evolve with pneumonia may develop Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Given the understanding that ARDS, caused by

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

SARS-CoV-2, is the result of the inflammatory response, this can be modulated by using different nutritional substrates. It is also important to mention that the inflammatory response is, in turn, based on the oxidative damage of proteases and oxygen free radicals released by leukocytes and the excess of inflammatory mediators produced with their immunosuppressive effects (Grau-Carmona et al., 2011). This potential modulation of the immune system through intervention with specific nutrients is called immunonutrition. The most widely used substrates for this purpose are arginine, glutamine, branched-chain amino acids, omega-3 fatty acids and nucleotides (Calder, 2003).

Considering that ARDS caused by COVID-19 is the result of an inflammatory reaction, this review aims to analyse the biological plausibility of using oral supplementation with immunonutrients (omega-3 fatty acids, nucleotides and arginine) in patients affected by COVID-19 infection to reduce pro-inflammatory substances and, consequently, avoid ARDS in these patients.

2. Methodology

This study is a literature review research, summarizing multiple studies on the subject. To review the biological plausibility of using oral supplementation with immunonutrients in patients affected by COVID-19, an Internet literature search was conducted on the following health electronic databases: PubMed, Scielo and Google Scholar using the terms 'COVID-19', 'SARS-CoV-2', 'immunonutrition', 'immune system', 'cytokines', 'coronavirus' and 'inflammatory biomarkers', limited to the English, Portuguese and Spanish language, from December through May, 2020. This time frame was selected to reflect the detection of the new pandemic disease.

This is a qualitative study that involves collecting and analyzing non-numerical data to understand concepts, opinions, or experiences (Pereira et al., 2018) on the attempt to modulate the inflammatory response of COVID-19.

3. General Aspects Of SARS-COV-2 And COVID-19

3.1 Definition of SARS-CoV-2 and COVID-19

Coronaviruses are viruses of the *Coronaviridae* family, order *Nidovirales*, characterized for being enveloped and consisted of RNA as their genetic material. They often infect humans and other mammals (Huang et al., 2020). Most coronavirus infections are mild, but two recent epidemics caused by it around the world have drawn attention.

The first, caused by the coronavirus related to severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV), affected Asia more intensely, with a mortality rate of 10% (Cheng, Lau, Woo, & Kwok, 2007; Ksiazek et al., 2003). The second, triggered by the coronavirus related to Middle Eastern respiratory syndrome (MERS-CoV), spread through the Middle East region, as the very name of the virus explains, with a mortality rate of 37% (de Groot et al., 2013; Nassar, Bakhrebah, Meo, Alsuabeyl, & Zaher, 2018).

However, in December 2019, some patients were admitted to hospitals in the city of Wuhan, China. Their diagnosis was pneumonia of unknown aetiology (Rothan & Byrareddy, 2020). After laboratory analysis, a new coronavirus was isolated from the respiratory tract of carriers of the disease and initially named 2019-nCoV, now called coronavirus related to severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) (Huang et al., 2020). Since then, the new virus has spread to almost every country in the world. It caused the now called Coronavirus Disease 2019, or COVID-19.

3.2. Clinical And Epidemiological Diagnosis Of COVID-19

Initially, the diagnosis of COVID-19 was based on clinical and epidemiological criteria established by the World Health Organization (WHO). The clinical aspects to be considered were the following: dry cough, fever, diarrhoea, vomiting and myalgia. The epidemiological factors consisted in having travelled to Hubei province, working in the health area, presenting an unexpected clinical course of treatment with rapid deterioration of health status, having established close contact with the SARS-CoV-2 infected in the last 14 days (WHO, 2020).

Currently, COVID-19 has spread around the world, becoming a global emergency (Sohrabi et al., 2020). Therefore, the WHO now recommends that all patients suspected of having the disease should be tested by isolating the nucleic acid of SARS-CoV-2 through

molecular detection technique (RT-PCR)(Ahn et al., 2020). Given this fact, we believe that detection through molecular research of the virus is the main way to diagnose the disease.

3.3 Epidemiology of COVID-19

COVID-19 is transmitted through contact between people, and can even be passed by asymptomatic virus carriers or in the incubation period (Hoehl et al., 2020). One of the significant challenges in combating this disease is the evidence that never in human history there has been an infectious pathology which presented recovered patients with continuous positive viral detection (Jin et al., 2020; Lan et al., 2020)

SARS-CoV-2 can cause five basic spectra of infection: asymptomatic people (1.2%); mild to moderate cases (80.9%); severe cases (13.8%); critical cases (4.7%); and deaths (2.3% in all reported cases)(Jin et al., 2020). The most common symptoms are fever (98%), cough (76%) and myalgia or fatigue (44%). Less commonly, there are reports of the presence of airway secretion (28%), headache (8%), haemoptysis (5%) and diarrhoea (3%) (Huang et al., 2020). The average incubation time of the virus was estimated at 5.2 days (95% CI 4.1-7.0) (Q. Li et al., 2020). Biochemical tests showed normal or decreased leukocyte count with lymphopenia. The tomographic pattern of the lungs of these patients showed bilateral involvement with a frosted glass pattern and areas of consolidation (Huang et al., 2020; Zhu et al., 2020).

Indeed, the wide spectrum of manifestations of the disease is remarkable, which causes difficulty in diagnostic suspicion. Thus, laboratory and imaging tests are useful in elucidating cases and monitoring patients.

3.4. Pathophysiology of COVID-19

The human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is the functional receptor of SARS-CoV-2 for cell entry (Zhou et al., 2020). It is expressed in the cell membranes of the lungs, heart, kidneys and intestines (Donoghue et al., 2000).

The gene's polymorphism that decodes the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is also associated with the appearance of ARDS, a common complication of COVID-19 (Meyer & Christie, 2013). The pathophysiology of ARDS involves three stages, namely: the first phase of the evolution of the lung injury is called the exudative phase. It is characterized by alveolar endothelial damage and a rupture of epithelial barriers mediated by immune cells

with consequent accumulation of protein-rich fluid within the interstice and the alveolar structures themselves. These changes will promote the activation of macrophages that reside in the alveoli, which in turn will secrete cytokines. These pro-inflammatory substances recruit neutrophils and monocytes or macrophages, in addition to activating epithelial cells and T lymphocytes, establishing a sustained inflammation of lung tissue (Aggarwal, King, & D'Alessio, 2014). Endothelial activation and microvascular injury also contribute to ARDS barrier rupture, which is aggravated by mechanical tissue distension.

The second phase of the syndrome is called proliferative, and the survival of the affected patient depends on it. This stage is characterized by the initial process of repairing the lesions. Once the integrity of the epithelium is re-established, the alveolar oedema is reabsorbed, and the provisional matrix reconstructs the architecture and alveolar function (Huppert, Matthay, & Ware, 2019).

Finally, the fibrotic phase of ARDS may not occur in all patients. It is closely associated with prolonged mechanical ventilation time and considerably increases patient mortality (Thompson, Chambers, & Liu, 2017).

Therefore, inflammatory markers suggest a molecular explanation for the occurrence of severe ARDS and still represent a possible treatment for the occurrence of this complication in SARS-CoV-2 infections (Jin et al., 2020). Among the elevated pro-inflammatory substances in the bloodstream are IL1- β , IL1RA, IL7, IL6, IL8, IL9, IL10, basic FGF2, GCSE, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF- α and VEGFA.

3.5. Role Of IL6, TNF-A And Reactive C Protein In COVID-19

The first report on laboratory changes in COVID-19 indicated changes in the levels of several substances. Changes in D-dimer, Reactive C Protein (PCR), neutrophil count, urea and serum creatinine, and also in inflammatory markers such as IL6 and TNF- α were cited, indicating changes in the immune status of patients affected by the disease (Guo et al., 2020).

Several studies have shown that IL6 plays an essential role in viral diseases, especially in the respiratory tract, by either producing an immune response or exacerbating the pathology and promoting viral survival. This interleukin is produced in response to tissue damage and influences the proliferation of adaptive and innate immune cells, especially at the lung level. It is also able to promote regulation of T cell responses, resolution of inflammation, tissue remodelling, cell migration, phagocytic activity of macrophages, as well as preventing epithelial cell apoptosis of the lungs induced by viral infections (Messina et al.,

2020). Other evidence in the literature suggests that high levels of IL6, through different mechanisms, may interfere with viral *clearance*. This could somehow establish a state of persistent virulence in the hosts (Robb, Regan, Dorward, & Rossi, 2016).

The Tumoral Necrosis Factor (TNF- α) is a cytokine involved in systemic inflammation, released mainly by macrophages. In viral infections of the airways by influenza, for example, the expression of TNF- α in epithelial cells enhances the antiviral immune response (Messina et al., 2020).

CRP is an acute-phase protein with IL6-induced liver production. It serves as a sensitive biomarker of inflammation, infection and tissue damage, increasing rapidly and sensitively during acute inflammatory responses (F. Liu et al., 2020; Pepys & Hirschfield, 2003). A study conducted in Hunan province, China, revealed that this marker was higher in patients with greater severity of illness when compared with those with a moderate illness level, including a positive correlation with the classification of tomography findings (Tan et al., 2020). Other work conducted in China found that increased CPR and IL6 served as a prognosis of evolution to severity (F. Liu et al., 2020).

Finally, in patients with COVID-19, the higher the serum levels of IL6 and TNF- α , the lower the function of the T cells and vice versa (Diao et al., 2020). This reinforces the idea that controlling the release of these cytokines can be a way to treat the disease caused by SARS-CoV-2.

4. General Aspects Of Immunonutrition And COVID-19

4.1. Definition Of Immunonutrition

Immunonutrition is the science that studies the interactions between nutrition and the immune system, infection, inflammation and tissue injury or damage (Zapatera, Prados, Gómez-Martínez, & Marcos, 2015). It refers to the ability of the immune system to modulate through specific interventions that modify dietary nutrients (Calder, 2003). For over 20 years, it has been recognized that immunonutrient supplementation can alter the course of critical illnesses (Beale, Bryg, & Bihari, 1999).

Many specialized formulas with added immunonutrients are available. First, these diets contained a combination of antioxidant vitamins (C, E, beta-carotene), trace elements (selenium, zinc), conditionally essential amino acids (arginine and glutamine) or essential

fatty acids such as ω -3 (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids) and gamma-linolenic acid (Mizock, 2010).

Supplements with immunonutrients have been demonstrated themselves as adjuvants in several treatments, capable of immunomodular inflammatory response in various pathologies, such as in preoperative situations.

4.2. Immunonutrients And Their Functions

4.2.1. Arginine

Arginine is a conditionally essential amino acid in specific processes of metabolic stress, such as trauma and post-operative. The beneficial effects of this nutrient include its secretagogin function of anabolic hormones, support of immune cell activity (especially T lymphocytes), detoxification of ammonia and improvement of healing processes through the metabolism of proline and polyamines (Bansal & Ochoa, 2003).

Arginine deficiency implies the ability of the immune response to cause T cell receptor abnormalities, increasing the chance of infection contraction and impacting on healing processes. In this scenario, supplementing this amino acid helps to reverse the immunosuppressive state (Ochoa, Makarenkova, & Bansal, 2004; Popovic, Zeh III, & Ochoa, 2007). This deficiency is usually present in the early stages of sepsis (Chiarla, Giovannini, & Siegel, 2006). Thus, the patients who benefit from the supplementation of arginine are those undergoing minor surgery or stress events. Critically ill individuals benefit little, if any, from the supplementation of arginine, and there is indeed a high possibility of increased mortality (Mizock, 2010).

Besides the role in the immune system, arginine seems to serve as the primary substrate for the production of Nitric Oxide (NO) through the action of the enzyme Nitric Oxide Synthase (NOS). NO can regulate several essential processes in ARDS pathophysiology, including vascular tonus, platelet aggregation, leukocyte adhesion and mitochondrial oxygen consumption (Ware et al., 2013).

Thus, arginine is shown to be an important amino acid for inflammatory modulation.

4.2.2. Ω -3 Fatty Acids

Ω -3 fatty acids from cold-water fish, especially eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids are the active metabolites of alpha-linolenic acid (ALA). Humans have a limited ability to synthesize EPA and DHA through diet *ALA* metabolism (only 8% is converted) (Bistrian & McCowen, 2006). During a severe acute illness process, ALA's ability to convert to EPA and DHA decreases. Therefore, supplementation of these ω -3 fatty acids becomes essential.

EPA and DHA anti-inflammatory mechanisms include: 1) removal of arachidonic acid from the phospholipid nucleus of inflammatory cell membranes, reducing the production of pro-inflammatory substance; 2) inhibition of synthesis of pro-inflammatory eicosanoids by competition with arachidonic acid in cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes; 3) reduction of platelet and leukocyte adhesion in the endothelium; 4) inhibition of inflammatory gene expression; 5) reduction of oxidative lesions by stimulation of glutathione production; 6) improvement of anti-inflammatory resolvin synthesis; 7) a protective lung effect mediated by the reduction of the release of inflammatory mediators derived from the intestine in mesenteric lymphatic vessels and the thoracic duct (Glatzle et al., 2007; Mizock & DeMichele, 2004; Serhan, Arita, Hong, & Gotlinger, 2004).

In ARDS, especially, ω -3 fatty acids have been shown to improve lung compliance, oxygenation and mechanical ventilation time and ICU (Singer & Shapiro, 2009). Although the role of supplementation of these lipids in patients with this syndrome is not known, it is believed that they can reduce reactive oxygen specimens and pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-8 (García de Acilu et al., 2015).

Omega-3 fatty acids are undoubtedly an important component for regulating the inflammatory response in various pathologies.

4.2.3. Nucleotides

Food-borne nucleotides are essential for cell-mediated immunity and T lymphocyte function. In humans, administration of nucleotides in the form of polyadenylic and polyuridylic acid as adjuvants have been shown to improve the cytotoxicity of *natural killer* cells (NK) (Singh, Gopalan, & Sibal, 2002).

4.3. Benefits Of Immunonutrition In Clinical Practice

Many clinical trials have been conducted to evaluate the benefits of immunonutrition, especially in critically ill and surgical patients, using various types, doses and combinations of nutrients (Calder, 2003). Four meta-analyses provide an exciting insight into the consistency of the clinical benefits of this therapeutic option. Most of the clinical trials analysed in the studies used combinations of ω -3 fatty acids, arginine and nucleotides, while others evaluated a combination of these nutrients and glutamine (Beale et al., 1999; Heyland et al., 2001; Heys, Walker, Smith, & Eremin, 1999; Pimentel & Fernandes, 2020).

All four studies showed the capacity of immunonutrition to reduce infections and length of hospital stay, but without significant impacts in reducing the mortality rate of these patients. The benefits generated by this nutritional strategy are likely to come from modulating the production of pro-inflammatory substances.

4.4. Immunonutrition and COVID-19

Discussions about public health decisions often neglect nutritional strategies to improve the functioning of the immune system. This occurs even though there is a vast knowledge about the importance of good nutritional status in immunity (Calder, Carr, Gombart, & Eggersdorfer, 2020). The immune response is weakened in malnutrition states and is demonstrated in model experiments as well as human studies (Messina et al., 2020).

The pathophysiology of COVID-19 is based on the inflammation caused by the cytokine storm generated by the host's inflammatory response against the virus. This disorder would be the precursor to the onset of disease complications, such as ARDS (Huang et al., 2020). There has been no study to date that has evaluated the direct effect of immunonutrition on patients affected by SARS-CoV-2. However, two recent studies provide the theoretical rationale that adequate nutritional support with supplementation, especially of ω -3 fatty acids, would be able to keep immune function close to optimal, would help control the impact of infections, and could help limit the emergence of new, more virulent strains of pathogenic viruses (Calder et al., 2020; Messina et al., 2020).

A study of 182 participants affected by COVID-19, conducted in Wuhan, China, showed that 52.7% of the patients were malnourished and 27.5% were at nutritional risk (T. Li et al., 2020). Another survey also conducted in Wuhan, China, with 141 individuals with COVID-19 identified 85.8% of patients as having high nutritional risk. Patients in the risk

group had more extended hospital stays, higher hospital costs, worse severity of illness and a more abrupt weight change than those without risk (G. Liu, Zhang, Mao, Wang, & Hu, 2020).

Faced with such evidence, an Italian study group established a new nutritional supplementation protocol since almost all hospitalized patients present at the time of admission with severe inflammation and anorexia leading to a significant reduction in food intake. They have opted for the systematic supplementation of *Whey* Protein and micronutrients (vitamins, minerals and trace elements) in an attempt to modulate the immune system and inhibit viral replication (Caccialanza et al., 2020).

A recent literature review discussed the possibility of some nutrients strengthening the immune system and oxidative stress. According to the authors, some dietary components such as proteins, especially glutamine and arginine, ω -3 fatty acids and micronutrients, would be essential to maintain an optimal nutritional status. Accordingly, the study encourages the promotion of healthy eating habits as a way to obtain the benefit of these dietary components to mitigate the pro-inflammatory effects of COVID-19 (Iddir et al., 2020).

It is clear how malnutrition can, therefore, interfere with the evolution of the disease. Regarding the specific issues of nutritional support, the peculiarity of COVID-19 is that, suddenly, this disease may require more invasive measures, when nutritional support may become very problematic due to emergency circumstances and the patient's tolerance to food. Therefore, it is advised that different strategies should be considered in this situation, such as the use of specific hyper protein formulas, highly digestible, enriched with ω -3 fatty acids or other anti-inflammatory or immunomodulatory nutrients (Caccialanza et al., 2020).

Finally, improving the outcomes of COVID-19 may have a significant impact on public health. Firstly, the use of immunonutrition has already been shown to reduce hospital costs when applied in some situations (e.g. surgical preparation) (Braga & Gianotti, 2005). Also, decreasing the patient's hospitalization time allows him/her to have a better quality of life after discharge by preventing loss of functionality (Singer, 2019). This would consequently remove the individual's dependence on the public system, maintaining his or her ability to return to daily activities, including work, more quickly.

4.5. Biological Plausibility on Immunonutrition At COVID-19

As explained so far, coronaviruses tend to infect humans. Moreover, SARS-CoV-2 has been spreading to almost every country in the world, causing COVID-19.

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

This virus has as functional receptor the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (Zhou et al., 2020). The polymorphism of the gene that decodes ACE2 is associated with the appearance of ARDS, a common complication of COVID-19 (Meyer & Christie, 2013). This syndrome is characterized by alveolar damage that promotes the activation of macrophages, which in turn secrete cytokines and pro-inflammatory substances (Aggarwal et al., 2014).

Therefore, inflammatory markers are involved in the occurrence of severe ARDS and interventions that act on the production of these markers may represent a treatment for this complication (Jin et al., 2020). Among the high pro-inflammatory substances in the bloodstream, CRP, IL6 and TNF- α can be mentioned.

In patients with COVID-19, there is a well-established inversely proportional relationship between the presence of IL6 and TNF- α and the function of T cells (Diao et al., 2020). Also, increased CRP and IL6 serve as a prognosis of evolution to severity. This reinforces the idea that controlling the release of these biomarkers can be a way to treat the disease caused by SARS-CoV-2.

In this scenario, the possibility of using immunonutrition to fight infection arises. Immunonutrition refers to the ability of the immune system to modulate through specific interventions that modify dietary nutrients (Calder, 2003). Among these nutrients are arginine, ω -3 fatty acids and nucleotides.

Arginine is a conditionally essential amino acid in specific metabolic stress processes (Bansal & Ochoa, 2003). The deficiency of this amino acid implies in the capacity of the immune response to cause abnormalities in the T cell receptors, increasing the chance of infection contraction and impacting the healing processes. Supplementing it would help reverse the immunosuppressive state (Ochoa et al., 2004; Popovic et al., 2007).

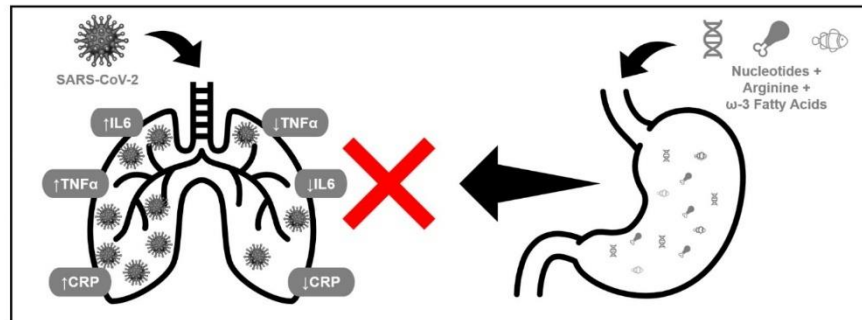
Ω -3 fatty acids have been shown to improve lung compliance, oxygenation and mechanical ventilation time and ICU in ARDS patients (Singer & Shapiro, 2009). Although the role of supplementation of these lipids in this situation is not assured, it is believed that they are capable of reducing reactive oxygen specimens and pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-8 (García de Acilu et al., 2015).

Nucleotides are essential for cell-mediated immunity and T lymphocyte function, improving the cytotoxicity of NK cells (Singh et al., 2002).

Finally, considering that COVID-19 can generate ARDS, which in turn results from the release of pro-inflammatory cytokines, including CRP, IL-6 and TNF- α , a modification of the dietary regime in order to modulate this immune response could be advantageous, both to

prevent infection and to care for patients already affected by the disease, improving its results (Messina et al., 2020).

Figure 1- Diagram of biological plausibility: use of immunonutrition X production of pro-inflammatory substances.



Source: Authors.

It is important to observe in Figure 1 an illustrative scheme of the path made by immunonutrients through oral intake and gastric absorption, passing to their serum transport to the target pulmonary cells for diminution of the inflammatory markers production.

5. Conclusion

To sum up, this review raises the possibility of using supplementation with specific immunonutrients such as arginine, ω-3 fatty acids and nucleotides as a way to improve the immune response of individuals already affected by COVID-19.

The dietary components reviewed here are available in oral supplements already commercialized and available in various locations around the world, becoming an alternative in the prevention of severe manifestations of the disease. Finally, we encourage the maintenance of healthy nutritional habits and robust studies that can ratify the theoretical rationale explored in this work.

Clinical trials that can evaluate the use of oral supplements enriched with immunonutrients compared with the use of conventional oral supplements in patients infected with SARS-Cov-2 will be extremely important to verify the real plausibility of this theoretical rationale. Thus, we can make sure that immunonutrients are able to prevent the inflammatory

cascade and the evolution to severity in COVID-19.

References

Aggarwal, N. R., King, L. S., & D'Alessio, F. R. (2014). Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 306(8). <https://doi.org/10.1152/ajplung.00341.2013>

Ahn, D. G., Shin, H. J., Kim, M. H., Lee, S., Kim, H. S., Myoung, J., ... Kim, S. J. (2020). Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30(3), 313–324. <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>

Bansal, V., & Ochoa, J. B. (2003). Arginine availability, arginase, and the immune response. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 6(2), 223–228. <https://doi.org/10.1097/00075197-200303000-00012>

Beale, R. J., Bryg, D. J., & Bihari, D. J. (1999). Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Critical Care Medicine*, 27(12), 2799–2805. <https://doi.org/10.1097/00003246-199912000-00032>

Bistran, B. R., & McCowen, K. C. (2006, maio). Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: Key controversies. *Critical Care Medicine*, 34(5), 1525–1531. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000216704.54446.FD>

Braga, M., & Gianotti, L. (2005). Preoperative Immunonutrition: Cost-Benefit Analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 29(1_suppl), S57–S61. <https://doi.org/10.1177/01486071050290s1s57>

Caccialanza, R., Laviano, A., Lobascio, F., Montagna, E., Bruno, R., Ludovisi, S., ... Cereda, E. (2020, junho 1). Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

Calder, P. C. (2003, julho 19). Immunonutrition. *British Medical Journal*, 327(7407), 117–118. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7407.117>

Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020, abril 23). Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, 12(4), 1181. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>

Cheng, V. C. C., Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., & Kwok, Y. Y. (2007, outubro). Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), 660–694. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>

Chiarla, C., Giovannini, I., & Siegel, J. H. (2006, fevereiro). Plasma arginine correlations in trauma and sepsis. *Amino Acids*, 30(1), 81–86. <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0211-z>

de Groot, R. J., Baker, S. C., Baric, R. S., Brown, C. S., Drosten, C., Enjuanes, L., ... Ziebuhr, J. (2013, julho 15). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *Journal of Virology*, 87(14), 7790–7792. <https://doi.org/10.1128/jvi.01244-13>

Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., ... Chen, Y. (2020, maio 1). Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 11, 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>

Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., ... Acton, S. (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation research*, 87(5). <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>

García de Acilu, M., Leal, S., Caralt, B., Roca, O., Sabater, J., & Masclans, J. R. (2015). The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical Review. *BioMed Research International*, 2015, 653750. <https://doi.org/10.1155/2015/653750>

Glatzle, J., Kasperek, M. S., Mueller, M. H., Binder, F., Meile, T., Kreis, M. E., ... Steurer,

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

W. (2007, junho 11). Enteral immunonutrition during sepsis prevents pulmonary dysfunction in a rat model. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 11(6), 719–724. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0144-9>

Grau-Carmona, T., Morán-García, V., García-de-Lorenzo, A., Heras-de-la-Calle, G., Quesada-Bellver, B., López-Martínez, J., Acosta, J. (2011, outubro). Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clinical Nutrition*, 30(5), 578–584. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.03.004>

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., & Yan, Y. (2020, março 13). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Military Medical Research*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

Heyland, D. K., Novak, F., Drover, J. W., Jain, M., Su, X., & Suchner, U. (2001, agosto 22). Should immunonutrition become routine in critically III patients? A systematic review of the evidence. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 286(8), 944–953. <https://doi.org/10.1001/jama.286.8.944>

Heys, S. D., Walker, L. G., Smith, I., & Eremin, O. (1999, abril). Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Annals of Surgery*, 229(4), 467–477. <https://doi.org/10.1097/0000658-199904000-00004>

Hoehl, S., Rabenau, H., Berger, A., Kortenbusch, M., Cinatl, J., Bojkova, D., ... Ciesek, S. (2020, março 26). Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1278–1280. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001899>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

Huppert, L. A., Matthay, M. A., & Ware, L. B. (2019). Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(1), 31–39. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996>

Iddir, M., Brito, A., Dingo, G., Fernandez Del Campo, S., Samouda, H., La Frano, M., & Bohn, T. (2020). Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*, 12(6), 1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>

Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>

Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., & Anderson, L. J. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1953–1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>

Lan, L., Xu, D., Ye, G., Xia, C., Wang, S., Li, Y., & Xu, H. (2020). Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(15), 1502–1503. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., & Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

Li, T., Zhang, Y., Gong, C., Wang, J., Liu, B., Shi, L., & Duan, J. (2020). Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0642-3>

Liu, F., Li, L., Xu, M. Da, Wu, J., Luo, D., Zhu, Y. S., & Zhou, X. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, 127. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>

Liu, G., Zhang, S., Mao, Z., Wang, W., & Hu, H. (2020). Clinical significance of nutritional

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

risk screening for older adult patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0659-7>

Messina, G., Polito, R., Monda, V., Cipolloni, L., Di Nunno, N., Di Mizio, G., & Sessa, F. (2020). Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3104. <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>

Meyer, N. J., & Christie, J. D. (2013). Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 34(4), 459–474. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351121>

Mizock, B. A. (2010). Immunonutrition and critical illness: An update. *Nutrition*, 26(7–8), 701–707. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.11.010>

Mizock, B. A., & DeMichele, S. J. (2004). The acute respiratory distress syndrome: Role of nutritional modulation of inflammation through dietary lipids. *Nutrition in Clinical Practice*, 19(6), 563–574. <https://doi.org/10.1177/0115426504019006563>

Nassar, M. S., Bakhrebah, M. A., Meo, S. A., Alsuabeyl, M. S., & Zaher, W. A. (2018). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. *European review for medical and pharmacological sciences*, 22(15), 4956–4961. https://doi.org/10.26355/eurrev_201808_15635

Ochoa, J. B., Makarenkova, V., & Bansal, V. (2004). A rational use of immune enhancing diets: When should we use dietary arginine supplementation? *Nutrition in Clinical Practice*, 19(3), 216–225. <https://doi.org/10.1177/0115426504019003216>

Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812. <https://doi.org/10.1172/jci18921>

Pereira, A. S., et al (2018). *Methodology of scientific research*. [e-Book]. Santa Maria City. UAB / NTE / UFSM Editors. Retrieved from https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Pimentel, R. F. W., & Fernandes, S. L. (2020). Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutricion hospitalaria*, 34(3). <https://doi.org/10.20960/nh.02949>

Popovic, P. J., Zeh III, H. J., & Ochoa, J. B. (2007, junho 1). Arginine and Immunity. *The Journal of Nutrition*, 137(6), 1681S-1686S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1681S>

Robb, C. T., Regan, K. H., Dorward, D. A., & Rossi, A. G. (2016, julho 1). Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Seminars in Immunopathology*, 38(4), 425–448. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0560-6>

Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020, maio 1). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

Serhan, C. N., Arita, M., Hong, S., & Gotlinger, K. (2004, novembro). Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids*, 39(11), 1125–1132. <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1339-7>

Singer, P. (2019, junho 14). Preserving the quality of life: Nutrition in the icu. *Critical Care*, 23(Suppl 1). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2415-8>

Singer, P., & Shapiro, H. (2009, março). Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(2), 123–128. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328322e70f>

Singh, R., Gopalan, S., & Sibal, A. (2002, maio). Immunonutrition. *Indian Journal of Pediatrics*, 69(5), 417–419. <https://doi.org/10.1007/BF02722634>

Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., & Agha, R. (2020, abril 1). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*, 76, 71–76.

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

<https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.02.034>

Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., & Li, X. (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>

Thompson, B. T., Chambers, R. C., & Liu, K. D. (2017, agosto 10). Acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, *377*(6), 562–572. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>

Ware, L. B., Magarik, J. A., Wickersham, N., Cunningham, G., Rice, T. W., Christman, B. W., & Summar, M. L. (2013, janeiro 17). Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Critical Care*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/cc11934>

WHO. (2020). *Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected: Interim Guidance*. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus->

Zapatera, B., Prados, A., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2015). Inmunonutrición: Metodología y aplicaciones. *Nutricion Hospitalaria*, *31*, 145–154. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8762>

Zhong, J., Tang, J., Ye, C., & Dong, L. (2020, maio). The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *The Lancet Rheumatology*, *0*(0). [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X)

Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Shi, Z. L. (2020, março 12). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Research, Society and Development, v. 9, n. 9, e126997115, 2020
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., & Tan, W. (2020, fevereiro 20). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

Percentage of contribution of each author in the manuscript

Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel – 40%

Magno Conceição das Mercês – 30%

Dandara Almeida Reis da Silva – 3%

Márcio Costa de Souza – 3%

Monique Magnavita Borba da Fonseca Cerqueira – 3%

Pedro Carlos Muniz de Figueiredo – 3%

Amália Ivine Costa Santana – 3%

Douglas de Souza e Silva – 3%

Sandra Lúcia Fernandes – 3%

Isolda Padro de Negreiros Nogueira Maduro – 3%

Eline de Almeida Soriano – 3%

Anderson Reis de Sousa – 3%

PIMENTEL, Rodrigo Fernandes Weyll et al. Evaluation of Nutritional Risk and Prevalence of Obesity in Patients with Covid-19 in A Reference Hospital in Salvador, Bahia, Brazil: A Cross-Sectional Study. **International Journal of Nutrology**, v. 14, n. 01, p. 011-015, 2021.

Published online: 2021-05-03



Original Article 11

Evaluation of Nutritional Risk and Prevalence of Obesity in Patients with Covid-19 in A Reference Hospital in Salvador, Bahia, Brazil: A Cross-Sectional Study

Avaliação do risco nutricional e prevalência de obesidade nos pacientes com Covid-19 em um hospital de referência em Salvador, Bahia, Brasil: Estudo transversal

Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel^{1,2,3} Gilson Cruz de Moraes² Shalla Gomes Cavalcanti Barcelos²
Pedro Carlos Muniz de Figueiredo¹ Magno Conceição Das Mercês³

¹ Nutrology Service, General Surgery Unit, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, BA, Brazil

² Medicine Faculty, Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brazil

³ Life Science Department, Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, BA, Brazil

Address for correspondence: Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel, Nutrology Service, General Surgery Unit, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Rua Augusto Viana, Salvador, Bahia, 40110060, Brazil (e-mail: rodrigo.pimentel@ebserrh.gov.br).

Int J Nutrol 2021;14:11-15.

Abstract

Introduction The Coronavirus has spread to almost every country in the world, causing the coronavirus disease (COVID-19). The coronavirus stands out among the other infections especially by its high contagious power and important effects on the respiratory system. The COVID-19 has different ways of presentation and these are influenced by the patient's previous nutritional status, correlated with the patient's lifestyle and comorbidities.

Objective this survey seeks to analyze the nutritional status and the prevalence of obesity in patients hospitalized with SARS-CoV-2. **Methods:** this is a descriptive, prospective and cross-sectional study type, which 41 patients affected by COVID-19 were interviewed. Patient's weight and height were used to assess the BMI, and nutritional risk assessment was performed using the Nutritional Risk Screening tool (NRS 2002). For the analysis, Absolute (AF) and Relative Frequency (RF), the mean and the standard deviation were calculated.

Keywords

- ▶ Coronavirus Infections
- ▶ Obesity
- ▶ Nutritional Status
- ▶ Risk Factors
- ▶ Epidemiology

received
November 27, 2020
accepted
February 3, 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728680>.
ISSN 1984-3011.

© 2021. Associação Brasileira de Nutrologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Resumo

Results It was observed that 78% of the participants had a high nutritional risk, while only 22% had a low nutritional risk. Besides that, 34% showed overweight and 41.4% showed obesity.

Conclusion the existence of a high prevalence of increased nutritional risk was evidenced, in addition to the high frequency of overweight in patients affected by SARS-CoV-2.

Introdução O coronavírus se espalhou por quase todos os países do mundo levando pacientes a apresentarem a Doença do Coronavírus (COVID-19). Essa doença em questão destaca-se das demais especialmente pelo seu alto poder contagioso associado a efeitos importantes sobre o sistema respiratório. O COVID-19 tem diferentes espectros de apresentação que são influenciados pelo estado nutricional prévio do paciente, correlacionando-se assim diretamente com o seu estilo de vida e comorbidades.

Objetivo Este estudo tem como objetivo analisar o estado nutricional de pacientes hospitalizados com a SARS-CoV-2, bem como a prevalência de obesidade nesses pacientes.

Métodos O presente estudo é do tipo descritivo, prospectivo e de corte transversal, onde foram entrevistados 41 pacientes acometidos pela COVID-19. Utilizou-se do peso e altura dos pacientes para avaliar o IMC, e a avaliação do risco nutricional foi realizada através da ferramenta *Nutritional Risk Screening* (NRS 2002). Para a análise dos dados, foram calculados a frequência absoluta (AF) e relativa (RF), a média e o desvio padrão.

Resultados Observou-se que 78% dos participantes apresentaram alto risco nutricional, enquanto apenas 22% estavam com baixo risco nutricional. Além disso, 34% dos pacientes apresentaram sobrepeso e 41,4% dos pacientes apresentaram obesidade.

Conclusão Evidenciou-se a existência de uma grande prevalência de alto risco nutricional, além da frequência elevada de excesso de peso nos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2.

Palavras-chave

- Infecções por Coronavírus
- Obesidade
- Estado Nutricional
- Fatores de Risco
- Epidemiologia

Introduction

Coronaviruses are viruses of the family *Coronaviridae*, of the order *Nidovirales*, characterized by being enveloped, having as genetic material RNA. They usually infect humans and other mammals.¹ Most coronavirus infections are mild, with only the Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus (SARS-CoV) and Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS-CoV) epidemics as episodes that have caught attention in recent years.^{2,3}

However, in hospitals in Wuhan City, China, a new coronavirus was isolated and identified in the respiratory tract of patients with unknown origin pneumonia in December 2019.⁴ Initially known as 2019-nCoV, now called Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the new virus has spread to almost every country in the world, causing Coronavirus Disease 2019 or COVID-19.¹ The disease draws attention and differs from other epidemics mainly due to the higher rate of contagion associated with marked effects on the respiratory system.⁵

COVID-19 is transmitted primarily through contact between people or contact with nasal or oral particles

of infected people.⁶ One of the major challenges in combating this disease relies in the evidence that recovered patients can maintain positive viral detection test continuously, and due to this fact, the virus has become a challenge for prevention and control measures.⁷ The mean incubation time of SARS-CoV-2 is estimated at 5 days and the potential for transmissibility varies over the course of the disease.⁸

COVID-19 is an infectious disease with different spectra of presentation, composed of asymptomatic people; individuals with mild to medium symptoms with recovery in a few weeks (80% of cases); patients in serious to critical conditions; and people that progress to death (less than 3% of all cases).⁷ Such courses of the disease are greatly influenced by the patient's pre-condition, as well as their age and associated comorbidities.⁵

Since the beginning of the study of SARS-CoV-2 and the main factors related to the severity of the condition, different researches conducted worldwide has shown that obesity, Diabetes Mellitus (DM) and hypertension are among the main comorbidities present in patients hospitalized with COVID19, and these conditions are also related to more

severe forms of presentation of the disease and death in these individuals.⁹

Obesity is the state resulting from accumulation of fat tissue, indicated by a Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, due to the positive energy balance; it may occur at any age, with high potential to be harmful to health.¹⁰ In this context, it is possible to correlate obesity with prognostic worsening in COVID-19, mainly due to its chronic inflammatory characteristic. Obesity leads to T cell dysregulation and cytokine growth, which also undergo important changes during SARS-CoV-2 infection.¹¹

After the 2009 H1N1 virus pandemic, obesity had already been recognized as an independent risk factor for influenza complications, due to obese patients remaining with significantly longer viral transmission potential than those without obesity. Thus, obesity is likely to be an independent risk factor also for COVID-19.¹²

In addition, adipose tissue can serve as a viral reservoir, which contributes to predisposition to infection. Obesity is a disease with potential for changes in pulmonary, autonomic and metabolic function, conditions that increase by themselves the risk of Non-Communicable Chronic Diseases (NCCD), which may lead to prognostic worsening in COVID-19.^{13,14}

Studies conducted in Europe and China indicate that patients with severe evolution with ICU stay had a higher mean Body Mass Index (BMI) than those with mild forms of the disease.¹⁵ This can be explained due to the various mechanisms that obesity impacts the immune system, with cardiac overload and immune dysregulation. These are aggravated by insulin resistance, increased in C-reactive protein and reduced β cell function in obesity, limiting the ability to evoke an appropriate response metabolism to the immune challenge.¹⁶

Moreover, a nutritional status of risk and hyperglycemia aggravate the situation of obese individuals. It is also worth mentioning other factors related to the clinical worsening of COVID-19 and greater predisposition to the disease, such as: male gender, advanced age, and low lean mass.¹⁶ However, despite the clear recognition that the presence of comorbidities such as hypertension, DM and cardiovascular diseases (CVD) is associated with a worsening of COVID-19, obesity and the relationship with higher BMI rates have not yet been widely investigated so far.¹⁷

Given the scientific knowledge about the metabolic damage and immunological regulation that obesity and the presence of nutritional risk bring to health and the dimensions that the COVID-19 pandemic has taken, it is imperative to investigate the impact that the nutritional status and lifestyle of the individual have on immunological regulation. Therefore, this study aims to evaluate the nutritional risk and estimate the prevalence of obesity in patients infected with COVID-19.

Methodology

This is a descriptive, prospective, quantitative, and cross-sectional study. We interviewed 41 patients affected by

COVID-19 admitted to a hospital specialized in the treatment of SARS-CoV-2 infection in the city of Salvador, Bahia, Brazil.

We included adult patients aged between 18 and 65 years old, diagnosed with COVID-19 by molecular examination (RT-PCR), with previous gastrointestinal tract, using an oral diet and who were not on mechanical ventilation or requiring ICU stay. We excluded from the study pregnant women; people who have undergone the use of artificial nutrition in the 15 days prior to inclusion in this study; individuals with hyperglycemia ($>180 \text{ mg/dl}$) or severe hypertriglyceridemia ($>400 \text{ mg/dl}$); or with previous gastrointestinal diseases (surgical resections, malabsorption syndromes, inflammatory bowel diseases, persistent paralytic ileus, upper gastrointestinal bleeding, or severe acute pancreatitis); or with states of immunosuppression defined by neutropenia, myelodysplastic syndromes, congenital immunodeficiency or Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), immunosuppressive therapies in the last 3 months, systemic chemotherapy in the last 03 months, autologous bone marrow transplantation in the last year, halogen bone marrow transplantation in the past 02 years, or existence of graft versus host disease; people with advanced chronic diseases (Child-Pugh stage C, heart failure stage IV (NYHA), chronic pulmonary failure functional stage IV, terminal degenerative neurological processes, neoplasia in remission or in progression undergoing treatment); or with processes with short life expectancy including end-stage chronic kidney disease; with acute processes that determine small survival as shock of any etiology with multiple organ dysfunction refractory to therapy in the first 48h or post-cardiopulmonary resuscitation with severe neurological damage within 72h.

Nutritional Risk Screening (NRS 2002) was used to assess nutritional risk.¹⁸ The cutoff point below 3 points was adopted to consider as low nutritional risk and above or equal to 3 as high nutritional risk.

In addition, all participants were weighed and had their heights recorded. The participant remained barefoot and wearing light clothing, being positioned in the center of the scale, in an upright position, with the weight distributed on both feet. Body weight was recorded in kg, with three digits (00.0 kg), immediately after reading. For the height recording, the participant was positioned barefoot, with the head free of props, erect, with the arms extended along the body, head held high, looking at a fixed point at eye-height, in a stadiometer. Height was recorded in meters, using three digits (0.00 m).

Overweight was considered by BMI and classified according to the World Health Organization (WHO) as: without excess weight (BMI $< 25.0 \text{ kg/m}^2$) and overweight (BMI $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$).

For the analysis of categorical variables, Absolute (AF) and Relative Frequency (RF) were calculated. For the continuous variables, the mean and the standard deviation were calculated. Statistical analysis was developed using Microsoft Excel[®] software, Windows[®], version 2019.

At all stages of the research, Resolution 466/2012 on research involving human beings was respected. All participants included accepted the Informed Consent Form (ICF).

The results of this work are part of the Clinical Trial in course called "Effects of Oral Supplementation with Immunonutrients in the Inflammatory Response in Patients with COVID-19" that was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Bahia (UNEB) under CAAE No. 31801820.0.0000.0057 and opinion no. 4,031,187. The clinical trial was also registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) under UTN No. U1111-1252-3270.

Results

The characteristics of the participants are presented in Table 1. A total of 41 patients were evaluated. The mean age of the sample was 45.7 (\pm 12.4) years old.

It was observed that 9 (22.0%) participants had a low nutritional risk after analysis by NRS 2002, while 32 (78.0%) participants were at high nutritional risk.

Discussion

The development of this research allowed the evaluation of the nutritional risk of patients infected with COVID-19, and the BMI, and, thus, the prevalence of overweight and obesity among the participants. Other variables also studied were gender and race/skin color (white, black and others), which served as epidemiological parameters of the disease.

Nutritional risk was calculated through the *Nutritional Risk Screening* (NRS 2002), a tool considered the gold standard for nutritional screening, in which weight and BMI have great analytical importance.¹⁸ A high risk was found in most of the participants (more than 70%).

Moreover, considering the BMI, most individuals were overweight, a fact that corroborates several existing

studies about the disease, as described by Cai et al. in a retrospective observational study conducted in Shenzhen, China.¹⁹ It showed that most patients were overweight or already classified as obese. Another study conducted by Peng et al. demonstrated that patients with above-ideal BMI were more frequently recorded in critical cases of COVID-19.²⁰ These data highlight the importance of nutritional analysis in patients affected by this disease.

Among the 41 participants, 25 (61%) were male individuals, a fact that corroborates other studies, such as the studies conducted by Guan et al.²¹ and Galvão and Roncalli,²² that observed a higher prevalence of the disease in male patients, in addition to a greater tendency to severe forms in this population.

The collected data also demonstrated a higher prevalence of the disease in participants of non-white race/skin color when compared with the white race/skin color. This fact differs from that denoted in the national panorama surveyed by the National Household Sampling Survey (PNAD) on COVID-19 conducted in October 2020, by the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) in Brazil. In this survey, the white race has been the most notably affected.²³ This reinforces the need for further research on the disease, which incorporates the perspective of sex, gender and race/skin color, due to the scarcity of studies demonstrating such aspects, although there is already sufficient evidence that these characteristics are important in the expression of the disease and other associated morbidities.²⁴

Obesity is a chronic inflammatory disease, with increased cytokines and metabolic dysregulation. In addition, it is known that adipose tissue is a reservoir for viral propagations and means of amplification of chemokines in inflammation. In COVID-19 context, it is highlighted by its potentially severe character of inflammatory response. Studies have shown that obese people have a high risk of serious complications of COVID-19.²⁵

Thus, it is up to the managers of health services and health departments in the tripartite sphere to set up programs for health promotion, prevention, and monitoring of the most vulnerable individuals (in clinical and social lenses). Thus, health professionals should use strategies based on health education to explain to patients the importance of changes in lifestyle, healthy eating habits and, if possible, to refer to nutritional monitoring, and physical exercise. It is believed that coping strategies for this context based on interprofessional practices is salutary facing the pandemic of obesity and COVID-19.^{25,26}

The limitations of this study are the reduced number of patients evaluated, the geographical limitation of the analysis to a single observed region, the absence of the analysis of associated comorbidities. Moreover, because it is a cross-sectional study, it is not possible to establish a cause-effect relationship between the variables analyzed. However, evidence is highlighted that COVID-19 seems to be somehow related to the onset of nutritional risk and obesity.

Table 1 Characteristics of the patients with COVID-19 included in the study

Variable		N	%
Sex	Male	25	61.0
	Female	16	39.0
Race	Black	13	31.7
	White	5	12.2
	Others	23	56.1
BMI	Low Weight	1	2.4
	Eutrophic	9	22.0
	Overweight	14	34.1
	Class I obesity	8	19.5
	Class II obesity	6	14.6
Class III obesity	3	7.3	

n: Absolute Frequency; %: Relative Frequency; BMI: Body Mass Index. Salvador, Bahia, Brazil, 2020.

Conclusion

The present study showed the existence of a high prevalence of increased nutritional risk in patients affected by COVID-19. In addition, it can be concluded that obesity is an expressly present comorbidity in patients infected with SARS-CoV-2.

Therefore, with the COVID-19 pandemic in the background, it is imperative that the population pay more attention to eating habits for a better quality of life. It is still necessary to develop new studies that seek to assess the presence of high nutritional risk with the appearance of severe forms of the disease and its relationship with worse prognosis.

Conflict of Interests

The authors have no conflict of interests to declare.

References

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620301835> ><https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620301835> cited 2020 Apr 3 [Internet]
- Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(04):660–694
- Nassar MS, Bakhrebah MA, Meo SA, Alsubeyl MS, Zaher WA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(15):4956–4961
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433
- Ta S, Bs S, Revisão De Literatura GS, Amadeu De Souza T, Siqueira BS, Grassioli S. OBESITY, COMORBIDITIES AND COVID-19: A BRIEF LITERATURE REVIEW. *Varia Sci - Ciências da Saúde* 2020;6(01):72–82 Available from: <http://je-revista.unioeste.br/index.php/variasaude/article/view/25403>
- Hoehl S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382(13):1278–1280
- Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12(04):372 <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372> cited 2020 May 12 [Internet]
- Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127:104370
- Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108214
- Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Pal R, Bhadada SK. Managing common endocrine disorders amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(05):767–771
- Ricardo Giacaglia L. COVID-19, OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA. *ULAKES J Med Giacaglia, L. ULAKES J Med [Internet]* 2020 Jul 20 [cited 2020 Nov 26];1:2020–1. Available from: <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes>
- Busetto L, Bettini S, Fabris R, et al. Obesity and COVID-19: An Italian Snapshot. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(09):1600–1605
- Costa TRM, Correia RS, Silva Pdos S, et al. A obesidade como coeficiente no agravamento de pacientes acometidos por COVID-19. *Res Soc Dev* 2020;9(09):e395997304 cited 2020 Nov 26. Doi: 10.33448/rsd-v9i9.7304
- Piva S, Filippini M, Turla F, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care* 2020;58:29–33
- Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation* 2020;142(01):4–6
- Moreira GS, Barros De Souza L, Reis M, Freire PB. Obesidade e agravamento da COVID-19-Artigo de revisão. *Heal Resid J - HRJ* 2020;1(06):63–70 Available from: <https://escresidencias.emnuvens.com.br/hrj/article/view/27>
- Kondrup J, Ramussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. Vol. 22. *Clinical Nutrition Churchill Livingstone*; 2003:321–36
- Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020;43(07):1392–1398
- Peng Y, Meng K, He M, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of 244 Cardiovascular Patients Suffering From Coronavirus Disease in Wuhan, China. *J Am Heart Assoc* 2020;9(19):e016796
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55(05):2000547
- Galvão MH, Roncalli AG. Português FATORES ASSOCIADOS A MAIOR RISCO DE OCORRÊNCIA DE ÓBITO POR COVID-19: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA A PARTIR DE CASOS CONFIRMADOS.
- Ministério da Saúde. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/>
- Garcia LP. Dimensões de sexo, gênero e raça na pesquisa sobre COVID-19. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras* 2020;29(03):e20202207 Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01705-x>
- Nogueira J, Silva DA. OBESIDADE E COVID-19: QUAIS AS EVIDÊNCIAS? *Rev Artig Com* 2020;21:e5346–e5346 Available from: <https://www.acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/5346>
- Estrela FM, Soares CFSE, Cruz MAD, et al. Covid-19 Pandemic: reflecting vulnerabilities in the light of gender, race and class. *Cien Saude Colet* 2020;25(09):3431–3436

PIMENTEL, Rodrigo Fernandes Weyll; DAS MERCES, Magno Conceição. A COVID-19 e o fazer ciência. *Journal of Multiprofessional Health Research*, v. 2, n. 1, p. e02. 1-e02. 2, 2021.



A COVID-19 e o fazer ciência

Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel ^{1,3,*}; Magno Conceição das Merces ^{2,3}

¹ Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (HUPES), Salvador, Bahia, Brasil

² Universidade do Estado da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

³ Journal of Multiprofessional Health Research, Editora Sanus, Salvador, Bahia, Brasil

No último ano, fomos açambarcados pelo surgimento de uma nova doença que gerou impactos profundos nas sociedades globalmente. A Doença do Coronavírus 2019 ou COVID-19 se apresenta como uma patologia apoiada no desencadeamento de uma cascata inflamatória com liberação de citocinas e substâncias inflamatórias no plasma [1]. Diante disso, diversas tentativas de contornar o surgimento destas alterações vem aparecendo no meio científico.

A exploração de drogas que seriam potencialmente eficazes no combate ao COVID-19 foi uma estratégia ativamente executada pelos cientistas. Contudo, nenhum antiviral foi, de fato, comprovado como sendo específico no controle das alterações provocadas pela COVID-19 até o momento [2]. Já alguns pesquisadores acreditam que, como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo ocasionada pelo coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) é fruto da resposta inflamatória, a liberação de mediadores inflamatórios poderia ser modulada através do uso de alguns substratos nutricionais ou imunonutrição [3,4].

A maior esperança recai atualmente sobre as vacinas. O esforço global para a criação de imunizantes contra a COVID-19 é sem precedentes em termos de escala e velocidade. Isso representou uma importante mudança em relação ao caminho tradicional de desenvolvimento de vacinas [5].

A pandemia da infecção pelo SARS-CoV-2 deixou mais evidente o quanto a ciência é dinâmica e mantém-se desafiada constantemente a responder aos anseios da sociedade moderna. Além disso, pôde também revelar o quanto a produção de conhecimento científico ainda carece de estrutura, financiamento, parcerias e mão-de-obra qualificada em todo o mundo.

É com o intuito de fomentar a ciência e apoiar os pesquisadores que o *Journal of Multiprofessional Health Research* inicia o seu segundo ano de atividades, após um breve, porém interessante início em 2020. Acreditamos que a construção de conhecimento advém de mentes humanas capazes e inovadoras, que ousam pensar além, criar hipóteses e testar as suas ideias. Convidamos a todos a seguir conosco nesta jornada.

Bem-vindo ao novo ano e que possamos fazer o novo acontecer!

REFERÊNCIAS

*Correspondência:
Rua Augusto Viana, SN, Canela, Salvador, Bahia, Brasil. Cep:40.110-060.
E-mail: rodrigo.pimentel@journalmhr.com

Received: Jan 11, 2021 Approved: Jan 12, 2021

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020 May 1;109:102433.
2. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther [Internet]*. 2020 Feb 29 [cited 2021 Jan 12];14(1):58–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147628/>
3. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clinical Nutrition*. 2011 Oct;30(5):578–84.
4. Pimentel RFW, Mercedes MC das, Silva DAR da, Souza MC de, Cerqueira MMB da F, Figueiredo PCM de, et al. The role of oral supplementation with immunonutrients in the inflammatory response in patients with COVID-19. *Res Soc Dev [Internet]*. 2020 Aug 14 [cited 2021 Jan 12];9(9):e126997115. Available from: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7115>
5. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 May 1;19(5):305.

APÊNDICE C – *E-book* interativo “Manual de Terapia Nutricional para Pacientes com COVID-19”

MANUAL DE TERAPIA NUTRICIONAL

PARA PACIENTES COM COVID-19

RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL
MAGNO CONCEIÇÃO DAS MERCES



EDITORA SANUS

MANUAL DE TERAPIA NUTRICIONAL

PARA PACIENTES COM COVID-19

RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL
MAGNO CONCEIÇÃO DAS MERCES



SOBRE OS AUTORES



MAGNO CONCEIÇÃO DAS MERCES

Biólogo, Enfermeiro e Epidemiologista
Mestre em Saúde Coletiva (Epidemiologia)
Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)
Doutor em Ciências da Saúde (Pesquisa Clínica)
Faculdade de Medicina da Bahia / Universidade Federal da Bahia (FAMEB-UFBA)
Professor Adjunto da Universidade do Estado da Bahia (UNEB)
Professor do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
(MEPISCO/UNEB)

RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL

Médico Cirurgião Geral e Nutrólogo
Título de Especialista em Nutrologia
Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) e Associação Médica Brasileira (AMB)
Especialização em Nutrologia Enteral e Parenteral
Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN)
Mestre em Saúde Coletiva
Universidade do Estado da Bahia (UNEB)
Professor da Universidade do Estado da Bahia (UNEB)





AGRADECIMENTOS

Este Manual de Terapia Nutricional para Pacientes com COVID-19 não existiria se não fosse pela contribuição de múltiplas pessoas e instituições às quais somos extremamente gratos. Correndo o grande risco de não mencionarmos alguns desses parceiros, queremos deixar expressos os nossos agradecimentos.

Primeiramente, agradecemos aos pacientes do Hospital Geral Ernesto Simões Filho. Este *ebook* foi pensado para ajudá-los a passar mais rapidamente pelo processo de recuperação. Sem a participação deles na pesquisa que originou a necessidade de criar este Manual, muitos dos conhecimentos aqui expostos não seria possível. Nosso muito obrigado!

Nossa imensa gratidão a nossa família que sempre entendeu nossa ausência pela imposição da rotina apertada de trabalho. Você sabem que fazemos o que gostamos e nos apoiam incondicionalmente.

Agradecemos também aos professores que contribuíram com sugestões e material para a montagem deste Manual. Deixamos registrado nosso carinho especial ao Prof. Dr. Durval Ribas Filho, Profa. Dra. Isolda Negreiros, Prof. Dr. Márcio Costa de Souza e Prof. Me. Sandra Fernandes pela ativa participação com envio de textos, orientações e vídeos.

Muitas instituições também merecem nossos sinceros agradecimentos pela disponibilidade da sua estrutura física e material para a construção deste produto. Primeiramente, a Universidade do Estado da Bahia, agradecemos a disponibilização de material e recursos para a realização dos estudos que deram fruto a este *ebook*. Agradecemos a Universidade Federal da Bahia pela parceria também na condução do trabalho, especificamente no nome do Prof. Dr. Argemiro D'Oliveira Jr. e no Prof. Dr. Paulo Machado.

Enfim, estes textos e páginas são frutos de muitas mentes e mãos. Obrigado a todos!





SUMÁRIO

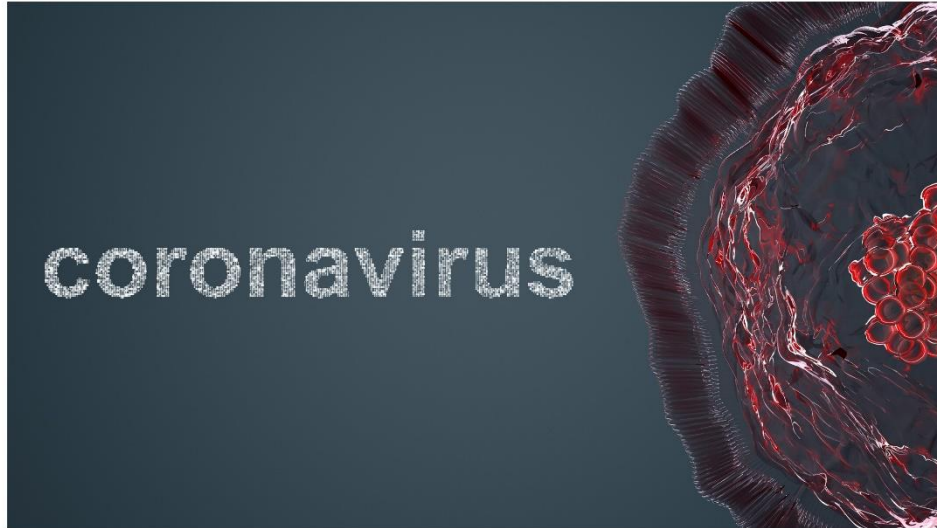
APRESENTAÇÃO	6
INTRODUÇÃO	7
ASPECTOS GERAIS SOBRE O SARS-CoV-2 E A COVID-19	8
DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE COVID-19	8
FISIOPATOLOGIA DA COVID-19	9
PAPEL DA IL6, DO TNF- α E DA PROTEÍNA C REATIVA NA COVID-19	9
ASPECTOS GERAIS SOBRE A IMUNONUTRIÇÃO E A COVID-19	10
DEFINIÇÃO DE IMUNONUTRIÇÃO E SEUS BENEFÍCIOS	10
IMUNONUTRIENTES E SUAS FUNÇÕES	11
IMUNONUTRIÇÃO E A COVID-19	13
PROTOCOLO DE TERAPIA NUTRICIONAL	15
REFERÊNCIAS	19
ANEXOS	22
<i>Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)</i>	22
<i>Nutrition Risk Screening 2002 (NRS)</i>	23
<i>The Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)</i>	24

APRESENTAÇÃO

Este Manual de Terapia Nutricional em Pacientes com COVID-19, no formato de um *ebook* interativo, é o produto técnico originado da dissertação de mestrado intitulada: "EFEITO DA IMUNONUTRIÇÃO NOS NÍVEIS SÉRICOS DE PROTEÍNA C REATIVA E DE LINFÓCITOS EM PACIENTES COM COVID-19: Ensaio Clínico Duplo-Cego Randomizado Controlado", vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (MEPISCO) do Departamento de Ciências da Vida (DCV) da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Campus I, Salvador, Bahia. Ele tem o objetivo de apresentar aos profissionais de saúde do âmbito ambulatorial e hospitalar algumas considerações referentes ao impacto da COVID-19 no estado nutricional dos pacientes acometidos por essa doença e como podemos minimizá-los. Através da interação com as informações contidas neste documento, acreditamos ser possível melhorar a qualidade de vida dos indivíduos internados por COVID-19.



INTRODUÇÃO

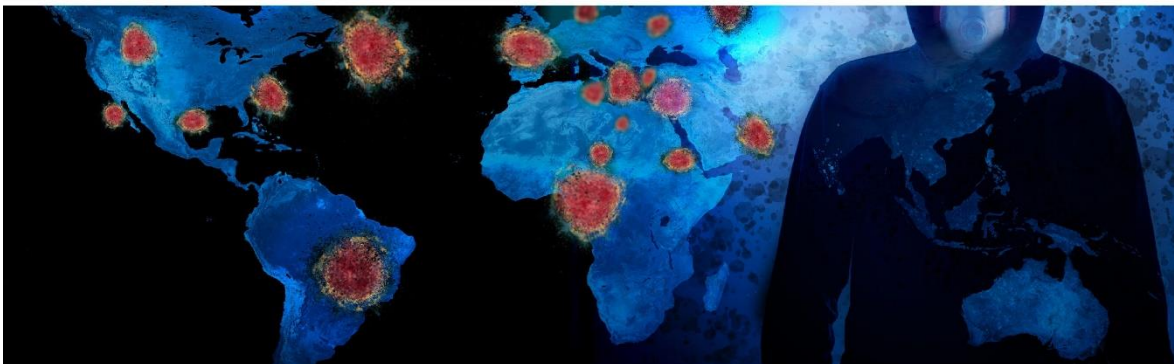


Os coronavírus são vírus da família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales* que tem como material genético o ácido ribonucléico (RNA). Eles costumam infectar humanos e outros mamíferos (HUANG et al., 2020). A maioria das infecções por coronavírus são brandas, porém duas recentes epidemias causadas por ele ao redor do mundo chamaram atenção.

A primeira, causada pelo coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), acometeu mais intensamente a Ásia, com uma taxa de mortalidade de 10% (CHENG et al., 2007; KSIĄZEK et al., 2003). Já a segunda, desencadeada pelo coronavírus relacionada a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), se alastrou pela região do Oriente Médio com uma taxa de mortalidade de 37% (DE GROOT et al., 2013; NASSAR et al., 2018).

Em dezembro de 2019, alguns pacientes na cidade de Wuhan, China, passaram a apresentar uma pneumonia de etiologia desconhecida (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Após análises laboratoriais, um novo coronavírus foi isolado do trato respiratório de portadores da doença: o Coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) (HUANG et al., 2020). Desde então, o novo vírus se espalhou por todos os países do mundo, causando a COVID-19.

No mundo, a COVID-19, até o fim de junho de 2021, havia acometido 181.521.067 pessoas, com 3.937.437 mortes reportadas à Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD, [s. d.]). Já no Brasil, no mesmo período, 18.557.141 pessoas tinham sido infectadas pelo SARS-CoV-2 com 518.066 óbitos oficiais no país (CORONAVÍRUS BRASIL, [s. d.]).



ASPECTOS GERAIS SOBRE O SARS-COV-2 E A COVID-19

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DA COVID-19



O diagnóstico da COVID-19 está baseado no isolamento de ácido nucléico do SARS-CoV-2 através de técnica de detecção molecular - Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) (AHN et al., 2020).

O SARS-CoV-2 pode causar cinco espectros básicos de infecção: pessoas assintomáticas (1,2%); casos leves a moderados (80,9%); casos graves (13,8%); casos críticos (4,7%); e óbitos (2,3% em todos os casos reportados) (JIN et al., 2020). Os sintomas mais comuns são: febre (98%), tosse (76%) e mialgia ou fadiga (44%). Menos comumente é relatada a presença de secreção em vias aéreas (28%), cefaleia (8%), hemoptise (5%) e diarreia (3%) (HUANG et al., 2020). O tempo médio de incubação do vírus foi estimado em 5,2 dias (IC95% 4,1-7,0) (LI, Q. et al., 2020). Exames bioquímicos mostraram normal ou diminuída contagem de leucócitos com linfopenia, além de aumento de marcadores inflamatórios. Já o padrão tomográfico dos pulmões destes pacientes demonstraram envolvimento bilateral com padrão de vidro fosco e áreas de consolidação (HUANG et al., 2020; ZHU et al., 2020)

A COVID-19 É TRANSMITIDA ATRAVÉS DO CONTATO ENTRE AS PESSOAS (HOEHL ET AL., 2020).



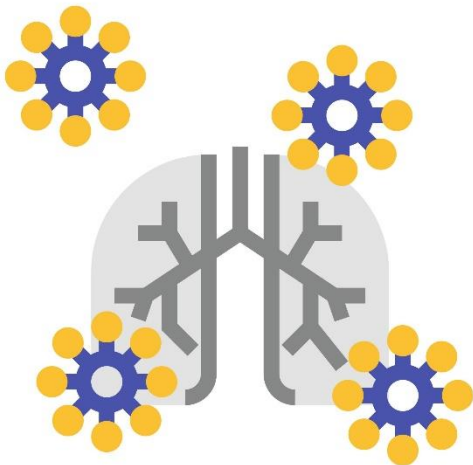
FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

A Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2) humana é o receptor funcional do SARS-CoV-2 para entrada nas células (ZHOU et al., 2020) e também está associado ao aparecimento da SDRA, complicação comum da COVID-19 (MEYER; CHRISTIE, 2013).

A fisiopatologia da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) envolve três etapas: a primeira fase de evolução da lesão pulmonar é chamada de fase exsudativa. Ela é caracterizada por um dano alveolar e uma ruptura das barreiras epiteliais com consequente acúmulo de líquido dentro das estruturas alveolares. A segunda fase da síndrome é chamada de proliferativa. Esta etapa é caracterizada pelo processo inicial de reparo das lesões.

Por fim, a fase fibrótica da SDRA pode não ocorrer em todos os pacientes. Sendo assim, marcadores inflamatórios sugerem uma explicação molecular para a ocorrência de SDRA grave e ainda representam um possível tratamento para a ocorrência das complicações nas infecções por SARS-CoV-2 (JIN et al., 2020).

PAPEL DA IL6, DO TNF- α E DA PROTEÍNA C REATIVA NA COVID-19



Vários estudos têm demonstrado que a IL6 tem importante papel nas doenças virais, especialmente no trato respiratório, seja produzindo resposta imune, seja exacerbando a patologia e promovendo a sobrevivência viral. Esta interleucina é produzida em resposta ao dano tecidual e influencia a proliferação de células imunes adaptativas e inatas, especialmente a nível pulmonar (MESSINA et al., 2020). Outra evidência na literatura sugere que níveis elevados de IL6, através de diferentes mecanismos, podem interferir no clearance viral. Isto poderia de certa forma estabelecer um estado de virulência persistente nos hospedeiros (ROBB et al., 2016).

O TNF- α é uma citocina envolvida em inflamação sistêmica, liberada principalmente pelos macrófagos. Em infecções virais das vias aéreas pela influenza, por exemplo, a expressão de TNF- α nas células epiteliais reforça a resposta imunológica antiviral (MESSINA et al., 2020).

A PCR é uma proteína de fase aguda com produção hepática induzida pela IL6 no fígado. Ela serve como um biomarcador sensível de inflamação, infecção e danos teciduais, aumentando rápida e sensivelmente durante respostas inflamatórias agudas (LIU, F. et al., 2020; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003). Um estudo realizado na província de Hunan, China, revelou que este marcador se mostrou mais elevado nos pacientes com maior severidade de doença, quando comparado com aqueles com quadros moderados (TAN et al., 2020). Outro trabalho conduzido na China constatou que PCR e IL6 aumentadas serviram como prognóstico de evolução para gravidade (LIU, F. et al., 2020).

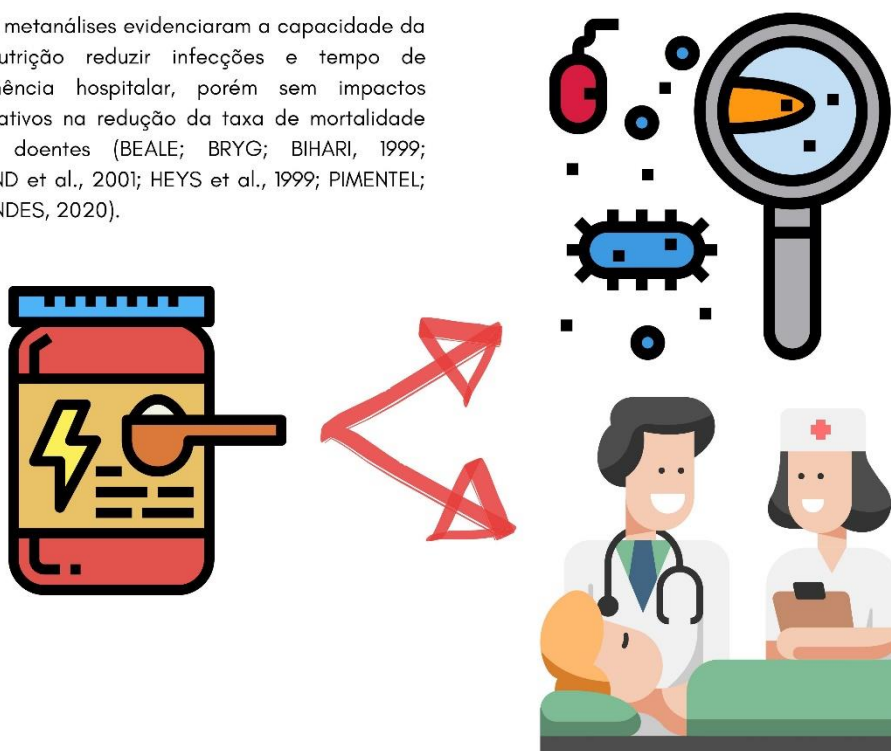
Por fim, nos pacientes com COVID-19, quanto maior os níveis séricos da IL6 e do TNF- α , menor é a função das células T e vice-versa (DIAO et al., 2020). Isto reforça a ideia de que o controle da liberação de citocinas e marcadores inflamatórios possa ser um caminho para o tratamento da doença provocada pelo SARS-CoV-2.

ASPECTOS GERAIS SOBRE A IMUNONUTRIÇÃO E A COVID-19

DEFINIÇÃO DE IMUNONUTRIÇÃO E SEUS BENEFÍCIOS

Imunonutrição é a ciência que estuda as interações entre a nutrição e o sistema imune, infecção, inflamação e a lesão ou dano dos tecidos (ZAPATERA et al., 2015). Ela se refere sobre a capacidade de modulação do sistema imune através de intervenções específicas com nutrientes dietéticos (CALDER, 2003). Há mais de 20 anos, existe o reconhecimento de que a suplementação com imunonutrientes pode alterar o curso de doenças críticas (BEALE; BRYG; BIHARI, 1999).

Quatro metanálises evidenciaram a capacidade da imunonutrição reduzir infecções e tempo de permanência hospitalar, porém sem impactos significativos na redução da taxa de mortalidade destes doentes (BEALE; BRYG; BIHARI, 1999; HEYLAND et al., 2001; HEYS et al., 1999; PIMENTEL; FERNANDES, 2020).



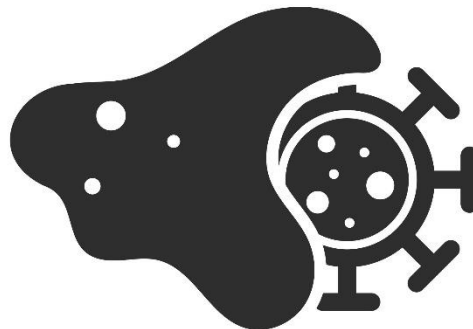
IMUNONUTRIENTES E SUAS FUNÇÕES

ARGININA

A arginina é um aminoácido condicionalmente essencial em certos processos de estresse metabólico. Os efeitos benéficos deste nutriente incluem sua função secretagoga de hormônios anabólicos, suporte a atividade de células imunes (especialmente os linfócitos T), desintoxicação da amônia e melhora dos processos cicatriciais através do metabolismo da prolina e das poliaminas (BANSAL; OCHOA, 2003).

A deficiência de arginina implica na capacidade da resposta imune por causar anormalidades nos receptores das células T, aumentando a chance de contração de infecções e impactando nos processos de cicatrização. Neste cenário, suplementar este aminoácido ajuda a reverter o estado imunossupressor (OCHOA; MAKARENKOVA; BANSAL, 2004; POPOVIC; ZEH III; OCHOA, 2007).

Além do papel no sistema imunológico, a arginina parece servir como principal substrato para a produção de Óxido Nítrico (ON) através da ação da enzima Óxido Nítrico Sintetase (NOS). O ON pode regular uma série de processos importantes na fisiopatologia da SDRA, incluindo o tônus vascular, a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos e o consumo de oxigênio mitocondrial (WARE et al., 2013).



12

IMUNONUTRIENTES E SUAS FUNÇÕESÁCIDOS GRAXOS ω -3

Os ácidos graxos ω -3 oriundos de peixes de águas frias, especialmente os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) são os metabólitos ativos do ácido alfa-linolênico (ALA). Os seres humanos possuem uma capacidade limitada de sintetizar EPA e DHA através da metabolização do ALA da dieta (apenas 8% é convertido) (BISTRAN; MCCOWEN, 2006). Durante um processo de doença grave aguda a capacidade de conversão da ALA em EPA e DHA diminui. Sendo assim, a suplementação destes ácidos graxos ω -3 se torna essencial.

Na SDRA, especialmente, os ácidos graxos ω -3 demonstraram melhorar a complacência pulmonar, a oxigenação e o tempo de ventilação mecânica e de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (SINGER; SHAPIRO, 2009). Apesar de não se saber ao certo o papel da suplementação destes lipídeos nos pacientes acometidos com esta síndrome, acredita-se que eles sejam capazes de reduzir espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-8 (GARCÍA DE ACILU et al., 2015).



IMUNONUTRIÇÃO E COVID-19



A fisiopatologia da COVID-19 está embasada na inflamação. Não há nenhum estudo até este momento que tenha avaliado o efeito direto da imunonutrição em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2. Alguns trazem o racional teórico de que o suporte nutricional adequado seria capaz de manter a função imunológica (CALDER, 2020; CALDER et al., 2020; DI RENZO et al., 2020; MESSINA et al., 2020; ROGERO et al., 2020).

É óbvio como a subalimentação pode interferir na evolução de qualquer doença. A peculiaridade da COVID-19 é que esta doença pode exigir medidas mais invasivas, quando o apoio nutricional pode se tornar muito problemático pelas circunstâncias. Assim, é aconselhado que diferentes estratégias devam ser consideradas nesta situação, como o uso de fórmulas específicas hiperproteicas, altamente digestíveis, enriquecidas com ácidos graxos ω -3 ou outros nutrientes anti-inflamatórios ou imunomoduladores (CACCIALANZA et al., 2020).

Considerando que a COVID-19 pode gerar a SDRA que, por sua vez, é decorrente da liberação de citocinas pró-inflamatórias e da baixa atividade linfocitária, uma modificação do regime dietético, a fim de modular esta resposta imunológica, poderia ser muito útil, tanto para prevenir a infecção quanto para cuidar dos pacientes já acometidos pela doença (MESSINA et al., 2020).

O vídeo abaixo adaptado de Pimentel *et al.*, 2020, ilustra como a ingestão de imunonutrientes poderia modular a resposta inflamatória e o controle da infecção pela COVID-19.

IMUNONUTRIÇÃO E COVID-19

Pesquisa recente realizada pelo nosso grupo de trabalho teve como objetivo avaliar como o uso de suplementos orais com imunonutrientes afeta os níveis séricos de Proteína C Reativa (PCR) e a contagem de linfócitos em pacientes infectados com COVID-19. Para isso foi conduzido um ensaio clínico, longitudinal, prospectivo, analítico, controlado, randomizado, duplo-cego no período de julho a dezembro de 2020.

Foram acompanhados 43 pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 randomizados para receber suplemento normocalórico hiperproteico padrão (controle) ou suplemento enriquecido com imunonutrientes (experimento) por um período de 07 dias. Estes participantes foram acompanhados durante o período de 08 dias, envolvendo a avaliação de risco e estado nutricional, coleta de amostras de sangue para exames hematológicos (hemograma completo) e bioquímicos (PCR).



A média do Índice de Massa Corporal (IMC) foi de 27,6 ($\pm 0,8$) kg/m² e 58,1% tinham baixo risco nutricional medido pelo *Nutritional Risk Screening* 2002 (NRS 2002). No grupo experimento, houve uma redução média da PCR de 23,6 mg/dl, enquanto no controle a diminuição foi de 14,8 mg/dl ($p=0,002$). Houve um aumento médio de linfócitos no grupo experimento (+367,5 céls./mm³) e uma redução no grupo controle (-282,8 céls./mm³) ($p=0,107$).

O estudo evidenciou que a suplementação com arginina e ácidos graxos omega-3 proporcionou um risco de 4,45 vezes de diminuir a Proteína C Reativa em 30% ou mais quando comparados a suplementação hiperproteica apenas. Já para aumentar a contagem de linfócitos em 30% ou mais, a imunonutrição apresentou um risco 1,28 vezes maior de alcançar esta meta quando comparado ao uso de suplemento rico em proteínas apenas.

Foi possível concluir, com isso, que o uso de suplemento oral enriquecido com imunonutrientes parece ser capaz de reduzir os níveis séricos de PCR e aumentar a contagem de linfócitos, sem ocorrência de eventos adversos que comprometam sua utilização.



PROTOCOLO DE TERAPIA NUTRICIONAL

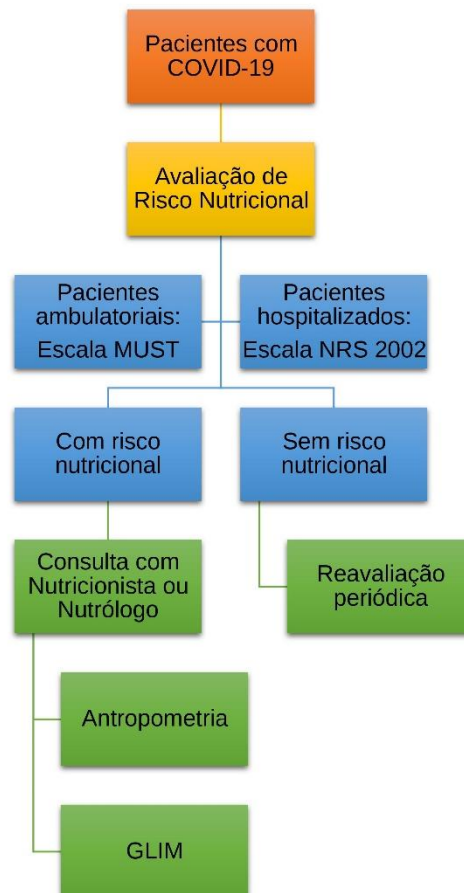
Diante das últimas evidências científicas e embasados nas recomendações da *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) e da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), sugerimos um protocolo básico para atendimento nutricional dos pacientes portadores de COVID-19.

1º PASSO: AVALIAR O RISCO E O ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE COM COVID-19

Primeiramente, todo paciente com COVID-19 deve passar por uma avaliação do risco e do seu estado nutricional. Sugere-se que os pacientes ambulatoriais e domiciliares devam ser submetidos a triagem através da escala *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST – clique aqui para acessar). Já para aqueles que estejam internados em ambiente hospitalar, o rastreamento de risco nutricional deverá ser feito utilizando-se a escala *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS 2002 – clique aqui para acessar).

Em seguida, os pacientes identificados como portadores de alto risco nutricional deverão ser, preferencialmente, avaliados por um profissional nutricionista ou nutrólogo para levantamento de dados antropométricos, diagnóstico de desnutrição e prescrição dietética. Uma ferramenta útil para realizar o diagnóstico de desnutrição é a *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM – clique aqui para acessar).

Veja abaixo o fluxograma proposto.



PROTOCOLO DE TERAPIA NUTRICIONAL

2º PASSO: CALCULAR AS NECESSIDADES NUTRICIONAIS

Em seguida é importante que sejam calculadas as necessidades nutricionais e calóricas e proteicas diárias de cada paciente, de acordo com a sua condição clínica. Veja:

META CALÓRICA

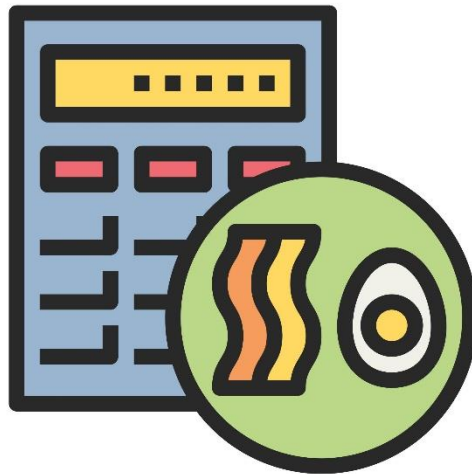
- Pacientes idosos com comorbidades:
 - 27 kcal por quilograma de peso atual por dia;
- Pacientes com múltiplas comorbidades e severamente desnutridos:
 - 30 kcal por quilograma de peso atual por dia;
- Pacientes idosos em geral:
 - 30 kcal por quilograma de peso atual por dia;

META PROTEICA

- Pacientes idoso:
 - 1g de proteína por quilograma de peso atual por dia;
- Pacientes hospitalizados com comorbidades:
 - > 1 g de proteína por quilograma de peso atual por dia.

LIPÍDIOS E CARBOIDRATOS

As quantidades de lipídios e carboidratos devem ser adaptados às necessidades diárias numa razão de lipídios/carboidrato de 30% : 70% nos pacientes sem disfunção respiratória e de 50% : 50%, naqueles em ventilação mecânica.



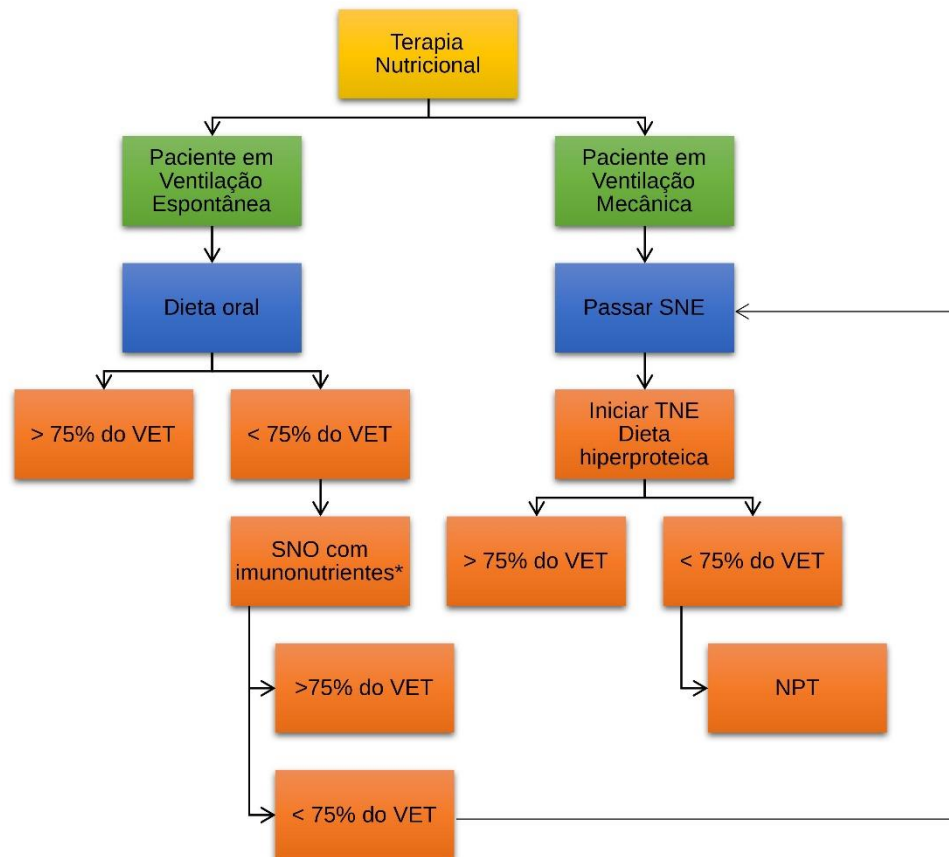
PROTOCOLO DE TERAPIA NUTRICIONAL

3° PASSO: DECIDIR A TERAPIA NUTRICIONAL A SER INSTITUÍDA

Os pacientes que estão em ventilação espontânea devem ter a via oral preservada como forma de via alimentar principal, por ser mais fisiológica. Todas as vezes que o paciente não consiga atingir metas nutricionais com a dieta padrão ou com modificações alimentares, é interessante que seja ofertados Suplementos Nutricionais Oraís (SNO) na tentativa de otimizar o Valor Energético Total (VET) ofertado a ele.

Diante das novas evidências, na tentativa de modular o sistema imunológico e diminuir a cascata inflamatória destes doentes, o SNO com imunonutrientes pode ser tentado e avaliado o custo benefício. Se ainda assim não for possível atingir pelo menos 75% do VET, uma Sonda Nasoenteral (SNE) deve ser passada e instituída a Terapia Nutricional Enteral (TNE) de forma suplementar ou substitutiva, quando necessário, para atingirmos as metas. Em último caso, se não for possível alcançarmos o objetivo da Terapia Nutricional com TNE, a Nutrição Parenteral Total (NPT) ou suplementar deve ser realizada. O tempo de espera máximo para atingirmos VET é de até 01 semana.

Já para os pacientes em ventilação mecânica, deve iniciar a TNE mais precocemente possível, com uso de dieta hiperproteica. Contudo, ainda não há na literatura elementos que sustentem o uso de imunonutrientes nestes casos. Veja o fluxograma:



* Contraindicados em caso de disfunção hepática ou renal; fornecer ao menos 400kcal/dia na forma de suplemento com imunonutrientes por um período mínimo de 07 dias.

PROTOCOLO DE TERAPIA NUTRICIONAL

4° PASSO: CONSIDERAÇÕES FINAIS

Algumas recomendações se fazem importantes e não devem ser esquecidas:

- A atividade física continua sendo estratégia importante para evitar sarcopenia e queda da funcionalidade. Portanto, todo paciente que não possua contraindicação deverá manter algum grau de mobilidade e os gastos energéticos e proteicos devem ser corrigidos pelo grau de atividade física desempenhada;
- Nos pacientes com risco elevado de broncoaspiração, a cabeceira deve ser sempre elevada para evitar a sua ocorrência. Não há, a princípio, impeditivos para uso da SNE em posição gástrica nos pacientes com COVID para início de TNE;
- Doses diárias de vitaminas e minerais devem ser assegurados aos pacientes com COVID-19 que estejam sob risco de deficiência de micronutrientes. Isto pode melhorar a defesa nutricional geral anti-infecção, porém esta suplementação não deve ter caráter curativo ou preventivo contra a infecção pelo SARS-CoV-2.



VÍDEO EXPLICATIVO DO PROTOCOLO DE TERAPIA NUTRICIONAL

Assista o vídeo abaixo com um resumo do protocolo de Terapia Nutricional proposto por este Manual para os pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

- AHN, D. G. et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Microbiology and Biotechnology*, Seoul, v. 30, n. 3, p. 313-324, 2020. Available at: <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
- BANSAL, V.; OCHOA, J. B. Arginine availability, arginase, and the immune response. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, London, v. 6, n. 2, p. 223-228, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1097/00075197-200303000-00012>
- BARAZZONI, R. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 1631-1638, 2020b. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>. Acesso at: 26 Jun. 2021.
- BEALE, R. J.; BRYG, D. J.; BIHARI, D. J. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Critical Care Medicine*, New York, v. 27, n. 12, p. 2799-2805, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1097/00003246-199912000-00032>
- BISTRIAN, B. R.; MCCOWEN, K. C. Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: Key controversies. *Critical Care Medicine*, New York, v. 34, n. 5, p. 1525-1531, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000216704.54446.FD>
- CACCIALANZA, R. et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*, Burbank, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>
- CALDER, P. C. Immunonutrition. *British Medical Journal*, London, v. 327, n. 7407, p. 117-118, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7407.117>
- CALDER, P. C. et al. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, Basel, v. 12, n. 4, p. 1181, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12041181>
- CHENG, V. C. C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, v. 20, n. 4, p. 660-694, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>
- CORONAVÍRUS BRASIL. [S. l.], [s. d.]. Available at: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso at: 29 Jun. 2021.
- DE GROOT, R. J. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *Journal of Virology*, Washington, v. 87, n. 14, p. 7790-7792, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1128/jvi.01244-13>
- DI RENZO, L. et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *Journal of Translational Medicine*, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 415, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02594-4>
- GARCÍA DE ACILU, M. et al. The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical Review. *BioMed Research International*, [s. l.], v. 2015, p. 653750, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/653750>
- HEYLAND, D. K. et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 286, n. 8, p. 944-953, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.286.8.944>

REFERÊNCIAS

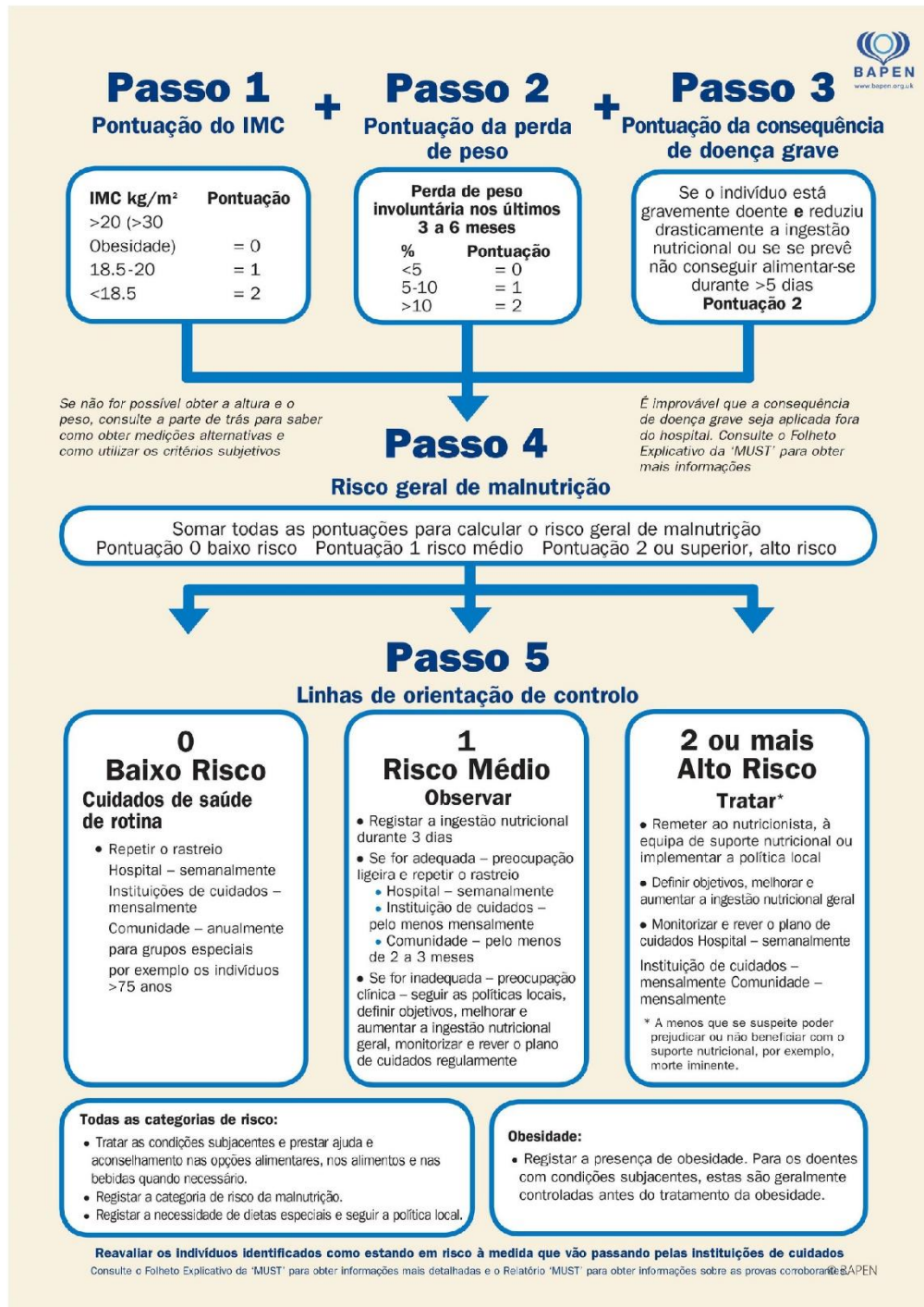
- HEYS, S. D. et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Annals of Surgery*, Philadelphia, v. 229, n. 4, p. 467-477, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1097/0000658-199904000-00004>
- HOEHL, S. et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 13, p. 1278-1280, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001899>
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- JIN, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, Basel, v. 12, n. 4, p. 372, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- KONDRUP, J. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical Nutrition*, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 415-421, 2003. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00098-0). Acesso at: 26 Jun. 2021.
- KSIAZEK, T. G. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 348, n. 20, p. 1953-1966, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>
- LI, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- LIU, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, Amsterdam, v. 127, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
- MESSINA, G. et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 21, n. 9, p. 3104, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>
- MEYER, N. J.; CHRISTIE, J. D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 34, n. 4, p. 459-474, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351121>
- NASSAR, M. S. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. *European review for medical and pharmacological sciences*, Roma, v. 22, n. 15, p. 4956-4961, 2018. Available at: https://doi.org/10.26355/eurrev_201808_15635
- OCHOA, J. B.; MAKARENKOVA, V.; BANSAL, V. A rational use of immune enhancing diets: When should we use dietary arginine supplementation? *Nutrition in Clinical Practice*, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 216-225, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1177/0115426504019003216>
- PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1172/jci18921>

REFERÊNCIAS

- PIMENTEL, R. F. W.; FERNANDES, S. L. Effects of Parenteral Glutamine in Critically Ill Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutricion hospitalaria*, [s. l.], 2020. Available at: <https://doi.org/10.20960/NH.02949>
- POPOVIC, P. J.; ZEH III, H. J.; OCHOA, J. B. Arginine and Immunity. *The Journal of Nutrition*, Oxford, v. 137, n. 6, p. 1681S-1686S, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1681S>
- ROGERO, M. M. et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine*, [s. l.], v. 156, p. 190-199, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005>
- ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, London, v. 109, p. 102433, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- SINGER, P.; SHAPIRO, H. Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, London, v. 12, n. 2, p. 123-128, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328322e70f>
- TAN, C. et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of Medical Virology*, New York, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
- WARE, L. B. et al. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Critical Care*, London, v. 17, n. 1, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc11934>
- WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD | WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD WITH VACCINATION DATA. [S. l.], [s. d.]. Available at: <https://covid19.who.int/>. Acesso at: 29 Jun. 2021.
- ZAPATERA, B. et al. Inmunonutrición: Metodología y aplicaciones. *Nutricion Hospitalaria*, Madrid, v. 31, p. 145-154, 2015. Available at: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8762>

ANEXOS

Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)



ANEXOS

Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002)

Situação nutricional comprometida		Gravidade da doença (= aumento nas necessidades)	
Pontuação		Pontuação	
Ausente: 0	Estado nutricional normal	Ausente: 0	Necessidades nutricionais normais
Necessidade leve: 1	Perda de peso >5% em 3 meses ou ingestão de alimentos abaixo de 50-75% da exigência normal na semana anterior.	Leve: 1	Fratura no quadril, pacientes crônicos, em especial com complicações agudas da cirrose, DPOC, Hemodiálise crônica, diabetes, oncologia.
Necessidade moderada: 2	Perda de peso >5% em 2 meses ou BMI 18,5-20,5 + condição geral debilitada ou ingestão de alimentos de 25-60% da exigência normal na semana anterior.	Moderada: 2	Grande cirurgia abdominal, acidente vascular cerebral, pneumonia grave, doenças hematológicas malignas.
Necessidade grave: 3	Perda de peso >5% em 1 mês (>15% em 3 meses) ou BMI <18,5 + condição geral debilitada ou ingestão de alimentos de 0-25% da exigência normal na semana anterior.	Grave: 3	Traumatismo craniano, transplante de medula óssea, pacientes de terapia intensiva (APACHE >10).

Pontuação (estado nutricional) + pontuação (gravidade da doença) = pontuação total:

Ajuste para a idade: se ≥ 70 anos: adicione 1 para a pontuação total acima

➔ Pontuação total ajustada por idade

ANEXOS

Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)

Critérios Fenotípicos			Critérios Etiológicos	
Perda de peso não intencional	Baixo IMC	Redução da massa muscular	Redução da ingestão ou absorção de alimentos	Inflamação
> 5% nos últimos 6 meses	< 20kg/m ² se < 70 anos	Redução validada por métodos de composição corporal*	≤ 50% da recomendação energética por >1 semana ou qualquer redução com >2 semanas ou outra condição gastrointestinal crônica que afete a absorção ou digestão de alimentos.	Doença aguda ou crônica
> 10% além dos 6 meses	< 22kg/m ² se >70 anos			
	Asia: <18,5 kg/m ² se < 70 anos			
	< 20kg/m ² se >70 anos			

* Métodos de composição corporal como por exemplo bioimpedância, tomografia computadorizada, medidas antropométricas, exame físico como circunferência da panturrilha, força de preensão palmar. Critérios etiológicos e fenotípicos para o diagnóstico de desnutrição. Adaptado de: Jensen, G.L., *et al.* GLIM Criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 0,0, 2018.

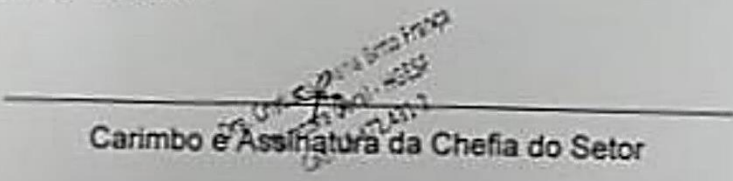


EDITORA SANUS

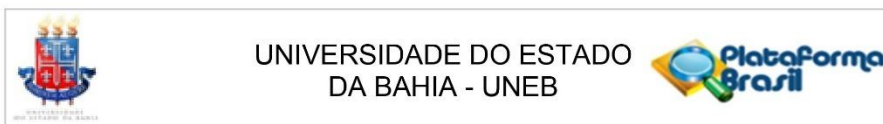
ANEXOS**ANEXO A – Carta de anuência para coleta de dados****CARTA DE ANUÊNCIA**

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos os pesquisadores RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL e MAGNO CONCEIÇÃO DAS MERCÊS a desenvolverem o seu projeto de pesquisa "EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL COM IMUNONUTRIENTES NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM COVID-19", cujo objetivo é comparar os efeitos da suplementação oral com imunonutrientes (ácidos graxos ômega 3, nucleotídeos e arginina) em pacientes acometidos pela infecção do Covid-19 na redução de substância pró-inflamatórias e consequente redução na ocorrência de SDRA nestes pacientes, nesta Instituição. Esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades. Antes de iniciar a coleta de dados o protocolo deve ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos credenciado ao sistema CEP/CONEP

Salvador, 13 de maio de 2020.


Carimbo e Assinatura da Chefia do Setor

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL COM IMUNONUTRIENTES NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM COVID-19

Pesquisador: RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31801820.0.0000.0057

Instituição Proponente: Departamento de Ciências da Vida

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

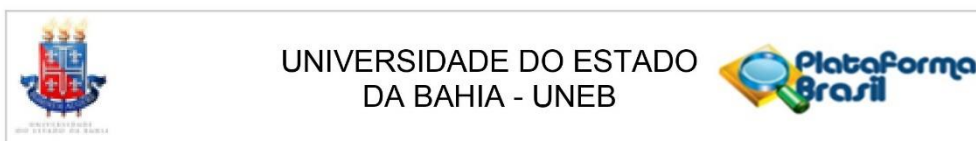
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.031.187

Apresentação do Projeto:

Pacientes que contraíram a Covid-19 apresentam alteração na contagem de leucócitos, desordens respiratórias e um aumento de citocinas e substâncias inflamatórias no plasma. Quanto maior os níveis séricos desses marcadores inflamatórios, maior é a gravidade da doença. O principal fruto da resposta inflamatória é a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo que, teoricamente, pode ser modulada através do uso de diferentes substratos nutricionais, dentre eles estão a arginina, a glutamina, os aminoácidos de cadeia ramificada, os ácidos graxos ômega 3 e os nucleotídeos. Diante da falta de estudos robustos, este estudo tem como objetivo comparar os efeitos da suplementação oral com imunonutrientes (ácidos graxos ômega 3, nucleotídeos e arginina) em pacientes acometidos pela infecção do Covid-19 na redução de substância pró-inflamatórias e consequente redução na ocorrência de SDRA nestes pacientes. Trata-se de um estudo prospectivo, duplo-cego, controlado, randomizado que será realizado em um hospital terciário especializado em atendimento a pacientes diagnosticados com Covid-19 na cidade de Salvador, Bahia. Cinquenta pacientes serão randomizados para receber ou suplemento normocalórico hiperproteico padrão (controle) ou suplemento enriquecido com imunonutrientes (experimento). No início do estudo e no 8º dia após uso de suplementação, serão colhidas amostras de sangue dos participantes para análise de albumina, contagem total de linfócitos, IL-6, TNF- e PCR.

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555
Bairro: Cabula **CEP:** 41.195-001
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3117-2399 **Fax:** (71)3117-2399 **E-mail:** cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 4.031.187

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar se o uso de suplementos orais com imunonutrientes afeta nos níveis séricos de marcadores inflamatórios (Proteína C Reativa, IL6 e TNF-) em pacientes infectados com Covid-19.

Objetivo Secundário:

Verificar a incidência de SDRA entre os pacientes infectados com Covid-19 que recebem suplemento normocalórico hiperproteico padrão ou enriquecidos com imunonutrientes. Comparar se existe diferença entre o tempo de permanência hospitalar dos pacientes infectados com Covid-19 que recebem suplemento normocalórico hiperproteico padrão ou enriquecidos com imunonutrientes. Estabelecer correlação entre o risco e o estado nutricional dos pacientes incluídos e os desfechos estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

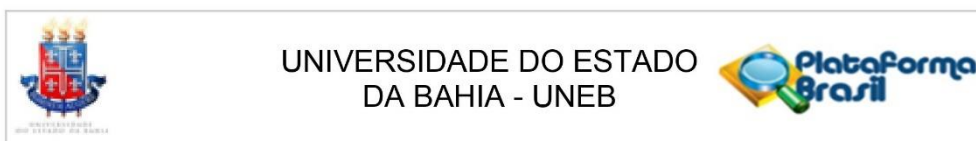
Riscos e Benefícios informados conforme orienta a Resolução nº 466/12. Conforme descrito abaixo:

Riscos:

Em todas as etapas da pesquisa, a Resolução 466/2012 referente a pesquisa envolvendo seres humanos será respeitada. Será empregado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias, imediatamente antes de serem coletados os dados da ficha de pesquisa. Os pacientes submetidos a pesquisa poderão apresentar reações alérgicas a algum componente dos suplementos utilizados, episódios de hiperglicemia, dislipidemias, vômitos, diarreia ou outras complicações inerentes ao uso de Terapia Nutricional Oral (TNO). Pode ocorrer também hematoma ou flebite no local da punção venosa para coleta de sangue. No intuito de prevenir a ocorrência de tais efeitos, todos os protocolos para administração de TNO e para realização de punção venosa serão rigorosamente seguidos. Ainda assim, em caso de ocorrência de qualquer complicação, tratamento adequado e convencional será estabelecido imediatamente, para minimização dos efeitos. A continuidade da intervenção nestes doentes será reavaliada. Os dados serão permanentemente avaliados ao longo da pesquisa e, em caso de observação de tendência a desfechos desfavoráveis, a pesquisa será sumariamente interrompida para manter a segurança dos participantes.

Benefícios:

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555	CEP: 41.195-001
Bairro: Cabula	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3117-2399	Fax: (71)3117-2399
	E-mail: cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 4.031.187

Os resultados gerados pelo estudo poderão revelar uma alternativa coadjuvante ao tratamento da SDRA, fornecendo substrato para estabelecimento de protocolos que ajudem a prevenir a ocorrência de SDRA e encurtem tempo de hospitalização em pacientes com Covid-19. Isto representará diminuição do prejuízo da qualidade de vida e da funcionalidade dos referidos doentes, contribuindo para minimizar os impactos que o Covid-19 (e outras infecções similares) terão ao redor do mundo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e exequível.

A metodologia proposta bem como os critérios de inclusão e exclusão e cronograma são compatíveis com os objetivos propostos no projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As declarações apresentadas são condizentes com as Resoluções que norteiam a pesquisa envolvendo seres humanos. Os pesquisadores envolvidos com o desenvolvimento do projeto apresentam declarações de compromisso com o desenvolvimento do projeto em consonância com a Resolução 466/12 CNS/MS, bem como com o compromisso com a confidencialidade dos participantes da pesquisa e as autorizações das instituições proponente e coparticipante.

O TCLE apresentado possui uma linguagem clara e acessível aos participantes da pesquisa e atende ao disposto na resolução 466/12 CNS/MS contendo todas as informações necessárias ao esclarecimento do participante sobre a pesquisa bem como os contatos para a retirada de dúvidas sobre o processo

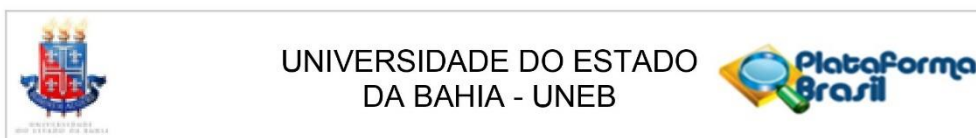
Recomendações:

Recomendamos ao pesquisador atenção aos prazos de encaminhamento dos relatórios parcial e/ou final. Informamos que de acordo com a Resolução CNS/MS 466/12 o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP- UNEB o relatório de atividades final e/ou parcial anualmente a contar da data de aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise com vista à Resolução 466/12 CNS/MS o CEP/UNEB considera o projeto como APROVADO para execução, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a serem gerados com sua aplicação e representa risco mínimo aos participantes, respeitando os princípios da autonomia, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555	CEP: 41.195-001
Bairro: Cabula	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3117-2399	Fax: (71)3117-2399
	E-mail: cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 4.031.187

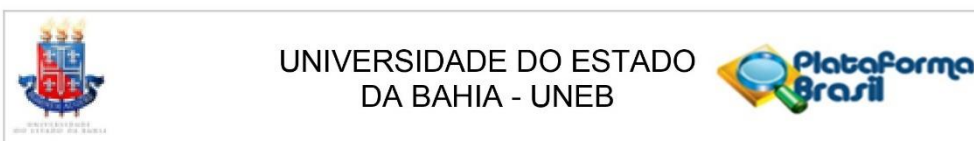
Considerações Finais a critério do CEP:

Após a análise com vista à Resolução 466/12 CNS/MS o CEP/UNEB considera o projeto como APROVADO para execução, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a serem gerados com sua aplicação e representa risco mínimo aos sujeitos da pesquisa tendo respeitado os princípios da autonomia dos participantes da pesquisa, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade. Informamos que de acordo com a Resolução CNS/MS 466/12 o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP- UNEB o relatório de atividades final e/ou parcial anualmente a contar da data de aprovação do projeto.31801820.0.0000.0057

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	FolhaDeRostoValida.pdf	15/05/2020 19:54:17	WARLEY KELBER GUSMÃO DE ANDRADE	Aceito
Outros	TermoDeAutorizacaoRODRIGOValido.pdf	15/05/2020 19:50:35	WARLEY KELBER GUSMÃO DE ANDRADE	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1555653.pdf	13/05/2020 22:15:29		Aceito
Outros	Anuencia.pdf	13/05/2020 22:15:13	RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/05/2020 23:29:20	RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto01.pdf	12/05/2020 16:38:44	RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL	Aceito
Outros	TermoDeConfidencialidade.pdf	12/05/2020 16:37:49	RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL	Aceito
Declaração de concordância	DeclaracaoDeConcordancia.pdf	12/05/2020 16:37:19	RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoDeCompromisso.pdf	12/05/2020 16:37:09	RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAutorizacao.pdf	12/05/2020 16:36:50	RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL	Aceito

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555
 Bairro: Cabula CEP: 41.195-001
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3117-2399 Fax: (71)3117-2399 E-mail: cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 4.031.187

Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	12/05/2020 16:35:28	RODRIGO FERNANDES WEYLL PIMENTEL	Aceito
----------------	------------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 15 de Maio de 2020

Assinado por:
WARLEY KELBER GUSMÃO DE ANDRADE
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555
Bairro: Cabula **CEP:** 41.195-001
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3117-2399 **Fax:** (71)3117-2399 **E-mail:** cepuneb@uneb.br

ANEXO C – Aprovação no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)

Saúde
Ministério da Saúde

REGISTRO BRASILEIRO DE
Ensaios Clínicos

USUÁRIO: rodrigofwp | SUBMISSÕES: 001 | PENDÊNCIAS: 000 | Perfil Painet | SAIR

PT | ES | EN

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

[Buscar ensaios](#)

[BUSCA AVANÇADA](#)

[HOME](#) / PAINEL

Submissões

[NOVA SUBMISSÃO](#)

Data	Título	Situação
2020/05/19 22:54	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL COM IMUNONUTRIENTES NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM COVID-19	aprovado

[MOSTRAR TODOS](#)

Observações

Data	Submissão	Contexto	Texto
2020/05/25 12:08	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL ...	attachments	Para estudos a partir de 2012, é necessário que seja...
2020/08/05 12:33	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL ...	trial-identification	O título científico do estudo deve ser exatamente igual ao...
2020/08/05 12:33	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL ...	trial-identification	O título público deve estar de acordo com o título...
2020/08/05 12:33	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL ...	trial-identification	Observação geral válida para todos os campos: nenhum campo...
2020/08/05 12:34	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL ...	trial-identification	No campo "Identificadores Secundários", no total serão 4...
2020/08/05 12:36	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL ...	sponsors	Observação geral válida para todos os campos: nenhum campo...
2020/08/05 12:36	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL ...	sponsors	O patrocinador primário é o proponente do estudo, ou seja,...
2020/08/05 12:37	EFEITO DO USO DE SUPLEMENTO ORAL ...	health-conditions	No campo "Condições de saúde ou problemas", devem ser...
2020/08/05	EFEITO DO USO DE	health-	Os campos "Condições de saúde ou

ANEXO D – Manuscrito submetido a *The New England Journal of Medicine*

Submitted to the New England Journal of Medicine



Please review the Supplemental Files folder to review documents not compiled in the PDF.

Effect of immunonutrition on serum levels of C-Reactive Protein and lymphocytes in patients with COVID-19: Randomized controlled double-blind clinical

Journal:	<i>New England Journal of Medicine</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Pimentel, Rodrigo; Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Nutrology Service; Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências da Vida Silva, Arthur; Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências da Vida Santana, Amália Ivine; Universidade Federal da Bahia Silva, Douglas; Universidade Federal da Bahia Souza, Márcio; Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências da Vida Suen, Vivian; Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Maduro, Isolda ; Universidade do Estado do Amazonas Ribas Filho, Durval; Associação Brasileira de Nutrologia D'Oliveira Jr., Argemiro; Universidade Federal da Bahia Silva, Dandara; Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências da Vida Coelho, Julita Maria; Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências da Vida Gomes, Antonio; Universidade do Estado do Rio de Janeiro Machado, Paulo Roberto; Universidade Federal da Bahia das Mercedes, Magno; Universidade do Estado da Bahia
Abstract:	<p>Background: Patients contaminated with COVID-19 undergo changes in leukocyte count, respiratory disorders, and an increase in inflammatory substances. To improve the inflammatory condition, some nutrients can be used, including arginine, omega 3 fatty acids and nucleotides. This study aims to evaluate how oral immunonutrient supplements affects serum C-Reactive Protein (CRP) levels and lymphocyte count in patients with COVID-19.</p> <p>Methods: In this double-blind clinical trial we randomized 43 adult patients with COVID-19 to receive a standard high protein normocaloric supplement (control) or an immunonutrient-enriched supplement (experiment) for 7 days. The primary outcome was to evaluate changes in total lymphocyte count and serum level of CRP. The assessment of risk and nutritional status of these patients was also performed.</p> <p>Results: Forty-three patients with mean age of 41 (+1.8) years were followed up, 39.5% of them women. The mean Body Mass Index was 27.6 (+0.8) kg/m² and 58.1% had low nutritional risk. In the</p>

Confidential: Destroy when review is complete.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	experiment group, there was a CRP reduction of 23.6 mg/L, while in the control branch the decrease was 14.8 mg/L (p=0.002). There was an increase in lymphocytes in the experiment group (+367.5 cells/mm ³) and a reduction in the control group (-282.8 cells/mm ³) (p=0.107). Relative Risk (RR) of treatment in reducing CRP by 30% or more was 4.45 (95% CI 1.79-11.07) and RR in increasing lymphocyte count by 30% or more was 1.28 (95% CI 0.67-2.45). Conclusion: We conclude that immunonutrients seem to reduce CRP levels without adverse events. Trial Registration Number: WHO Universal Trial Number (UTN) U1111-1252-3270.
--	--

Note: The following files were submitted by the author for peer review, but cannot be converted to PDF. You must view these files (e.g. movies) online.

Figure01.wmf
Graph2-T.emf
Graph-T.emf



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

**Effect of immunonutrition on serum levels of C-Reactive Protein and
lymphocytes in patients with COVID-19: Randomized controlled double-blind
clinical trial**

Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel, M.D., M.Sc.*^{1,2}, Arthur Pinto Silva, M.D. ¹, Amália
Ivine Costa Santana, B.S.N., M.Sc. ², Douglas de Souza e Silva, B.S.N., M.Sc. ²,
Márcio Costa de Souza, B.P.T., Ph.D. ¹, Vivian Marques Miguel Suen, M.D., Ph.D. ³,
Isolda Prado de Negreiros Nogueira Maduro, M.D., Ph.D. ⁴, Durval Ribas Filho, M.D.,
Ph.D. ⁵, Argemiro D'Oliveira Júnior, M.D., Ph.D. ², Dandara Almeida Reis da Silva,
M.D., M.Sc. ¹, Julita Maria Freitas Coelho, D.M.D., Ph.D. ¹, Antonio Marcos Tosoli
Gomes, B.S.N., Ph.D. ⁶, Paulo Roberto Lima Machado, M.D., Ph.D. ², Magno
Conceição das Mercês, B.S.N., Ph.D. ^{1,2}

¹ Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, Brazil

² Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Brazil

³ Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

⁴ Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil

⁵ Associação Brasileira de Nutrologia, Catanduva, Brazil

⁶ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

***Contact information:**

Departamento de Ciências da Vida – Universidade do Estado da Bahia

Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador, Bahia, Brazil - CEP: 41.150-000

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Background: Patients contaminated with COVID-19 undergo changes in leukocyte count, respiratory disorders, and an increase in inflammatory substances. To improve the inflammatory condition, some nutrients can be used, including arginine, omega 3 fatty acids and nucleotides. This study aims to evaluate how oral immunonutrient supplements affects serum C-Reactive Protein (CRP) levels and lymphocyte count in patients with COVID-19.

Methods: In this double-blind clinical trial we randomized 43 adult patients with COVID-19 to receive a standard high protein normocaloric supplement (control) or an immunonutrient-enriched supplement (experiment) for 7 days. The primary outcome was to evaluate changes in total lymphocyte count and serum level of CRP. The assessment of risk and nutritional status of these patients was also performed.

Results: Forty-three patients with mean age of 41 (+1.8) years were followed up, 39.5% of them women. The mean Body Mass Index was 27.6 (+0.8) kg/m² and 58.1% had low nutritional risk. In the experiment group, there was a CRP reduction of 23.6 mg/L, while in the control branch the decrease was 14.8 mg/L (p=0.002). There was an increase in lymphocytes in the experiment group (+367.5 cells/mm³) and a reduction in the control group (-282.8 cells/mm³) (p=0.107). Relative Risk (RR) of treatment in reducing CRP by 30% or more was 4.45 (95% CI 1.79-11.07) and RR in increasing lymphocyte count by 30% or more was 1.28 (95% CI 0.67-2.45).

Conclusion: We conclude that immunonutrients seem to reduce CRP levels without adverse events.

Trial Registration Number: WHO Universal Trial Number (UTN) U1111-1252-3270.

Keywords: Coronavirus Infections; Nutrition Therapy; Arginine; Fatty Acids; Omega-3; C-Reactive Protein; Lymphocytes.

Introduction

Coronaviruses usually infect humans and other mammals¹. Most coronavirus infections are mild.

1
2
3
4 In December 2019, some patients were admitted to hospitals in Wuhan City,
5 China, with a diagnosis of pneumonia of unknown etiology². After laboratory analyses,
6 a new coronavirus was isolated from the respiratory tract of patients with the disease,
7 named as Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2)¹.
8 Since then, the new virus has spread to every country worldwide and caused
9 Coronavirus 2019 Disease, i.e., COVID-19.
10
11
12
13

14
15 Patients contaminated with COVID-19 have had changes in their leukocyte
16 counts, respiratory disorders and increase in cytokines, markers, and inflammatory
17 substances in plasma². Among the inflammatory markers and pro-inflammatory
18 substances elevated in bloodstream, one can mention C-Reactive Protein (CRP).
19 Patients with higher serum levels of inflammatory markers worsen with greater
20 severity^{1,3}.
21
22
23
24

25 Patients infected with SARS-CoV-2 might develop Acute Respiratory
26 Distress Syndrome (ARDS). The ARDS caused by SARS-CoV-2 is the result of a
27 inflammatory response, which, in turn, it is based on the oxidative damage of proteases
28 and oxygen free radicals released by leukocytes and the excess of inflammatory
29 mediators produced. This inflammatory cascade might be modulated through ingesting
30 some nutrients⁴. This type of modulation in immune system is called immunonutrition.
31 Most used substrates for this purpose are arginine, glutamine, branched-chain amino
32 acids, ω -3 fatty acids and nucleotides⁵.
33
34
35
36
37
38

39 For managing nutritional therapy to patients with COVID-19,
40 recommendations issued by international enteral and parenteral nutrition societies
41 indicate that solutions containing ω -3 fatty acids might be an option to improve the
42 immune response in these cases^{6,7}. Several studies have also brought the hypothesis
43 that immunonutrition might be able to reduce risk of infection and change the course
44 of the disease⁸⁻¹¹. Restoring arginine stores in those infected also seem to improve
45 lymphocyte function, which prevents secondary infections¹². Unfortunately, clinical
46 trials attesting to this possibility are not yet found in databases.
47
48
49
50
51

52 Considering the inflammatory reaction generated by COVID-19, this study
53 aimed to evaluate the effectiveness of oral supplements with immunonutrients to
54 improve serum levels of C-Reactive Protein and lymphocyte count in patients affected
55 by SARS-CoV-2 infection.
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Methods

This is a phase-IV, longitudinal, prospective, analytical, controlled, randomized, 1:1 and double-blind clinical trial. The study was carried out at a hospital specialized in caring patients diagnosed with COVID-19 in the city of Salvador, Bahia, Brazil. All patients admitted to the ward with a diagnosis of COVID-19 were studied over a six-month period (from July to December 2020), who met the eligibility criteria. Patients were prospectively followed up to a maximum period of 8 days.

As there were no previous similar studies to support the sample calculation, it was decided to evaluate the total number of hospital beds for recruiting patients. Adult patients aged between 18 and 65 years, diagnosed with COVID-19 through molecular examination (RT-PCR), with patent gastrointestinal tract, fed with oral diet, and not under mechanical ventilation or requiring hospitalization in ICU.

The following patients could not participate in the study: pregnant; patients submitted to artificial nutrition in the 15 days prior to inclusion in this study; patients allergic to any components of the diets used; individuals with severe hyperglycaemia (> 180mg/L) or hypertriglyceridemia (>400mg/L); patients with previous gastrointestinal diseases (surgical resections, malabsorption syndromes, inflammatory bowel diseases, persistent paralytic ileus, upper gastrointestinal bleeding or severe acute pancreatitis); patients with immunosuppression defined by neutropenia, myelodysplastic syndromes, congenital immunodeficiency or Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), submitted to immunosuppressive therapies and systemic chemotherapy in the last 3 months; patients submitted to autologous bone marrow transplant last year, halogen bone marrow transplant in the last 2 years, patients with Graft-versus-host disease(GVHD); individuals with advanced chronic diseases (Child-Pugh stage C, grade IV heart failure, functional stage-IV chronic lung failure, terminal degenerative neurological processes, neoplasms in remission or progressing under treatment); individuals with processes of short life expectancy including end-stage chronic kidney disease; individuals with acute processes of short survival, such as shock of any aetiology with multiple organ dysfunction refractory to therapy in the first 48 hours, or individuals submitted to post-cardiopulmonary resuscitation with severe neurological damage within 72 hours.

To analyse the evaluation error, the Kappa coefficient of < 0.80 was used. It was considered a good correlation¹⁴.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The patients were randomized to receive standard high-protein normocaloric supplement (control) or supplement enriched with immunonutrients (experiment) in a 1:1 ratio for 7 days. Randomization was performed on an Internet website called Research Randomizer¹³. Supplements were blinded to patients and investigators. They were provided by the clinical nutrition team in disposable cups, similarly to the groups and without product identification.

Participants in the control group received 2 200ml units of a normocaloric, high-protein nutritional supplement without the addition of any immunonutrition component (Nutren Senior®, Nestlé) distributed over 24 hours. Every 100ml this supplement provided 98kcal, 8.0g of protein, 9.4g of carbohydrate, 3.2g of fat, without fibre and lactose.

Participants in the experiment group received 2 200ml units of a normocaloric, high-protein nutritional supplement with some L-arginine, nucleotides, and ω -3 essential fatty acids (Impact®, Nestlé) distributed over 24 hours. Every 100ml this supplement provided 109kcal, 6.5g of protein, 14g of carbohydrate, 2.8g of fat, without fibre and lactose.

Participants were monitored by researchers for 8 days, involving risk assessment and nutritional status, collection of blood samples for haematological (complete blood count) and biochemical (CRP) exams, as well as recording possible clinical complications.

Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) tool (NRS 2002) was used for assessing nutritional risk¹⁵. To classify them as having high nutritional risk, a score ≥ 3 was considered. Those with a score < 3 were classified as low nutritional risk. In addition, all participants were weighed and had their heights recorded, they were barefoot and wore light clothing. The individuals were weighed in a digital scale (Welmy-W300A®, São Paulo, Brazil).

Participants underwent a blood sample collection in a peripheral vein (basilic or cephalic one) on D0 and after the supplement use period on the 8th day (D8). These samples were identified and sent to the clinical analysis laboratory for total lymphocyte count and CRP measurement.

The main outcome of the study was to assess changes in total lymphocyte count and serum CRP level. The secondary outcomes of the study were related to patients' nutritional risk and nutritional status according to the Body Mass Index (BMI).

1
2
3
4 Efficacy criterion for oral supplement with immunonutrients was to promote
5 an increase in the total lymphocyte count and a reduction in CRP levels greater than
6 or equal to 30%.
7

8
9
10 Data analysis was performed through descriptive and analytical analysis
11 according to relative and absolute frequency. Kolmogorov-Smirnov test and histogram
12 inspection were applied to verify the normality of continuous variables. According to
13 type of variable and normality, statistical tests were used to verify the difference
14 between groups.
15
16

17
18 Student's t test was used for normal variables and Mann Whitney U test was
19 applied for non-parametric variables through the mean and standard deviation to verify
20 the difference between the comparison groups. Categorical covariates were evaluated
21 by using Pearson's chi-square test.
22
23

24
25 To quantify the probability of effectiveness for the proposed treatment (CRP
26 reduction and lymphocyte increase in 30% or more), Relative Risk (RR) and Relative
27 Risk Reduction (RRR) were calculated. For calculating the RR, the p-value was
28 obtained by using Fisher's exact test. For all analyses, a confidence level of 95.0%
29 ($p < 0.05$) was adopted. The study power was 99.64%.
30
31

32
33 Data were organized and analysed by using Stata/MP 16.0 for Windows
34 (StataCorp LLC ®, Texas, USA). The software was licensed to State University of
35 Bahia (UNEB) and linked to the Teaching, Research and Extension Laboratory in
36 Public Health (LEPESC/UNEB) .
37
38

39
40 This research project was registered at Research Ethics Committee
41 (CEP/UNEB) on CAAE no. 31801820.0.0000.0057 and approved by opinion no.
42 4.031.187. The clinical trial was also registered in the Brazilian Registry of Clinical
43 Trials (REBEC) under UTN No. U1111-1252-3270.
44
45

46
47 At all research stages, Resolution 466/2012 regarding research involving
48 human beings and the principles of the Declaration of Helsinki were respected. The
49 Informed Consent Form (ICF - Appendix, in two copies, was used immediately before
50 collecting the data to the research.
51
52

53 54 55 56 **Results** 57

58
59 From July to December 2020, a total of 70 patients were included in the
60 study. Of these, 64 were randomly allocated to receive either an immunonutrient diet

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

or a standard control diet (Figure 6). After randomization and start of diet administration, 10 and 11 patients, respectively, could not be followed-up in the control and experiment groups. No patient withdrew consent or experienced a serious adverse event during the follow-up period of the study.

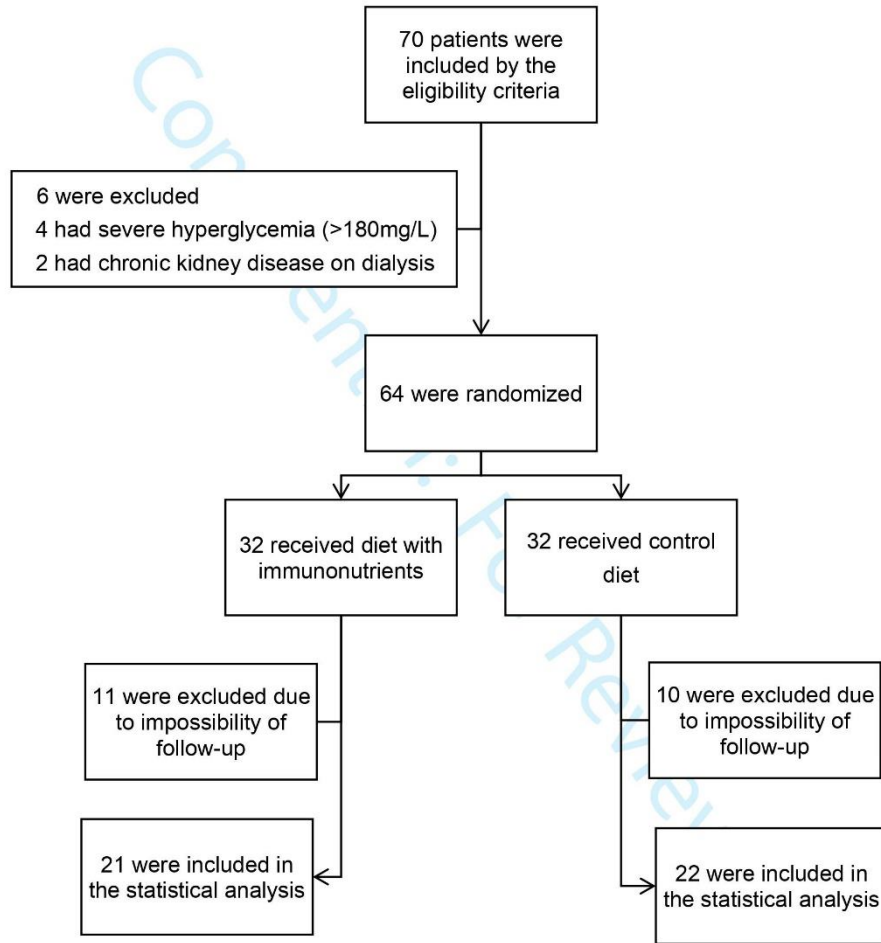


Figure 1. Recruitment, randomization, and follow-up.

Patient characteristics were well distributed among groups (Table 1). Mean age was 41 years and 39.5% of patients were women. Most participants declared themselves as black and brown (79.1%). The average Body Mass Index (weight in kilograms divided by the square of height in meters) was 27.6 kg/m². The nutritional

risk was considered low in almost half of the studied subjects (58.1%). All patients included in the statistical analysis received a diet for 7 days as established in the research protocol.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants with molecular diagnosis of COVID-19, Salvador, Brazil, 2020.

Variables	Experiment group (n = 21)	Group control (n = 22)	p-value
Sex			
Female	7 (41.2)	10 (58.8)	0.416
Male	14 (53.8)	12 (46.2)	
Age (years)	41.1 (\pm 2.8)	41.9 (\pm 2.6)	0.420
Race/Color			
White	5 (55.6)	4 (44.4)	0.712
Brown	12 (52.2)	11 (47.8)	
Black	4 (36.4)	7 (63.6)	
NRS 2002			
Low risk	13 (52.0)	12 (48.0)	0.625
High risk	8 (44.4)	10 (55.6)	
Weight (kg)	80.2 (\pm 3.5)	78.2 (\pm 2.9)	0.331
Height (cm)	171.3 (\pm 1.8)	167.8 (\pm 1.8)	0.088
BMI (kg/m²)	27.3 (\pm 1.2)	27.8 (\pm 1.0)	0.379

NRS 2002: *Nutritional Risk Screening 2002*; BMI: Body mass index

The results of the main outcome are shown in Figure 7. Serum CRP levels on D0 were, on average, 28.6 (\pm 12.2) mg/L and 34.0 (\pm 8.0) mg/L in the control and experiment groups, respectively. There was no statistical difference between these dosages in the groups ($p=0.357$). On D8, the mean CRP serum was 13.7 (\pm 3.1) mg/L and 10.4 (\pm 2.4) mg/L in the control and experiment groups, respectively. There was also no difference between the means of the groups ($p=0.198$).

The lymphocyte count on D0 showed an average of 2,555 (\pm 442.4) cells/mm³ and 1,696.5 (\pm 435.0) cells/mm³ for the control and experiment groups, respectively. On D8, the mean lymphocyte was 2,272.2 (\pm 210.1) cells/mm³ and 2,064.0 (\pm 158.1) cells/mm³ in the control and experiment groups, respectively. In both dosages, there was no statistical difference between groups ($p=0.087$ and $p=0.258$, respectively).

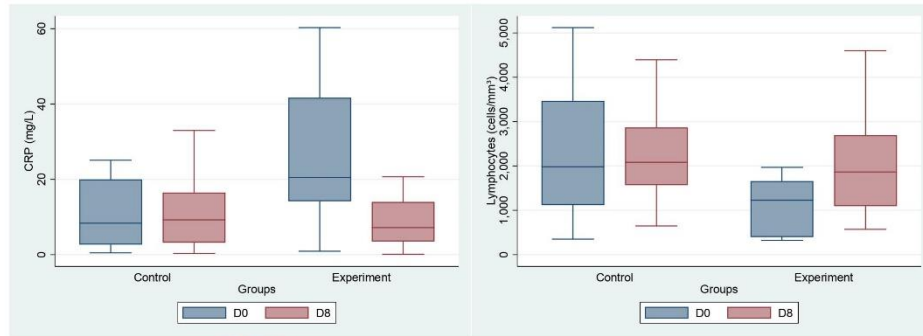


Figure 2. Measurement of serum CRP levels and lymphocytes on D0 and D8 of the control and experiment groups.

The difference in the mean between the serum levels measured between D0 and D8 for each group is shown in Table 2. In the experimental group, there was a mean reduction of 23.6 mg/L in CRP, while in the control group the decrease was 14.8 mg/L. There was statistical significance between the differences in the reduction ($p=0.002$). On the other hand, there was a mean increase in lymphocytes for the experimental group (+ 367.5 cells/mm³) and a reduction in this dosage in the control group (-282.8 cells/mm³). Despite this, there was no statistical significance when comparing the mean differences between the groups.

Table 2. Main outcome (difference between CRP and lymphocyte measurements in the follow-up period of participants with molecular diagnosis of COVID-19), Salvador, Brazil, 2020.

Variables	Experiment group		Group control		p-value
	D0	Δ	D0	Δ	
CRP	34.0 (\pm 8.0)	-23.6 (\pm 7.5)	28.6 (\pm 12.2)	-14.8 (\pm 12.1)	0.002
Lymphocytes	1696.5 (\pm 435.0)	367.5 (\pm 401.8)	2555 (\pm 442.4)	-282.8 (\pm 327.8)	0.107

CRP: C-Reactive Protein; D0: Baseline; D8: 8th day after using the supplements; Δ : Difference between the dosages of D8 and D0.

Table 3 shows the results regarding effectiveness of the diet with immunonutrients to reduce serum CRP levels and to raise the lymphocyte count by 30% or more in comparison to the same possibility of the control diet. The reduction in

CRP occurred in 80.9% of those who received a diet with immunonutrients, while 18.1% of those who received a standard diet showed the same decrease.

Thus, the group that received immunonutrition had 4.45 (95% CI 1.79-11.07) more risk of reducing the CRP within the established limit than the control group. In other words, the use of a high-protein supplement enriched with arginine, ω -3 and nucleotides allowed a 345% increase in CRP reduction when compared to the control group ($p < 0.001$).

As for lymphocyte count, 11 (52.4%) participants in the experiment group increased lymphocyte rates, while 9 (40.9%) of those who received the control diet had the same outcome. Therefore, the use of immunonutrients was represented 1.28 (95% CI 0.67-2.45) more risk of increasing the amount of these cells in the bloodstream when compared to the use of a standard supplement. However, this result was not statistically significant.

Table 3. Effectiveness in reducing the incidence of primary outcomes among participants with a molecular diagnosis of COVID-19, Salvador, Brazil, 2020.

	Event		RR (95% CI)	RRR	p-value
	n (%)				
	Experiment	Control			
CRP (Reduction \geq 30%)	17 (80.9)	4 (18.1)	4.45 (1.79-11.07)	345	<0.001
Lymphocytes (Increase \geq 30%)	11 (52.4)	9 (40.9)	1.28 (0.67-2.45)	28	0.327

RR: Relative risk; RRR: Relative Risk Reduction; CI: Confidence Interval; CRP: C-Reactive Protein.

Discussion

According to the knowledge of the authors of this article, with regard to the use of immunonutrient supplements in patients with COVID-19, this seems to be the first clinical trial carried out, as there are no others described in the literature so far. In this randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial involving patients hospitalized with pneumonia due to COVID-19, the use of an oral supplement with immunonutrients (arginine, ω -3 and nucleotides) was higher than the use of an oral high-protein supplement to reduce CRP. Immunonutrient supplementation was not shown to cause serious adverse events in the studied population.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ω -3 fatty acids are well established in the literature as important nutrients to prevent and treat several diseases, including coronary artery disease, diabetes, hypertension, arthritis and other inflammatory and autoimmune diseases¹⁶. Studies previously conducted in diabetic patients^{17,18} and in early-stage sepsis¹⁹ showed that the use of these fats as a supplement was able to reduce serum CRP levels and other inflammatory markers. These data corroborate the findings of this study regarding the possibility of reducing CRP through ω -3 supplementation.

A recently published clinical trial carried out in Iran, 2020, evaluated 128 critically ill patients infected with COVID-19²⁰. The participants were randomized to receive a formula fortified with ω -3 fatty acids or control. The authors showed that omega-3 supplementation improved respiratory and renal function in these patients. This is probably due to the improvement in the levels of inflammatory cytokines induced by using this immunonutrient.

One of the hypotheses that could explain how ω -3 fatty acids can interfere with the inflammation caused by SARS-CoV-2 is that this substance could bind to the three-dimensional conformation of the spike protein²¹ and modify it. This protein is used by the coronavirus to enter cells and infect them. Therefore, ω -3 could help reduce the complications of COVID-19 by changing the structure of this protein and decreasing viral load.

Despite not showing statistical significance, supplementation with immunonutrients promoted an increase in lymphocyte count when compared to the control group. The pro-inflammatory cascade caused by SARS-CoV-2 infection seems to promote lymphopenia and lymphocyte dysfunction, which may increase the risk of contracting secondary infections, septic shock and multiple organ dysfunction²².

A study carried out in France¹² in 2020 analysed 26 patients diagnosed with COVID-19 and admitted to ICU. The authors found that these patients had an increased activity of myeloid-derived suppressor cells (MDSC). This expansion of MDSCs was related to occurrence of lymphopenia and exacerbated arginase activity. That said, the work places the hypothesis that lymphocyte function could be restored through arginine supplementation. This seems to corroborate the findings found in this study since patients supplemented with this nutrient showed an improvement in the mean lymphocyte count. Possibly, due to the number of patients analysed, this result was not statistically significant. Papers that study a larger population may be able to find significance.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Some studies have shown how the interaction of arginine with the virus could change infectivity of SARS-CoV-2. A study conducted in 2020²³ found that replacing isoleucine with arginine at position 407 in the spike protein could be crucial to destabilize the viral interaction with the human Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) (functional SARS-CoV-2 receptor for entry into cells)²⁴, hindering viral entry into cells. Another group of researchers analysed that this same substitution could stabilize the spike protein structure²⁵. However, the authors were unable to determine if this characteristic would favour the interaction of this molecule with ACE2.

After having observed the possible effects of immunonutrient supplementation on CRP levels in this study, perspectives emerged for future work. New research could be conducted to confirm the findings presented and analyse the impact of immunonutrition on producing immunological markers of inflammation, such as interleukins and TNF- α . New evidence in modulating the inflammatory cascade could help to minimize the impacts of COVID-19 on people's health worldwide. As a result, several economic and social problems could be mitigated globally.

This study had some limitations. Losing track of 34.4% and 31.2% of participants in the experiment and control groups, respectively, may have altered the study result. However, this discontinuity of follow-up was proportionally similar between groups. Another limitation was the impossibility of removing all medications used by patients during the intervention. The impact of this was mitigated by maintaining the same drug treatment protocol instituted for all study participants. It is also noteworthy that this study was carried out only in one hospital, which may compromise the generalization of the observations made to other patient profiles.

This appears to be the first double-blind, randomized, controlled clinical trial to demonstrate the efficacy of immunonutrient supplementation in patients with COVID-19 to reduce serum CRP levels and increase lymphocyte counts. This article showed the potential use of these diets as adjuvant therapy for these patients.

Conclusion

We conclude that using an oral supplement enriched with immunonutrients might be able to reduce serum CRP levels, without adverse events to compromise its use. Further studies are needed to expand the evidence found in this work.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Conflict of interests: The authors do not declare any conflict of interest.

Funding: The authors themselves funded the study.

REFERENCES

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497–506.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* 2020;109:102433.
3. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *The Lancet Rheumatology* 2020;0(0).
4. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clinical Nutrition* 2011;30(5):578–84.
5. Calder PC. Immunonutrition. *British Medical Journal* 2003;327(7407):117–8.
6. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. 2020;
7. Martindale R, McClave Md -Professor SA. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care.
8. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *Journal of Translational Medicine* 2020;18(1):415.
9. Rogero MM, Leão M de C, Santana TM, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine* 2020;156:190–9.
10. Messina G, Polito R, Monda V, et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(9):3104.
11. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;3(1):74–92.
12. Reizine F, Lesouhaitier M, Gregoire M, et al. SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Shortage. *Journal of Clinical Immunology* [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 21];41(3):515–25. Available from: [/pmc/articles/PMC7775842/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3507775842/)
13. Research Randomizer [Internet]. [cited 2021 Jun 22]; Available from: <https://www.randomizer.org/>
14. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics* 1977;159–74.
15. Kondrup J, Ramussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003;22(3):321–36.
16. Rogero MM, Leão M de C, Santana TM, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet] 2020 [cited 2021 Jun 26];156:190–9. Available from: [/pmc/articles/PMC7350587/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3507350587/)
17. Malekshahi Moghadam A, Saedisomeolia A, Djalali M, Djazayeri A, Pooya S, Sojoudi F. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients. *Singapore medical journal* 2012;53(9):615–9.
18. Souza DR de, Pieri BL da S, Comim VH, et al. Fish oil reduces subclinical inflammation, insulin resistance, and atherogenic factors in overweight/obese type 2 diabetes mellitus patients: A pre-post pilot study. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet] 2020 [cited 2021 Jun 26];34(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014347/>
19. Hosny M, Nahas R, Ali S, Elshafei SA, Khaled H. Impact of oral omega-3 fatty acids supplementation in early sepsis on clinical outcome and immunomodulation. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 2013;1(3):119–26.
20. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, 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. *Journal of Translational Medicine* [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 26];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8006115/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006115/)
21. Vivar-Sierra A, Araiza-Macías MJ, Hernández-Contreras JP, et al. In silico study of polyunsaturated fatty acids as potential sars-cov-2 spike protein closed conformation stabilizers: Epidemiological and computational approaches.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Molecules [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 26];26(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7866518/](#)
22. Delshad M, Tavakolinia N, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar A, Bagheri N, Bashash D. The contributory role of lymphocyte subsets, pathophysiology of lymphopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity in COVID-19 [Internet]. *International Immunopharmacology*. 2021 [cited 2021 Jun 26];95:107586. Available from: [/pmc/articles/PMC7969831/](#)
23. Saha P, Banerjee AK, Tripathi PP, Srivastava AK, Ray U. A virus that has gone viral: Amino acid mutation in S protein of Indian isolate of Coronavirus COVID-19 might impact receptor binding, and thus, infectivity. *Bioscience Reports* [Internet] 2020 [cited 2021 Jun 26];40(5):20201312. Available from: [/pmc/articles/PMC7225408/](#)
24. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270–3.
25. Khan MI, Khan ZA, Baig MH, et al. Comparative genome analysis of novel coronavirus (SARS-CoV-2) from different geographical locations and the effect of mutations on major target proteins: An in silico insight. *PLoS ONE* [Internet] 2020 [cited 2021 Jun 26];15(9 September). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881907/>

ANEXO E – Comprovante de submissão do artigo principal da dissertação

08/07/2021

Email – Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel – Outlook

New England Journal of Medicine - 21-11528

New England Journal of Medicine <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Qui, 08/07/2021 21:53

Para: Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel <Rodrigo.Pimentel@ebserh.gov.br>; arthurps@outlook.com.br <arthurps@outlook.com.br>; amalia0807@gmail.com <amalia0807@gmail.com>; douglasss-gbi@hotmail.com <douglasss-gbi@hotmail.com>; mcsouzafisio@gmail.com <mcsouzafisio@gmail.com>; vmmsuen@gmail.com <vmmsuen@gmail.com>; isoldaprado@yahoo.com.br <isoldaprado@yahoo.com.br>; dr.ribas@abran.org.br <dr.ribas@abran.org.br>; argemiro@ufba.br <argemiro@ufba.br>; daraareis@gmail.com <daraareis@gmail.com>; julitamar@gmail.com <julitamar@gmail.com>; mtosoli@gmail.com <mtosoli@gmail.com>; 19pmachado@gmail.com <19pmachado@gmail.com>; Magno Conceição das Mercês <mmerce@uneb.br>

Dear Dr. Pimentel and co-authors,

Thank you for submitting your manuscript, "Effect of immunonutrition on serum levels of C-Reactive Protein and lymphocytes in patients with COVID-19: Randomized controlled double-blind clinical" to the New England Journal of Medicine.

Your manuscript has been forwarded to members of our editorial staff, who will make an initial evaluation and decide whether it merits further consideration. You will be notified of the decision as soon as possible.

Your manuscript ID is 21-11528.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc05.manuscriptcentral.com/nejm> and edit your user information as appropriate. You may also view the status of your manuscript at any time by checking For Authors section of the site.

We are undertaking evaluation of your manuscript with the understanding that neither the substance of the article nor the figures or tables have been published or will be submitted for publication elsewhere during the period of review.

Please provide the editors with copies of other manuscripts by you or your coauthors addressing similar or related research questions that are in preparation or under consideration at other journals. This does not apply to abstracts published in connection with scientific meetings or to news reports based on presentations at such meetings.

The Journal's policy is explained more fully at <https://www.nejm.org/about-nejm/editorial-policies>.

Please call us at 617-734-9800 if you have any questions.

Sincerely,

Eric J. Rubin, MD, PhD
Editor-in-Chief

New England Journal of Medicine
10 Shattuck Street
Boston, MA 02115
(617) 734-9800