

Vitamina E: papel na modulação do sistema imune e na COVID-19

Vitamin E: role in modulating the immune system and covid-19

Vitamina E: papel en la modulación del sistema inmunológico y covid-19

Maísa Guimarães Silva Primo^{1*}, Liriane Andressa Alves da Silva¹, Vanessa Brito de Carvalho Lira¹, Vitória Ribeiro Mendes¹, Amanda Suellenn da Silva Santos Oliveira¹, Maria do Carmo de Carvalho e Martins¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever a participação da vitamina E como agente imunomodulador e possível papel na prevenção e manejo da COVID-19. **Revisão bibliográfica:** Infecções virais como a COVID-19 afetam o sistema respiratório, causando síndrome respiratória aguda grave e até morte. Não há um tratamento específico para a infecção produzida pelo vírus e torna-se imprescindível um bom estado nutricional com o fortalecimento do sistema imune. A participação da vitamina E na resposta imune está relacionada com a modulação da diferenciação das células T, da atividade de células *natural killer* e da produção de prostaglandinas. Na COVID-19, esta vitamina pode atuar na redução da produção de citocinas e melhorando a proliferação das células T, uma vez que devido a fisiopatologia dessa doença ocorre aumento da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que podem ser minimizadas pela ação da vitamina E. **Considerações finais:** Não está bem elucidado o papel da vitamina E na COVID-19, no entanto acredita-se que um consumo alimentar e concentrações séricas adequadas possam ter potencial para atuar na prevenção ou tratamento.

Palavras-chave: Vitamina E, Covid 19, Sistema imune.

ABSTRACT

Objective: To describe the role of vitamin E as an immunomodulatory agent and a possible role in the prevention and management of COVID-19. **Bibliographic review:** Viral infections such as COVID-19 affect the respiratory system, causing severe acute respiratory syndrome and even death. There is no specific treatment for the infection produced by the virus and it is essential to have a good nutritional status with the strengthening of the immune system. The participation of vitamin E in the immune response is related to the modulation of T cell differentiation, natural killer cell activity and prostaglandin production. In COVID-19, this vitamin can act to reduce the production of cytokines and improve the proliferation of T cells, since, due to the pathophysiology of this disease, there is an increase in the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines that can be minimized by the action of the vitamin E. **Final considerations:** The role of vitamin E in COVID-19 is not well understood, however it is believed that adequate food intake and serum concentrations may have the potential to act in prevention or treatment.

Keywords: Vitamin E, Covid 19, Immune system.

RESUMEN

Objetivo: Describir el papel de la vitamina E como agente inmunomodulador y un posible papel en la prevención y manejo de COVID-19. **Revisión bibliográfica:** Las infecciones virales como COVID-19 afectan el sistema respiratorio, provocando un síndrome respiratorio agudo severo e incluso la muerte. No existe un tratamiento específico para la infección producida por el virus y es fundamental tener un buen estado nutricional con el fortalecimiento del sistema inmunológico. La participación de la vitamina E en la respuesta imune está relacionada con la modulación de la diferenciación de las células T, la actividad de las células asesinas naturales y la producción de prostaglandinas. En COVID-19, esta vitamina puede actuar para reducir la producción de citocinas y mejorar la proliferación de células T, ya que, debido a la fisiopatología de esta enfermedad, existe un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas que pueden ser minimizado por la acción de la vitamina E. **Consideraciones finales:** El papel de la vitamina E en COVID-19 no se comprende bien, sin embargo, se cree que la ingesta adecuada de alimentos y las concentraciones séricas pueden tener el potencial de actuar en la prevención o el tratamiento.

Palabras clave: Vitamina E, Covid 19, Sistema inmunológico.

¹ Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI. *E-mail: maisaguimaraessp@gmail.com

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção viral altamente transmissível causada por um novo tipo de coronavírus denominado SARS-CoV-2, descoberto na província de Wuhan na China (LAI J, et al., 2020). Em janeiro de 2020, devido à rápida expansão do vírus em grande número de países, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que se trata de uma pandemia causada pela COVID-19. Até julho de 2021, mais de 3 milhões de mortes foram causadas pela COVID-19 em todo o mundo (WHO, 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus do gênero Betacoronavírus de RNA de fita simples com sentido positivo. A entrada do vírus na célula hospedeira depende da disponibilidade da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) com a sua ligação com a proteína *spike*, auxiliada pela ação da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) por endocitose. Dentro da célula o vírus libera no citoplasma seu material genético para a replicação viral (HABAS K, et al., 2020).

O novo coronavírus afeta predominantemente o sistema respiratório, resultando em pneumonia e síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA), levando à necessidade de ventilação mecânica (ROTHAN HA e BYRAREDDY SN, 2020). Essa infecção pode ser fatal e a morbimortalidade aumenta com a idade e com a presença de comorbidades associadas, tais como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana e doença pulmonar obstrutiva crônica (ZHOU F, et al., 2020).

A patogênese da COVID-19 envolve mecanismos de estresse oxidativo, liberação de citocinas pró-inflamatórias e morte celular desencadeadas pela ativação de vias inflamatórias, como NF-κB e produção aumentada de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase. Essas alterações metabólicas estão associadas com a gravidade da doença como lesões pulmonares (BAQI HR, et al., 2020).

Até o momento não existe um tratamento antiviral exclusivo recomendado para SARS-CoV-2, e várias pesquisas estão em andamento com a finalidade de identificar fármacos eficazes contra o vírus. Enquanto isso, acredita-se que o fortalecimento do sistema imunológico com bom estado nutricional e consumo alimentar adequado, especialmente com nutrientes antioxidantes, possam auxiliar no combate ou prevenção do vírus. Os nutrientes antioxidantes são capazes de reduzir estresse oxidativo e modular respostas inflamatórias e imunes (PIZZINO G, et al., 2017).

Dentre os componentes dietéticos conhecidos por apresentarem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes pode-se citar a vitamina E. Este micronutriente estimula a resposta imune no combate aos patógenos causadores de doenças, como bactérias e vírus, por meio de sua forte atividade antioxidante e papel na manutenção da integridade das membranas das células T (LEWIS ED, et al., 2019; CALDER PC, et al., 2020).

Há evidências de que a suplementação com vitamina E pode contribuir para restaurar a produção de interleucina-2, citocina envolvida na ativação, crescimento e diferenciação das células T e de outras células que participam da resposta imune, melhorando o funcionamento do sistema imunológico (LEWIS ED, et al., 2019; BONT L, et al., 2000). Não foi encontrado estudo relacionando diretamente a vitamina E e a COVID-19. No entanto, em estudo realizado na Suíça com camundongos albinos para verificar efeitos da combinação de Oseltamivir e α -tocoferol, em infecção experimental com o vírus da influenza A foi demonstrado que a vitamina E reduziu a duração da infecção pelo vírus da gripe (GALABOV AS, et al., 2015). Além disso, um estudo realizado na Malásia em adultos que receberam suplementação de tocoferol ou tocotrienol mostrou aumento da expressão de uma variedade de genes associados à resposta imune (GHANI SMA, et al., 2019).

Novas atividades biológicas da vitamina E têm sido investigadas, especialmente ações relacionadas aos metabólitos de cadeia longa. O foco na ação imunomoduladora e anti-inflamatória tem como base estudos em animais e humanos que sugerem uma redução no risco de doenças infecciosas (AMBROGINI P, et al., 2019; LEWIS ED, et al., 2019).

A possibilidade da vitamina E ter um efeito sobre o sistema imunológico estimulou o interesse em determinar suas funções moleculares específicas e se elas estão relacionadas a sua função antioxidante. Esta revisão procurou descrever a relação entre status de vitamina E (α -tocoferol) e o fortalecimento do sistema imunológico por meio da redução da inflamação e estresse oxidativo causados pela COVID-19.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aspectos metabólicos e fisiológicos da vitamina E

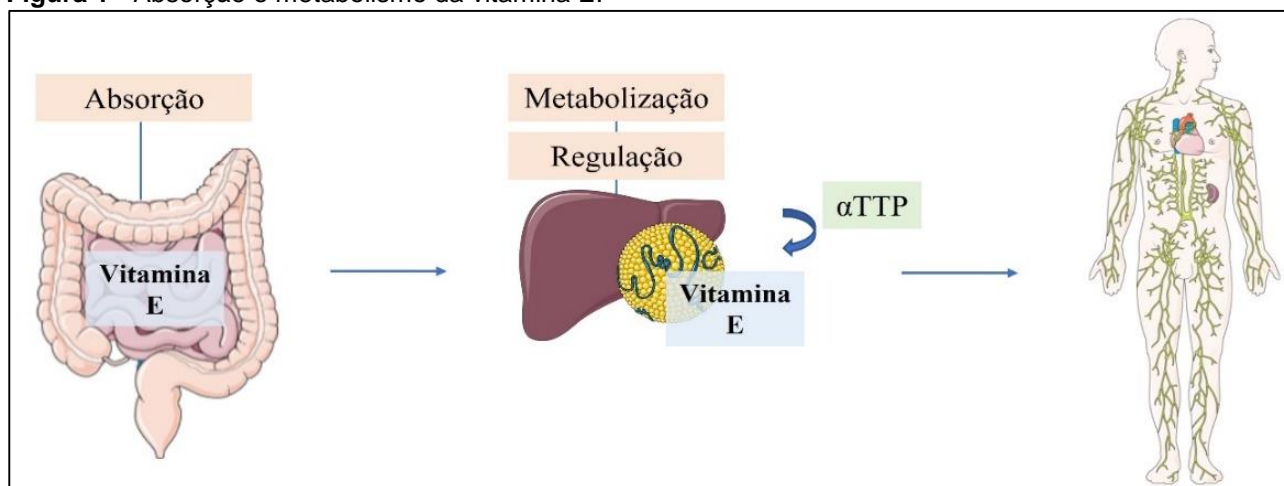
A vitamina E, inicialmente denominado “fator X”, foi descoberta há quase 100 anos por Evans e Bishop, como uma substância que evitava a reabsorção fetal em ratas prenhes alimentadas com dietas contendo banha de porco, sendo por isso considerada como fator alimentar essencial para saúde humana. Posteriormente, ao ser isolada no gérmen de trigo recebeu a denominação de “ α -tocoferol”, derivada das palavras gregas toco (parto), phero (urso) e ol (álcool) (NIKI E e TRABER MG, 2012).

A vitamina E é um nutriente lipossolúvel que abrange oito compostos, sendo eles quatro tocoferóis (α -, β -, γ e δ -tocoferóis) e quatro tocotrienóis (α -, β -, γ - e δ -tocotrienóis) que diferem no número e na localização dos grupos metila nos anéis de cromanol. Os tocotrienóis não substituem naturalmente os tocoferóis; embora sejam compostos essenciais distribuídos universalmente em todo o reino vegetal, os tocotrienóis funcionam como metabólitos secundários (JIANG Q, 2014; JOVIC TH, et al., 2020).

As várias isoformas da vitamina E não são permutáveis, e apesar de todas essas moléculas serem eliminadoras de radicais peroxila, o organismo humano prefere o α -tocoferol. Na dieta humana as fontes dessa vitamina variam dependendo das isoformas. O α -tocoferol é encontrado principalmente em alimentos, como: nozes, gema de ovo, fígado, amêndoas, avelãs e amendoim, além de estar presente em legumes, no abacate e sementes de girassol (JOVIC TH, et al., 2020). De acordo com Gredel S (2012) a vitamina E está presente em diversos alimentos de origem vegetal, como: óleos vegetais, gérmen de trigo, milho e soja.

Essa vitamina é absorvida na parte média do intestino delgado, na presença de sais biliares, sendo metabolizada e regulada pelo fígado, podendo ser excretada por via fecal e também através da urina. Na forma de α -tocoferol e, em menor quantidade, na forma de tocotrienóis é processada pelo fígado, através da proteína de transferência de α -tocoferol em quilomícrons que são transportados via sistema linfático (JIANG Q, 2014; SCHMÖLZ L, et al., 2016) (**Figura 1**). Embora o α -tocoferol seja a principal isoforma biologicamente ativa, vários indícios apontaram que os tocotrienóis têm um efeito antioxidante muito potente na neutralização dos radicais peroxila e da peroxidação lipídica em modelos experimentais. Todavia, devido à sua menor biodisponibilidade, poucas pesquisas focalizam as isoformas de tocotrienol (PEH HY, et al., 2016).

Figura 1 - Absorção e metabolismo da vitamina E.



Nota: Foi utilizado o *Servier Medical Art*®, sob a licença *Creative Commons* e para a edição foi usado o *Microsoft Power Point*®.

Legenda: A vitamina E é absorvida principalmente pelo intestino delgado e sua metabolização e regulação ocorre no fígado.

Fonte: Primo MGS, et al., 2021; baseado em Jiang Q, 2014; Peh HY, et al., 2016; Jovic TH, et al., 2020.

Segundo Lewis ED, et al. (2019) o α -tocoferol é a forma mais abundante da vitamina E na dieta e no plasma, e os β -, γ - e δ -tocoferóis são encontrados em concentrações mínimas no plasma. A maior ação biológica do α -tocoferol é devida à atividade da proteína de transferência de α -tocoferol no fígado (α -TTP), ao

mesmo tempo a α -TTP também parece ter um papel protetor que evita a degradação do α -tocoferol dependente do citocromo P450. Além disso, a deficiência dessa vitamina, sem má absorção de gordura, tem relação com um defeito no gene da α -TTP.

A vitamina E é conhecida pela prevenção ao dano oxidativo por estar presente nas membranas biológicas das células com potencial de neutralizar espécies reativas de oxigênio (EROs) (JOVIC TH, et al., 2020). As EROs são geradas a partir da metabolização do oxigênio pelo organismo, e reagem com gorduras poli-insaturadas na membrana celular, resultando em decomposição peroxidativa. Nesse sentido, a vitamina E fortalece o sistema imunológico e contribui para garantir a integridade e fluidez de membrana das células T (BOURBOUR F, et al., 2020).

O α -tocoferol é a forma de vitamina E para a qual as *Dietary Reference Intakes* (DRIs) são estabelecidas, pois é a única isoforma que pode ser totalmente utilizada pelo corpo. O *Institute of Medicine* (IOM) recomenda ingestão de 15 mg de α -tocoferol através dos alimentos para homens e mulheres a partir de 14 anos, o que equivale a 22 unidades internacionais (UI) de vitamina E de fontes naturais ou 33 UI da forma sintética. Além disso, define a concentração sérica abaixo de 12 μ mol/L de α -tocoferol como deficiente. A ingestão máxima para o consumo diário dessa forma de vitamina E é de 1.000 miligramas por dia para adultos, contudo, esse nível é alcançado apenas com a ingestão de suplementos. Um consumo exacerbado desse micronutriente aumenta o risco de sangramento, pois em níveis acima do normal esse nutriente atua como um anticoagulante (IOM, 2000).

A vitamina E pode ser armazenada pelo organismo, portanto não necessita ser consumida diariamente; uma dieta rica em vitamina E deve ser associada a alimentos fontes de outros nutrientes antioxidantes, como a vitamina C, selênio, glutatona, ubiquinóis, niacina e riboflavina. Pois, assim que a vitamina E combate um radical, um radical tocoferoxila surge, podendo este ser reduzido por agentes redutores; assim o radical é oxidado e a vitamina E retorna ao seu estado reduzido (IOM, 2000; SKŘIVAN M, et al., 2012).

Existe evidência que a ingestão habitual de vitamina E é baixa e muito semelhante em várias regiões do mundo. Uma revisão sistemática realizada por Péter S, et al. (2015) revelou que o *status* do α -tocoferol, ou seja, a ingestão e as concentrações séricas são inadequadas nas populações de países em desenvolvimento e industrializados. Ademais, a carência de vitamina E pode comprometer inúmeros aspectos da resposta imune, entre eles a imunidade mediada por células B e T (GREDEL S, 2012).

Infecções respiratórias e COVID-19

De acordo com a OMS, as patologias ou infecções do trato respiratório superior e/ou inferior são denominadas doenças respiratórias, que causam bloqueio da passagem do ar, a nível nasal, bronquiolar e pulmonar. As infecções respiratórias do trato superior são mais comuns e menos letais; mas, as infecções respiratórias do trato inferior são mais complexas e fatais, como: pneumonia, tuberculose e bronquiolite (SILVA FILHO EB, et al., 2017).

As infecções respiratórias agudas do trato superior e inferior são um importante problema de saúde pública e uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade no mundo inteiro. Entre os grupos de maior risco estão as crianças, os idosos, os doentes crônicos e imunocomprometidos. Os vírus são os principais causadores de doenças do trato respiratório e abrangem vírus de RNA, como vírus sincicial respiratório, vírus influenza, vírus parainfluenza, metapneumovírus, rinovírus e coronavírus. Os tipos de coronavírus constituem uma grande família de vírus comuns nos seres humanos e em várias espécies diferentes de animais, como camelos, gado, gatos e morcegos (HODINKA RL, 2016).

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, um grupo de pacientes apresentou sintomas associados à pneumonia, de origem desconhecida, semelhantes à síndrome respiratória aguda grave. Após avaliarem os doentes, as autoridades de saúde verificaram que o agente causador da doença consistia em um novo tipo de coronavírus, denominado SARS-CoV-2, sendo a doença denominada COVID-19. Devido ao seu alto potencial de transmissão a doença se espalhou rapidamente por diversos países, sendo declarada pela OMS situação de pandemia (ZHOU F, et al., 2020; WHO, 2021).

O novo tipo de coronavírus é transmitido principalmente de pessoa para pessoa através de gotículas, saliva, espirro, tosse ou contato pessoal próximo, como toque ou aperto de mão. Não existem dados

consistentes sobre a história natural do vírus, e as medidas adotadas para manejo clínico dos pacientes infectados são avaliadas periodicamente, na tentativa de encontrar alternativas cada vez mais eficazes. Entretanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade e que pode persistir em diferentes tipos de superfícies durante um considerável espaço de tempo (ZOU L, et al., 2020). Os sintomas geralmente começam entre 2 e 14 dias após o contato com o vírus, e incluem principalmente febre, tosse e falta de ar (LI G, et al., 2020). Os mecanismos biológicos envolvidos na COVID-19 ainda não estão claros, mas provavelmente incluem interações inter e intramoleculares que favorecem a replicação viral.

No organismo humano, a infecção por SARS-CoV-2 é desencadeada pela entrada do vírus na célula por meio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), e atinge predominantemente o trato respiratório inferior. Esse novo tipo de coronavírus liga-se às células epiteliais alveolares, ativando os sistemas imunes inato e adaptativo, resultando no surgimento da síndrome de liberação de citocinas. Essa barreira sistêmica de citocinas altera a resposta imune do hospedeiro, proporcionando o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo grave (ZOU L, et al., 2020; LI G, et al., 2020).

No que diz respeito à fisiopatologia da COVID-19, os dados disponíveis ainda são limitados. Os principais mecanismos patológicos identificados foram: tempestade de citocinas, diminuição da contagem de linfócitos, inflamação excessiva, hipercoagulopatia, formação de microtrombos e baixos níveis de oxigênio sanguíneo. Essas alterações podem determinar o curso clínico da COVID-19, provocando dano endotelial vascular generalizado e hipoperfusão nos casos graves (BORDALLO B, et al., 2020; LAZZARONI MG, et al., 2020). Além disso, podem ocorrer complicações graves como a SDRA grave, complicações cardíacas agudas, síndromes de disfunção de múltiplos órgãos, choque séptico e morte (ACKERMANN M, et al., 2020).

Até o momento, não existe nenhum tratamento antiviral específico e eficaz para o novo tipo de coronavírus. A intervenção de suporte sintomática é a mais utilizada, e a oxigenoterapia é o principal tratamento para os casos mais graves. Segundo Jovic TH, et al. (2020) existem algumas sugestões de que a suplementação de vitaminas pode diminuir a gravidade do resfriado comum e o desenvolvimento de SDRA, além de fortalecer o sistema imunológico através dos componentes antioxidantes.

O desenvolvimento de terapias anti-SARS-CoV-2 específicas e eficazes contra a COVID-19 são prioridades universais e são provavelmente fundamentais para a eliminação efetiva da COVID-19. O avanço em direção a esses objetivos é mais evidente, em grande parte como resultados de importantes descobertas de pesquisas científicas (BORDALLO B, et al., 2020; HABAS K, et al., 2020).

Papel protetor da vitamina E na COVID-19 e outras infecções virais

A suplementação de vitaminas e minerais pode auxiliar o sistema de defesa natural do corpo, aumentando a imunidade, as barreiras epiteliais, a imunidade celular e a produção de anticorpos. Nessa perspectiva, Cotter SC, et al. (2019) afirmam que uma alimentação equilibrada e variada, rica em componentes alimentares que reforcem o sistema imunológico, como proteínas, vitaminas e minerais contribui para aumentar a resistência contra infecções. Portanto, assegurar um bom estado nutricional e corrigir a deficiência de nutrientes relacionados ao sistema imunológico pode ser fundamental para a prevenção e tratamento de infecções virais (PAE M, et al., 2012).

Galabov AS, et al. (2015) afirmam que algumas pesquisas recentes evidenciaram que a vitamina E reduziu a duração da infecção pelo vírus da gripe. Além disso, Meydani SN, et al. (2004) em estudo para avaliar os efeitos de um ano de suplementação de vitamina E em infecções do trato respiratório em idosos, relataram que o grupo tratado com vitamina E (recebeu 200 UI diariamente) teve menos dias com resfriado comum por pessoa durante o ano de suplementação avaliado.

Belisle SE, et al. (2010) examinaram o efeito da vitamina E em infecções respiratórias em idosos residentes em casa de repouso e demonstraram que a eficácia da suplementação de vitamina E pode depender de fatores genéticos e do sexo. Os polimorfismos dos genes interleucina-2 (IL-2) e interleucina-10 (IL-10) estão associados à infecção do trato respiratório e podem modular o efeito da vitamina E nas infecções. Portanto, a suplementação de vitamina E pode ser uma iminente estratégia na prevenção de infecções do trato respiratório, principalmente em idosos.

Efeitos da vitamina E na resposta imune em modelos animais e humanos, bem como a proteção contra várias doenças infecciosas também podem estar relacionados a: 1) mecanismos de redução da produção de prostaglandina E2 (PGE2) pela inibição da atividade da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), mediada pela diminuição da produção de óxido nítrico (NO); 2) a ativação de células T e 3) a modulação do balanço de células T help 1/T help 2. Também foi atribuída à vitamina E elevada atividade de células *natural killer* e de alterações na função dendrítica, como menor produção e migração de interleucina-12. Contudo, os mecanismos ainda não foram esclarecidos (LEE GY e HAN SN, 2018).

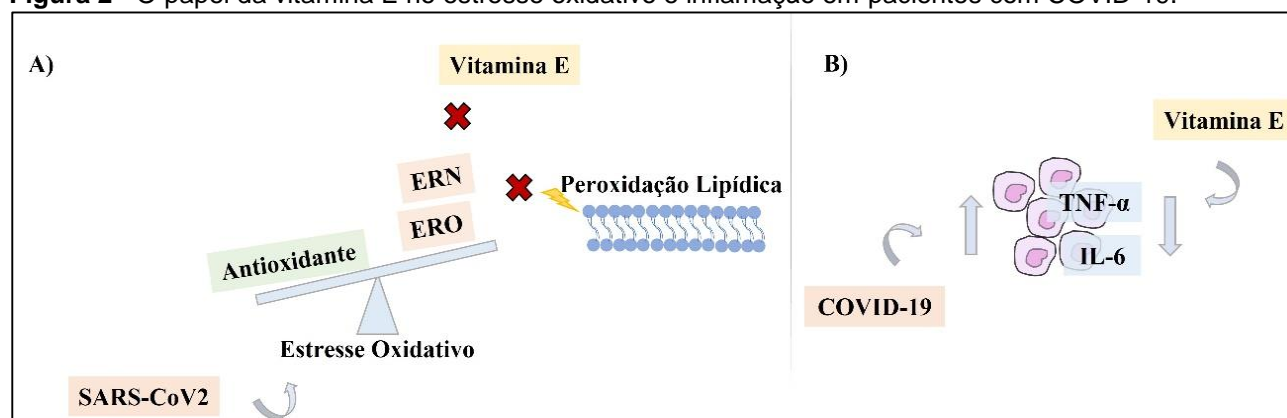
Em algumas espécies de animais, as intervenções dietéticas de vitamina E em níveis suplementares aumentam as respostas imunes humorais e mediadas por células. Em humanos, vários estudos de intervenção com suplementação de vitamina E, acima dos níveis recomendados, demonstraram aumento da proliferação de linfócitos em resposta à estimulação mitogênica, aumento da resposta de hipersensibilidade de tipo retardado (DTH), aumento da produção de IL-2 e diminuição da produção de interleucina 6 (IL-6) (LEE GY e HAN SN, 2018).

A COVID-19, como a maioria das infecções respiratórias virais, atinge mais facilmente pessoas com doenças crônicas, principalmente idosos e indivíduos imunossuprimidos. Naturalmente, à medida que o organismo envelhece, o sistema imunológico tem sua eficácia reduzida, tornando as pessoas com imunidade baixa mais propensas a infecções; essa ocorrência é conhecida como imunosenescência. Nesse segmento, a vitamina E foi marcada por aumentar a função imunológica mediada por linfócitos T em resposta a mitógenos e IL-2, mas também por neutrófilos e a função *natural killer*, cuja redução é vista com o aumento da idade (WU D e MEYDANI SN, 2014).

O vírus SARS-CoV-2 é capaz de desencadear o estresse oxidativo em pacientes com COVID-19, e a vitamina E pode proteger as membranas de células do sistema imune contra danos oxidativos, participando da modulação das vias oxidativas dos eicosanoides e da síntese de prostaglandinas. Em suma, a Vitamina E pode neutralizar as EROs e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), tornando-as oxidadas e prevenindo a peroxidação lipídica (ZABETAKIS I, et al., 2020) (**figura 2A**).

A produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) pelas células imunes, em consequência da fisiopatologia da COVID-19, pode ser minimizada pela ação da vitamina E com a redução da produção dessas citocinas (**figura 2B**), e melhorando a proliferação das células T e sua diferenciação, além de aumento da atividade fagocitária dos leucócitos, neutrófilos e atividade das células *natural killer* (MORIGUCHI S e MURAGA M, 2000).

Figura 2 - O papel da vitamina E no estresse oxidativo e inflamação em pacientes com COVID-19.



Nota: Foi utilizado o *Servier Medical Art*®, sob a licença *Creative Commons* e para a edição foi usado o *Microsoft Power Point*®.

Legenda: A: A vitamina E combate à peroxidação lipídica, causada pelo aumento das ERNs e EROs, induzida por SARS-CoV-2; B: A covid-19 contribui para a ativação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e IL-6, e a vitamina E é capaz de reduzir a inflamação pela inibição destas citocinas.

Fonte: Primo MGS, et al., 2021; baseado em Zabetakis I, et al., 2020; Wu D e Meydani SN, 2014; Moriguchi S e Muraga M, 2000.

Nesse contexto, é evidente que a nutrição adequada é fundamental para prevenir e controlar infecções virais, favorecendo e fortalecendo a resposta imune. Contudo, os mecanismos biológicos da vitamina E envolvidos na COVID-19 ainda não estão totalmente elucidados. Contudo, apresentam potencial em promover o fortalecimento do sistema imune para auxiliar no tratamento e redução do agravamento da COVID-19. Dessa forma, são encorajados mais estudos envolvendo o papel dessa vitamina nessa doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vitamina E apresenta diversos efeitos benéficos, incluindo fortes evidências do papel imunorregulador dessa vitamina na proteção contra infecções em humanos. Todavia, uma resposta imunológica ideal necessita de uma nutrição adequada para controlar a infecção e reduzir a inflamação. No entanto, indivíduos infectados com SARS-CoV-2 podem apresentar carências nutricionais ou necessidades aumentadas de nutrientes em consequência da COVID-19. Portanto, é fundamental que novas estratégias de tratamento e terapias nutricionais sejam elaboradas para combater eficazmente a infecção pelo novo coronavírus. Nesse contexto, é importante que seja realizada uma avaliação mais aprofundada dos efeitos de nutrientes, dietas e condições de doenças, para que seja possível utilizar de maneira eficaz os resultados benéficos de combinações de nutrientes para a imunomodulação, alcançando assim maior probabilidade de cura para pacientes em estados mais graves da doença.

REFERÊNCIAS

1. ACKERMANN M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 2020; 383(2): 120-128.
2. AMBROGINI P, et al. Excitotoxicity, neuroinflammation and oxidant stress as molecular bases of epileptogenesis and epilepsy-derived neurodegeneration: The role of vitamin E. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019; 1865(6): 1098-1112.
3. BAQI HR, et al. Oxidative stress and its association with COVID-19: a narrative review. *Kurdistan Journal of Applied Research*, 2020; 5(3): 97-105.
4. BELISLE SE, et al. IL-2 and IL-10 gene polymorphisms are associated with respiratory tract infection and may modulate the effect of vitamin E on lower respiratory tract infections in elderly nursing home residents. *Am J Clin Nutr*, 2010; 92(1): 106-14.
5. BONT L, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161(5): 1518-23.
6. BORDALLO B, et al. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol*, 2020; 60(1): 50.
7. BOURBOUR F, et al. Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. *Arch Physiol Biochem*, 2020: 1-10.
8. CALDER PC, et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, 2020; 12(4): 1181.
9. COTTER SC, et al. Diet modulates the relationship between immune gene expression and functional immune responses. *Insect Biochem Mol Biol*, 2019; 109: 128-141.
10. GALABOV AS, et al. Combination activity of neuraminidase inhibitor oseltamivir and α -tocopherol in influenza virus A (H3N2) infection in mice. *Antiviral chemistry & chemotherapy*, 2015; 24(3-4): 83-91.
11. GHANI SMA, et al. Comparing the effects of vitamin E tocotrienol-rich fraction supplementation and α -tocopherol supplementation on gene expression in healthy older adults. *Clinics*, 2019; 74: e688.
12. GREDEL S. *Nutrição e imunidade no homem*. 2nd ed. Bélgica: Ilsi Europe Concise Monograph Series, 2012; 32p.
13. HABAS K, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020; 18(12): 1201-1211.
14. HODINKA RL. *Respiratory RNA Viruses*. *Microbiol Spectr*, 2016; 4(4).
15. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). *Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, DC: The National Academies Press, 2000. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/9810.html>. Acessado em: 21 de julho de 2021.
16. JIANG Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*, 2014; 72: 76-90.
17. JOVIC TH, et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients*, 2020; 12(9): 2550.

18. LAI J, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*, 2020; 3(3): e203976.
19. LAZZARONI MG, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*, 2021; 46: 100745.
20. LEE GY, HAN SN. The role of Vitamin E in immunity. *Nutrients*, 2018; 10(11): 1614.
21. LEWIS ED, et al. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB life*, 2019; 71(4): 487–494.
22. LI G, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*, 2020; 92(4): 424–432.
23. MEYDANI SN, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292(7): 828–836.
24. MORIGUCHI S, MURAGA M. Vitamin E and immunity. *Vitam Horm*, 2000; 59: 305–336.
25. NIKI E, TRABER MG. A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab*, 2012; 61(3): 207-12.
26. PAE M, et al. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging and disease*, 2012; 3(1): 91–129.
27. PEH HY, et al. Vitamin E therapy beyond cancer: tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacol Ther*, 2016; 162: 152–169.
28. PÉTER S, et al. A Systematic review of global alpha-tocopherol status as assessed by nutritional intake levels and blood serum concentrations. *Int J Vitam Nutr Res*, 2015; 85(5 – 6): 261–281.
29. PIZZINO G, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*, 2017; 2017: 8416763.
30. ROTHAN HA, BYRAREDDY SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*, 2020; 109: 102433.
31. SCHMÖLZ L, et al. Complexity of vitamin E metabolism. *World J Biol Chem*, 2016; 7(1): 14-43.
32. SILVA FILHO EB, et al. Infecções respiratórias de importância clínica: uma revisão sistemática. *Revista FIMCA*, 2017; 4(1): 7-16.
33. SKŘIVAN M, et al. Influence of dietary vitamin C and selenium, alone and in combination, on the composition and oxidative stability of meat of broilers. *Food Chemistry*, 2012; 130(3): 660–664.
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. World Health Organization. 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em: 25 de julho de 2021.
35. WU D, MEYDANI SN. Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2014; 14(4): 283-289.
36. ZABETAKIS I, et al. COVID-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*, 2020; 12(5): 1466.
37. ZHOU F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 2020; 395(10229): 1054-1062.
38. ZOU L, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*, 2020; 382(12): 1177-1179.