

**DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E OUTRAS CONDIÇÕES NUTRICIONAIS
NA COVID-19: POTENCIAIS MECANISMOS E IMPLICAÇÕES**Rafaela Corrêa Pereira^{1,2}, Andreza Fernanda Santiago²
Juciane de Abreu Ribeiro Pereira², Michel Cardoso de Angelis Pereira²**RESUMO**

Introdução e objetivo: A presente revisão tem como objetivo integrar e discutir estudos que relacionam a COVID-19 com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e outras condições nutricionais, buscando compreender os mecanismos patológicos envolvidos. Materiais e Métodos: A partir da análise inicial de 409.542 registros disponíveis na base de dados PubMed Central (PMC), publicados até abril de 2021, os registros mais relevantes foram selecionados e incluídos na discussão proposta. Resultados: Com base nas evidências obtidas ao longo da progressão e disseminação da doença, tem-se consenso que pessoas de qualquer idade com condições clínicas subjacentes, como diabetes, doenças cardiovasculares, respiratórias e renal são grupos com maior potencial de risco para agravamento da COVID-19, sendo esse risco progressivamente maior com o avanço da idade. Outras condições específicas como desnutrição, deficiência de vitaminas e de minerais também parecem influenciar na progressão e agravamento da doença. Discussão: Essas consequências se explicam pelo fato do sistema imunológico em pessoas com DCNT estar comprometido, além do estado inflamatório crônico que caracteriza muitas dessas condições, que somada às alterações metabólicas e fisiológicas desencadeadas pelo SARS-CoV-2, tornam esses pacientes mais vulneráveis ao desenvolvimento de quadros graves da infecção. Conclusão: Sendo as DCNT e outras condições nutricionais diretamente relacionadas à qualidade da alimentação, a manutenção de hábitos de vida saudáveis é estratégia essencial para promoção da saúde e prevenção de doenças, incluindo infecções virais como a causada pelo COVID-19. Concomitantemente, é importante que os cientistas busquem compreender cada vez mais o papel da dieta e de estratégias nutricionais específicas, buscando direcionar práticas profissionais efetivas nesse contexto.

Palavras-chave: Obesidade. Diabetes tipo 2. Doença cardiovascular. Hipertensão. Nutrição.

ABSTRACT

Chronic non-communicable diseases and other nutritional conditions in covid-19: potential mechanisms and implications

Introduction and objective: This review aims to integrate and discuss studies linking COVID-19 with non-communicable diseases (NCD) and other nutritional conditions, seeking to understand the pathological mechanisms involved. Materials and Methods: From the initial analysis of 409,542 records available in the PubMed Central (PMC) database, published until April 2021, the most relevant records were selected and included in the proposed discussion. Results: Based on the evidence obtained along with the progression and spread of the disease, there is a consensus that people of any age with underlying clinical conditions, such as diabetes, cardiovascular, respiratory, and kidney diseases are groups at the highest risk for worsening COVID-19, with this risk being progressively higher with advancing age. Other specific conditions such as malnutrition, vitamin, and mineral deficiencies also seem to influence the progression and worsening of the disease. Discussion: These consequences are explained by the fact that the immune system in people with NCD is compromised, in addition to the chronic inflammatory state that characterizes many of these conditions, which added to the metabolic and physiological changes triggered by SARS-CoV-2, make these patients more vulnerable to the development of severe infection. Conclusion: Since NCD and other nutritional conditions are causally related to the quality of food, maintaining healthy lifestyle habits is an essential strategy for health promotion and disease prevention, including viral infections such as that caused by COVID-19. Concomitantly, scientists must understand the role of diet and specific nutritional strategies, seeking to direct effective professional practices in this context.

Key words: Obesity. Type 2 diabetes. Cardiovascular disease. Hypertension. Nutrition.

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) foi caracterizada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 12 de março de 2020.

O espectro clínico da infecção pelo vírus é muito amplo, podendo variar de um simples resfriado até uma pneumonia grave, sendo os fatores de risco relacionados às condições críticas da doença objetos de extensa pesquisa desde então.

Com base nas evidências científicas obtidas com a progressão e disseminação da doença, tornou-se consenso que pessoas de qualquer idade com condições clínicas subjacentes, como diabetes, doenças cardiovasculares, respiratórias e renal são grupos com maior potencial de risco para agravamento da doença, sendo esse risco progressivamente maior com o avanço da idade.

Outros potenciais fatores de risco, como a obesidade, também têm sido amplamente investigados, pelo fato de a infecção pelo SARS-CoV-2 provocar, dentre outras alterações, distúrbios metabólicos intimamente relacionados com essas condições, tornando esses grupos mais vulneráveis.

Ao mesmo tempo, estudos epidemiológicos passaram a demonstrar de forma consistente que as crianças têm menor risco de desenvolver sintomas graves ou doenças críticas em comparação com os adultos.

Apesar desses mecanismos ainda não serem bem elucidados, acredita-se que a menor presença e atividade dos receptores de entrada do SARS-CoV-2, a menor exposição ao vírus, a menor resposta inflamatória, as repostas imunes inatas mais ativas e a menor incidência de comorbidades explicam a menor susceptibilidade das crianças a desenvolver sintomas mais severos da doença, quando comparadas aos adultos (Rodriguez-Gonzalez e colaboradores, 2020).

Essas evidências são preocupantes, uma vez que a incidência de comorbidades são cada vez mais ocorrentes na população. Estima-se que atualmente, mais de 2 bilhões de adultos estão com sobrepeso ou obesidade no mundo Abarca-Gómez e colaboradores, 2017).

Há também a alta incidência de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), como diabetes tipo 2 (DM-2) e doenças

cardiovasculares (DCV), sendo responsáveis por quase 70% das mortes no mundo, podendo chegar a 82% em países em desenvolvimento, como o Brasil (World Health Organization, 2020).

É evidente que a alimentação como um todo exerce papel importante na prevenção de doenças e na modulação das respostas imunes e que há relação entre dietas nutricionalmente balanceada, ricas em alimentos de origem vegetal, fontes de vitaminas, minerais, ácidos graxos poli-insaturados e substâncias antioxidantes com o fortalecimento do sistema imunológico e a modulação das vias pró-inflamatórias (Calder e colaboradores, 2020; Messina e colaboradores, 2020; Muscogiuri e colaboradores, 2020).

Ao mesmo tempo, sabe-se do risco que dietas desbalanceadas, com excesso de calorias, carboidratos simples, gorduras saturadas e sódio trazem ao organismo (Francisco e colaboradores, 2019), pelo estado inflamatório que estabelecem, além de ser porta de entrada para DCNTs que, podem ser fatores de risco para doenças infecciosas como a COVID-19.

Diante dessas considerações, a presente revisão tem como objetivo integrar e discutir os estudos que avaliaram a relação entre DCNT e outras condições nutricionais e a COVID-19, buscando assim compreender os mecanismos envolvidos, além das implicações que essa relação coloca para os profissionais e pesquisadores da nutrição.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada na base de dados científicos PubMed Central® (PMC), no período de maio de 2020 a abril de 2021, utilizando o seguinte algoritmo de busca: COVID-19 AND nutrition AND [non communicable diseases OR diabetes OR obesity OR cardiovascular disease OR hypertension OR comorbidity] (COVID-19 E nutrição E [doenças crônicas não transmissíveis OU diabetes OU obesidade OU doença cardiovascular OU hipertensão OU comorbidade]).

Foram considerados registros publicados em qualquer idioma, contanto que houvesse resumo em inglês, que reportavam dados da relação entre a COVID-19 e as condições acima citadas, com ênfase nos mecanismos envolvidos e estratégias de intervenção. Pela atualidade e prioridade de

publicação relativas ao tema, foram considerados na presente revisão, além de pesquisas originais, estudos de caso, revisões narrativas, revisões sistemáticas e metanálises, editoriais, comunicações rápidas e cartas ao editor pela ocorrência que apareceram nas buscas iniciais.

Ao todo, 409.542 registros foram obtidos. Os títulos e os resumos dos registros foram analisados para determinar a adequação e relevância quanto aos objetivos propostos, resultando em 435 registros selecionados para a etapa seguinte, em que

se procedeu com a leitura dos artigos na íntegra.

Caso esses estivessem em conformidade com os critérios supracitados, eram então selecionados.

Pela análise e seleção de trechos específicos de cada uma das publicações selecionadas (n=81), uma revisão narrativa qualitativa foi construída buscando aprofundar nos mecanismos intrínsecos a cada uma dessas condições, com a ocasional inclusão de referências adicionais que fundamentassem os mecanismos apresentados (n=15) (Figura 1).

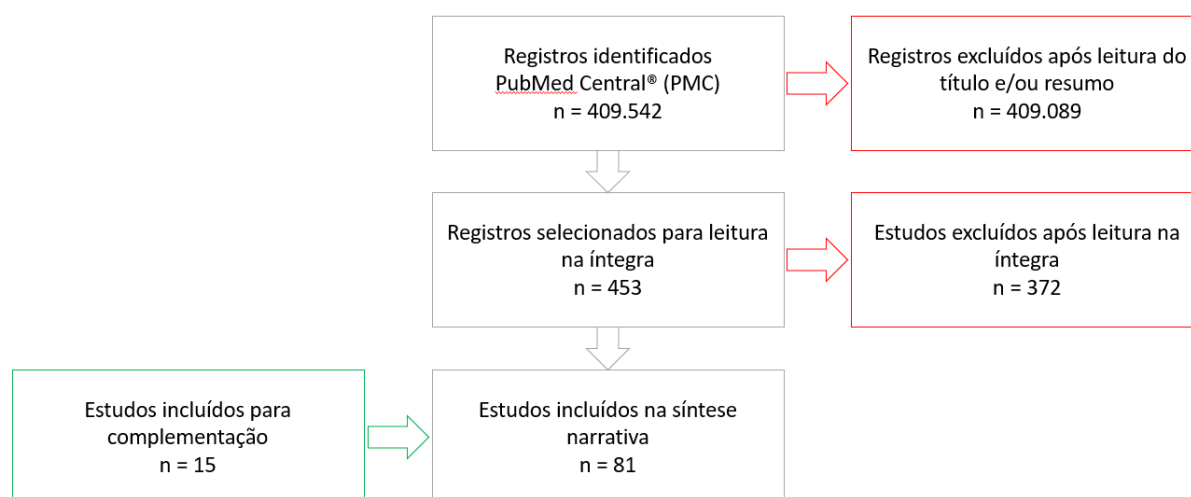


Figura 1 - Fluxograma de pesquisa e seleção de estudos para construção da revisão narrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doenças crônicas não transmissíveis como fator de risco para COVID-19

De forma geral, o levantamento efetuado permitiu elucidar que pacientes com DCNT, principalmente obesidade, DM-2 e DCV estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de condições graves de COVID-19, sendo maior a necessidade de tratamento intensivo e a mortalidade desses pacientes.

Essas consequências se explicam pelo comprometimento do sistema imunológico em pessoas com DCNT, além do estado inflamatório crônico que caracteriza muitas dessas condições, que somada às alterações metabólicas e fisiológicas desencadeadas na

infecção pelo SARS-CoV-2, torna esses pacientes mais vulneráveis ao desenvolvimento de quadros graves da infecção.

Algumas evidências demonstram ainda que pessoas com DCNT estão mais vulneráveis à contaminação pelo vírus e mais propensas a transmiti-lo.

A ligação do SARS-CoV-2 com a enzima de conversão da angiotensina 2 humana (ACE2) expressa em células de diferentes tecidos, que tem sido citado como o mecanismo mais provável pelo qual o vírus se conecta para infectar o organismo (Guzik e colaboradores, 2020), é também uma das principais explicações para o fato desses grupos desenvolverem quadro mais severo da doença, além de funcionarem como reservatórios do vírus (Figura 2).

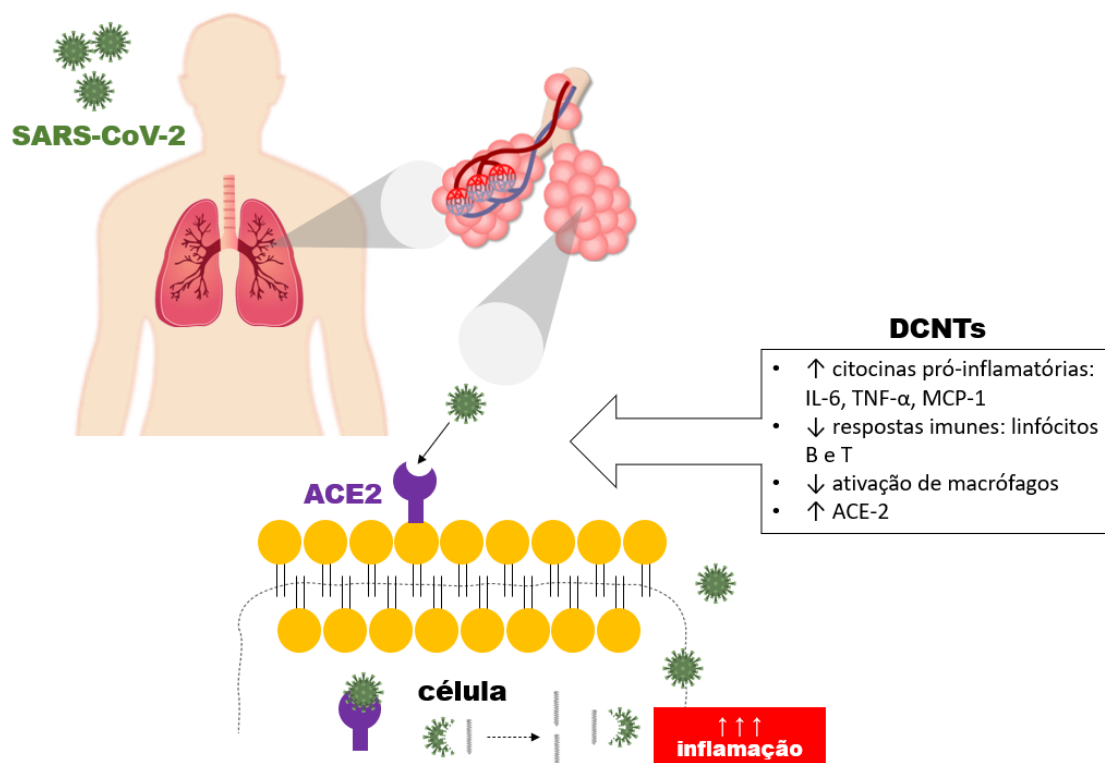


Figura 2 - Mecanismos envolvidos no desenvolvimento de condições severas de COVID-19 em pacientes com DCNTs. A ligação do SARS-CoV-2 com a, expressa em células de diferentes tecidos. Pacientes com DCNT, principalmente obesidade, DM-2, DCV e obesidade podem ter expressão aumentada da enzima de conversão da angiotensina 2 humana (ACE2), que tem sido citado como o mecanismo mais provável pelo qual o SARS-CoV-2 se conecta para infectar o organismo. Com a maior quantidade de células afetadas pelo SARS-CoV-2, além de funcionarem como reservatórios do vírus, esses pacientes estão sujeitos à amplificação das vias de secreção de citocinas inflamatórias e ao maior risco de desenvolver quadro mais severo da doença.

Obesidade

Cada vez mais os estudos apontam a obesidade como fator de risco para o agravamento da COVID-19, mostrando relação com complicações, necessidade de admissão hospitalar e de cuidados intensivos, inclusive entre os mais jovens (Busetto e colaboradores, 2020; Chait, Hartigh, 2020; Dietz, Santos-Burgoa, 2020; Kassir, 2020; Malik e colaboradores, 2020), bem como mortalidade não relacionada às doenças respiratórias, como síndrome do choque tóxico e falência renal aguda (Andrade e colaboradores, 2021a; Onder e colaboradores, 2021).

Em um estudo realizado na França, a necessidade de ventilação mecânica e de internação em unidade de cuidados intensivos em pacientes com COVID-19 foi sete vezes maior naqueles com índice de massa corporal (IMC) acima de 35 Kg/m² em comparação aos

indivíduos com IMC inferior a 25 Kg/m² (Simonnet e colaboradores, 2020). Na cidade de Nova York, nos Estados Unidos, 21% dos pacientes com COVID-19 com menos de 60 anos tinham IMC entre 30 - 34 Kg/m² e 15%, acima de 35 Kg/m².

Estimou-se também que, para esses pacientes, havia 1,8 a 3,6 vezes mais chances de serem encaminhados para unidade de tratamento intensivo (Lighter e colaboradores, 2020).

Evidências de diversos outros países indicam que esses riscos são diretamente correlacionados com a faixa de IMC, isto é, a severidade da doença é progressivamente maior entre pacientes com obesidade tipo III (IMC > 40 Kg/m²), seguidos pelos pacientes com obesidade tipo II (IMC entre 35 - 40 Kg/m²), tipo I (IMC entre 30 - 35 Kg/m²) e com sobrepeso (IMC entre 25 - 30 Kg/m²) (Bello-Chavolla e colaboradores, 2020; Petersen e

colaboradores, 2020; Urra e colaboradores, 2020).

A experiência anterior do impacto da obesidade na mortalidade por influenza H1N1 também serviu de referência para muitas desses estudos, ressaltando a importância de considerar essa condição na abordagem de pacientes com obesidade e COVID-19 (Dietz, Santos-Burgoa, 2020), sobretudo considerando a crescente prevalência de obesidade mundialmente e seus impactos na saúde pública (World Health Organization, 2020).

Vários fatores explicam o papel da obesidade na patogênese da infecção pelo SARS-CoV-2, com destaque para o estado inflamatório crônico que a caracteriza, além da presença de comorbidades, que podem comprometer os sistemas imunológico e endócrino, além de favorecer a persistência virológica (Frühbeck e colaboradores, 2020; Kassir, 2020; Mohammad e colaboradores, 2021).

O comprometimento do sistema imunológico em pacientes com obesidade é bem estabelecido pela literatura científica. Isso se deve à relação entre obesidade e alterações endócrino-metabólicas que, juntamente com o sedentarismo, desencadeiam desequilíbrio hormonal e respostas imunológicas inatas e adquiridas deficientes (Mohammad e colaboradores, 2021; Sattar, McInnes, McMurray, 2020; Shi e colaboradores, 2020).

A obesidade, além de impactar respostas imunológicas, tem impacto em diversas funções corporais como sensibilidade à insulina, pressão arterial e angiogênese, e está associada ao desenvolvimento de DCNT (Stefan e colaboradores, 2020).

Essas consequências advêm, principalmente, da hipertrofia do tecido adiposo, acompanhada de infiltração de moléculas inflamatórias e fibrose, além de disfunções na produção de adipocinas e leptinas, da endotoxemia metabólica resultante da hiperpermeabilidade do endotélio intestinal, e da redução de moléculas anti-inflamatórias, como adiponectinas, configurando um estado inflamatório crônico de baixa intensidade que colocam as pessoas com obesidade em situação mais propensa para desenvolver infecções virais.

A maior secreção de citocinas inflamatórias, como as IL-6, TNF- α , MCP-1, as respostas de linfócitos B e T comprometidas com consequente redução na ativação de

macrófagos, também influenciam diretamente no sistema imunológico, podendo levar a complicações respiratórias advindas de infecções virais. Isso é particularmente relevante para doenças respiratórias mais severas já que a produção excessiva de citocinas (também referida como tempestade de citocinas) é fenômeno patológico chave em doenças como influenza, pneumonia e COVID-19. Com o envelhecimento isso é ainda mais intenso devido à tendência de acumulação de tecido adiposo visceral, inflamação e fibrose (Coperchini e colaboradores, 2020; Dietz, Santos-Burgoa, 2020; Gu e colaboradores, 2019; Ye, Wang, Mao, 2020).

De fato, a obesidade é fator de risco reconhecido para doenças respiratórias, podendo estar associada à diminuição do volume de reserva expiratório, ao comprometimento da capacidade funcional do sistema respiratório e à complacência pulmonar. Em pacientes com obesidade abdominal, a função pulmonar é ainda mais comprometida pela diminuição da excursão diafragmática, dificultando a ventilação (Dietz, Santos-Burgoa, 2020; Watanabe e colaboradores, 2020).

Além disso, o aumento da adiposidade pode prejudicar o microambiente pulmonar, em que a patogênese viral e o tráfego de células imunes podem contribuir para inflamação local e indução de lesões secundárias (Malavazos e colaboradores, 2020). Em pacientes com obesidade, os lipofibroblastos pulmonares, particularmente, demonstram habilidade de se transdiferenciarem em miofibroblastos, um dos responsáveis pela progressão da fibrose pulmonar (Kruglikov, Scherer, 2020).

O desbalanço entre moléculas pró e anti-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo visceral torácico, como o epicardal e o mediastinal, também exercem influência importante na tempestade de citocinas, deflagrando resposta hiperinflamatória, que tem sido frequentemente relatada em condições severas de COVID-19 (Malavazos e colaboradores, 2020; Watanabe e colaboradores, 2020).

Sabe-se ainda que a obesidade, além de ser fator de risco para DCV, pode aumentar o risco de trombose, o que é relevante dada a associação entre condições severas de COVID-19, coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo venoso (Sattar, McInnes, McMurray, 2020).

A inflamação sistêmica de baixo grau, a disfunção endotelial e o estado pró-coagulante na obesidade levam à lesão tecidual imunotrombótica e aumento do risco de eventos tromboembólicos, incluindo infarto do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, entre outros, que somados às complicações cardiovasculares e tromboembólicas desencadeadas pelo SARS-CoV-2, contribuem para o agravamento da doença em pacientes com obesidade (Andrade e colaboradores, 2021; Ghazizadeh e colaboradores, 2020; Mohammad e colaboradores, 2021; Rychter e colaboradores, 2020).

Os adipócitos podem desempenhar ainda função importante na resposta patológica ao SARS-Cov-2, uma vez que o vírus possui alta afinidade pela ACE2, responsável por codificar uma proteína à qual ele se conecta para infectar as células pulmonares. O nível de expressão dessa enzima no tecido adiposo é superior ao do tecido pulmonar, um dos principais tecidos acometidos pelo novo coronavírus, sugerindo que os adipócitos (e células adiposas semelhantes, como lipofibroblastos pulmonares) também podem ser afetados.

Como a obesidade se caracteriza pela hipertrofia do tecido adiposo e, portanto, número aumentado de células que expressam ACE2, pacientes com obesidade podem ter quantidade maior de células afetadas pelo SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, amplificação das vias de secreção de citocinas inflamatórias e maior risco de desenvolver quadro mais severo da doença, além de funcionarem como reservatórios do vírus (Kruglikov, Scherer, 2020; Mohammad e colaboradores, 2021; Pinto e colaboradores, 2020; Ryan, Caplice, 2020).

Por analogia com outras doenças respiratórias infecciosas, como a H1N1, alguns estudos levantam a possibilidade de pessoas sintomáticas com obesidade aumentarem a disseminação do SARS-CoV-2 em comparação com pessoas sintomáticas eutróficas, prolongando assim o tempo de disseminação do vírus para a população. De fato, existem muitas evidências demonstrando que o tecido adiposo pode servir como reservatório de adenovírus humano Ad-36, vírus influenza A, HIV, citomegalovírus, Trypanosoma gondii e Mycobacterium tuberculosis. Assim, o SARS-CoV-2 também poderia infectar o tecido adiposo e depois se espalhar para outros órgãos, explicando a

possibilidade de pacientes com obesidade prolongar a disseminação do vírus em comparação com os não obesos, e desenvolver quadro mais severo da doença (Bourgeois e colaboradores, 2019; Kassir, 2020; Luzi, Radaelli, 2020). Por esses mesmos mecanismos, outras evidências indicam ainda a possibilidade de pessoas com sobrepeso ou obesidade estarem mais propensas à contaminação pelo vírus (Breland e colaboradores, 2021; Eastment e colaboradores, 2021).

Entretanto, apesar da clara relação da obesidade com outras disfunções metabólicas (dislipidemia, resistência à insulina, DM-2 e DCV) que também se configuram como condições de risco para a COVID-19 (Watanabe e colaboradores, 2020), nas pesquisas, essa relação pode desencadear efeitos confundidores, sendo importante na admissão dos pacientes, a identificação das comorbidades (Malavazos e colaboradores, 2020).

Como intervenções específicas para pessoas com obesidade levantadas como relevantes na prevenção e controle do contágio, além das orientações de higiene pessoal e isolamento social válidas para toda a população, destaca-se a importância da perda de peso gradual e sem restrições nutricionais, a prática frequente de exercícios físicos de intensidade leve a moderada e, quando necessário, utilizar medicamentos como ativadores de AMPK e PPAR gama (como no caso de pacientes diabéticos) (Luzi, Radaelli, 2020).

Portanto, embora os efeitos do COVID-19 em pacientes com obesidade ainda não tenham sido completamente descritos e os parâmetros metabólicos envolvidos nesses mecanismos (como IMC, glicemia, insulinemia) disponíveis, muitas vezes, de forma limitada (Stefan e colaboradores, 2020), é importante considerar esta população como parte do grupo de risco para agravamento da doença, exigindo ações apropriadas de prevenção, além de cautela e cuidados específicos na abordagem desses pacientes.

Cabe destacar também a necessidade de desenvolver mais pesquisas buscando compreender mais especificidades da relação entre obesidade e COVID-19 (Frühbeck e colaboradores, 2020).

Diabetes

Assim como na obesidade, muitos estudos relatam o maior risco de pacientes com DM-2 desenvolverem condições graves da COVID-19, além da maior taxa de mortalidade para este grupo.

Em uma metanálise de estudos com pacientes contaminados com SARS-Cov-2, foi evidenciado que o DM-2 foi associado com desfechos mais graves de COVI-19, sendo essa associação mais forte em pacientes mais jovens ou com hipertensão (Huang, Lim, Pranata, 2020).

Na China, foi constatado que pacientes com COVID-19 e com diabetes, sem outras comorbidades, estavam em condições de maior risco para desenvolver pneumonia severa, além de respostas inflamatórias aumentadas e estado de hipercoagulação associado ao metabolismo de glicose desregulado. Os níveis de proteínas inflamatórias como IL-6, proteína C reativa, ferritina sérica e índice de coagulação (dímero-D) foram significativamente maiores nesses pacientes, em comparação com os não diabéticos (Guo e colaboradores, 2020).

Isso pode estar relacionado ao fato de o DM-2 ser uma das comorbidades mais presentes entre pacientes contaminados, além de ser condição reconhecidamente agravante para qualquer outra doença crônica ou aguda, incluindo infecções virais (Fadini e colaboradores, 2020; Gupta e colaboradores, 2019; Kobaly e colaboradores, 2020; Ryan, Caplice, 2020).

O estado inflamatório crônico com consequente comprometimento do sistema imunológico característicos do DM-2, que gera anormalidades metabólicas e vasculares, além do próprio envelhecimento, também explicam grande parte desses desfechos (Gupta colaboradores, 2019; Huang e colaboradores, 2020; Hussain, Do Vale Moreira, 2020; Kocic Males, 2020).

O estado inflamatório crônico característico do DM-2 é resultado da hiperglicemia e da resistência à insulina, que leva à síntese de produtos de glicosilação avançada (PGAs), aumento do estresse oxidativo, síntese de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , e de moléculas de adesão que facilitam a inflamação dos tecidos que levam aos desequilíbrios do sistema imune (Hussain, Bhowmik; Vale Moreira, 2020; Maddaloni, Buzzetti, 2020; Singh e colaboradores, 2020).

Esses desequilíbrios trazem como consequência comprometimento dos linfócitos T com consequente não reconhecimento da ativação de macrófagos, comprometimento da quimiotaxia de neutrófilos e fagocitose.

Desequilíbrios sobre o sistema imune adquirido envolvem o retardamento na ativação de células Th1 e respostas hiperinflamatórias (Hodgson e colaboradores, 2015; Ma, Holt, 2020; Rodrigues, Matos, Horta, 2021).

De fato, a hiperglicemia crônica afeta de forma pronunciada a função imunológica e o estado pro-inflamatório do organismo, aumentando o risco de desenvolver comorbidades e de maior mortalidade, incluindo pela COVID-19 (Puig-Domingo, Marazuela, Giustina, 2020).

Porém, é importante mencionar que mesmo a hiperglicemia transiente pode temporariamente afetar o sistema imune, principalmente o inato, em pacientes com DM-2 (Muniyappa, Gubbi, 2020; Pal, Bhansali, 2020; Singh e colaboradores, 2020).

No caso da COVID-19, algumas evidências indicam que pacientes em estado hiperglicêmico estão mais vulneráveis à infecção pelo vírus e que este pode modificar o metabolismo da glicose e da insulina (Hussain, Bhowmik, Vale Moreira, 2020; Jeong, Yoon, Lee, 2020).

Nesta última hipótese, cabe citar que a própria terapia com corticosteroides utilizada em alguns casos no tratamento da COVID-19 pode levar à hiperglicemia em pacientes com DM-2 (Gentile, Strollo, Ceriello, 2020; Klonoff, Umpierrez, 2020).

Esses riscos são claramente reduzidos, embora não eliminados, com o controle glicêmico, o que reforça a importância da alimentação e do balanço nutricional adequado como estratégia de prevenção e controle da infecção, além da medicação e acompanhamento médico apropriados (Jeong, Yoon, Lee, 2020; Klonoff, Umpierrez, 2020).

O maior risco de desenvolvimento de condições severas de COVID-19 em pacientes com DM-2 pode estar relacionado também à ACE2 (Huang, Lim, Pranata, 2020).

Semelhante aos indivíduos com obesidade, pacientes com DM-2 têm expressão aumentada de ACE2. Como a ACE2 serve como um dos principais receptores do SARS-CoV-2, como citado anteriormente, a modulação negativa da expressão de ACE2, principalmente nos sistemas cardiovascular e pulmonar (e no

fígado e no pâncreas em pacientes com DM-2) (Angelidi, Belanger, Mantzoros, 2020), predispõe a miocardite e insuficiência respiratória, respectivamente, entre outras complicações associadas, incluindo o agravamento da hiperglicemia (Pal, Bhansali, 2020).

No entanto, os dados mais atuais reforçam que não existem evidências conclusivas que justifiquem a descontinuação de terapias com inibidores de ACE em pacientes com DM-2 devido a COVID-19 com a justificativa de amenizar a disseminação do vírus e evitar o agravamento da doença (Hussain, Bhowmik, Vale Moreira, 2020), contradizendo evidências preliminares que associavam o uso desses medicamentos com o maior risco de desenvolvimento de condições graves de COVID-19 (Fang, Karakiulakis, Roth, 2020).

Outro mecanismo que pode explicar as complicações da COVID-19 em indivíduos com DM-2 envolve a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), uma glicoproteína transmembrana do tipo 2, expressa em muitos tecidos, incluindo o sistema imunológico.

A DDP-4 desempenha papel importante no metabolismo da glicose e da insulina. Degrada incretinas como glucagon-like-peptídeo 1 (GLP-1) e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), levando à redução na secreção de insulina. Assim, ela regula a glicose pós-prandial. Por ser mais expressa no tecido adiposo visceral, está relacionada à inflamação dos adipócitos e resistência à insulina.

No sistema imune, a DPP-4 ativa células T, com regulação positiva da expressão de CD86 e da via do NF-κB. Portanto, em pacientes com DM-2, a DPP-4 aumenta o estado inflamatório dos tecidos com conseqüentemente comprometimento do sistema imune e maior susceptibilidade ao agravamento de infecções virais (Iacobellis, 2020).

Alguns estudos indicam ainda que a DPP-4 parece servir de receptor para o SARS-CoV-2 o que pode ser outro fator agravante.

Assim, como inibidores da DPP-4 (gliptinas) são uma classe de hipoglicemiantes orais usados no tratamento de DM-2, a hipótese é de que seu uso pode ser aliado na redução do risco de desenvolvimento de condições mais graves de COVID-19 pela provável menor disseminação do vírus no organismo (Barchetta, Cavallo, Baroni, 2020; Gentile, Strollo, Ceriello, 2020). No entanto, as

pesquisas que buscam confirmar essa hipótese ainda são controversas, sendo importante ter melhor entendimento da atuação dos inibidores sobre a DPP-4 neste contexto (Iacobellis, 2020, Kokic Males, 2020).

O estado inflamatório crônico característico do DM-2 discutido anteriormente também explica o desbalanço entre coagulação e fibrinólise, sendo maiores os níveis de fatores de coagulação, com relativa inibição do sistema fibrinolítico.

De fato, tanto a resistência à insulina e o DM-2 estão associados com a disfunção endotelial, com maior ativação e agregação plaquetária.

Essas anormalidades favorecem o desenvolvimento de um estado pró-trombótico que também se associa com condições severas de COVID-19 (Hussain, Bhowmik, Do Vale Moreira, 2020).

Doenças cardiovasculares

Os primeiros relatórios de pacientes com COVID-19 que desenvolveram sintomas severos da doença já indicavam que pessoas com DCV estavam entre o grupo de risco.

Esses sintomas podem ser ainda mais graves em pessoas com idade superior a 60 anos e/ou com comorbidades (Hulot, 2020).

Em uma meta-análise incluindo a análise de 1527 pacientes com COVID-19 mostrou que a incidência de hipertensão, DCV e diabetes foi de 17,1%, 16,4% e 9,7%, respectivamente.

Essa incidência foi de 2 a 3 vezes maior em pacientes que necessitaram de tratamento intensivo.

Ao menos 8,0% sofreram injúria cardíaca aguda, trazendo a constatação de DCV afetam significativamente o prognóstico de COVID-19, levando ao agravamento das condições de saúde dos pacientes (Li e colaboradores, 2020).

Por outro lado, 75% dos pacientes que morreram de COVID-19 na Itália eram hipertensos (Kreutz e colaboradores, 2020).

Outra metanálise indicou que a hipertensão foi associada com aumento de 2,5 das chances de desenvolvimento de formas graves de COVID-19, além da maior mortalidade. Essa associação foi ainda mais forte em pacientes mais velhos (Lippi, Wong, Henry, 2020).

Os mecanismos que explicam esses desfechos também podem estar associados à

ACE2, de forma semelhante ao que foi relatado para a obesidade e DM-2.

Pacientes com DCV, em particular os que já sofreram infarto do miocárdio, têm a expressão de ACE2 aumentada.

A ACE2 é um dos receptores de entrada do SARS-CoV-2. Ainda é incerto, no entanto, se o vírus afeta diretamente a função da ACE2 sobre o sistema cardiovascular (Hulot, 2020; Zheng e colaboradores, 2020).

A ACE2 é uma metaloproteína associada ao Zn, expressa principalmente em tecidos como pulmão, coração, rins, cérebro e intestino, estando envolvida na clivagem de angiotensina.

No sistema cardiovascular é uma enzima importante no controle da vasoconstrição via sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A ACE2 é um homólogo da ACE mas, apesar da semelhanças entre suas estruturas, exercem efeitos inversos.

Enquanto a ACE induz a vasoconstrição e conseqüentemente aumento da pressão arterial, a ACE2 promove a vasodilatação e diminuição da pressão arterial (Hulot, 2020).

No entanto, este é um ponto importante a ser considerado em pacientes com DCV e hipertensão que requerem tratamento intensivo para COVID-19 porque os medicamentos inibidores de ACE utilizados no protocolo padrão podem ter efeitos sobre esses mecanismos (Gori, Lelieveld, Münzel, 2020).

Isto é, com o reconhecimento de que a ACE2 atua como o receptor de SARS-CoV-2 no organismo, novas abordagens terapêuticas para bloquear sua expressão e prevenir a entrada do vírus na célula foram propostas para controlar o agravamento da doença (Hulot, 2020; South, Diz, Chappell, 2020).

Mas a ACE2 exerce função importante na degradação da angiotensina II (com ação de vasoconstrição) e síntese de angiotensina 1-7, que antagoniza o efeito da angiotensina II, podendo causar eventos cardiovasculares em pacientes com DCV prévia (South, Diz, Chappell, 2020).

Além disso, o bloqueio do SRAA pelos inibidores de ACE, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e estatinas, em partes, podem aumentar a expressão de ACE2.

Assim, discute-se a hipótese de que esses pacientes estão em maior risco de

contaminação pelo SARS-CoV-2 (South, Diz, Chappell, 2020).

Assim, a segurança e os possíveis efeitos colaterais que a terapia para hipertensão com inibidores de ACE ou do SRAA em pacientes com COVID-19 deve ser cuidadosamente avaliada pela equipe médica (Zheng e colaboradores, 2020).

Pela natureza inflamatória que caracteriza a infecção pelo SARS-CoV-2 e a maior expressão de citocinas, além do comprometimento do sistema imune pelo desbalanço nas respostas das células T, tem-se a associação com a inflamação vascular, miocardite e arritmia ocorrente em pacientes com DCV diagnosticados com COVID-19, o que também explica a taxa de mortalidade aumentada para esse grupo. Por afetar a função microvascular, o SARS-CoV-2 pode ainda induzir lesão pericítica, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca (Gori, Lelieveld, Münzel, 2020; Madjid e colaboradores, 2020; Tan, Aboulhosn, 2020; Zheng e colaboradores, 2020).

No caso da hipertensão, especificamente, não é ainda bem esclarecido se ela é por si só um fator de risco já que é muito comum sua presença com outras comorbidades.

Mas algumas evidências indicam que pacientes hipertensos com COVID-19 apresentavam aumento de citocinas como IL-2, IL-6, IL-7 e TNF- α . Essas citocinas estão intimamente relacionadas com o perfil inflamatório característico da hipertensão (Kreutz e colaboradores, 2020).

Outros estudos relevantes do ponto de vista nutricional na COVID-19

Vitaminas

O papel da vitamina D na redução do risco de doenças infecciosas respiratórias envolve diferentes mecanismos e a deficiência desse nutriente pode servir de indicativo para susceptibilidade à COVID-19, uma vez que, indiretamente, a mortalidade e o desenvolvimento de condições graves foram associados às baixas concentrações de 25(OH)D, advinda da presença de comorbidades que, por sua vez, podem diretamente explicar esses desfechos.

Com base na experiência com outras infecções virais respiratórias, como a influenza, propõe-se que esses mecanismos estejam relacionados à indução de

catelicidinas e defensinas, que podem diminuir a taxa de replicação viral e, conseqüentemente, amenizar a síntese de citocinas (Grant e colaboradores, 2020; Junaid e colaboradores, 2020).

A vitamina C também é popularmente conhecida como um nutriente capaz de prevenir e curar de doenças infecciosas respiratórias como gripes e resfriados. Ela é um antioxidante essencial para organismo e co-fator enzimático para muitas reações fisiológicas como, produção de hormônios, síntese de colágeno e potencialização no sistema imune (Xing e colaboradores, 2021).

A vitamina A, por sua vez, desempenha papel funcional e estrutural no sistema imunológico natural e adquirido contra vários vírus. Ele fornece defesa física ao manter a barreira estrutural das células da mucosa na pele, no trato respiratório e no trato digestivo (Tanumihardjo, 2021).

Já a vitamina E, por ser um potente antioxidante que protege a membrana celular dos danos dos radicais livres, desempenha papel essencial no aumento da produção de células exterminadoras naturais (células NK) e interleucinas, além de contribuir significativamente para a proliferação de linfócitos, desencadeando reação imunológica robusta contra patógenos (Lee, Han, 2018).

Essas evidências têm motivado muitos estudos que buscam avaliar a eficácia do uso terapêutico potencial dessas vitaminas contra COVID-19 (Junaid e colaboradores, 2020).

Da mesma forma, alguns estudos hipotetizam que as vitaminas B6, B12 e B9 (ácido fólico), por aumentarem a atividade das células NK, podem fornecer importante defesa antiviral e assim terem potencial de limitar as complicações relacionadas à infecção por COVID-19 (Tan e colaboradores, 2020).

No entanto, não há nenhuma evidência disponível até o momento na literatura científica que permita concluir que essas vitaminas desempenham função direta no combate ao SARS-CoV-2 e que a suplementação pode ser benéfica para a prevenção ou tratamento de COVID-19 (Junaid e colaboradores, 2020).

Minerais

Elementos traço como Zinco (Zn) e Selênio (Se) tem sido objeto de estudo em algumas pesquisas sobre SARS-CoV-2.

Alguns relatos anteriores demonstram, por exemplo, a capacidade do Zn em inibir a

expressão de moléculas envolvidas na síndrome respiratória aguda por coronavírus (Te Velthuis e colaboradores, 2010).

Evidências também propõe que o Zn possa atuar, indiretamente, na redução da ACE2 e na modulação das células T, auxiliando no bloqueio das vias de produção de citocinas envolvidas no progresso da COVID-19 (Skalny e colaboradores, 2020).

Recentemente, foi demonstrado também que o status de selênio no organismo de pacientes diagnosticados com COVID-19 influenciou as taxas de cura.

Apesar da limitação dos dados e possíveis efeitos confundidores (como presença de comorbidades, que não foi avaliado), na comparação dos grupos de pacientes contaminados entre diferentes regiões da China, para aqueles com baixas taxas de selênio, a taxa de mortalidade foi até cinco vezes maior em comparação com aqueles com nível de selênio dentro da normalidade.

Os pesquisadores advertiram, no entanto, sobre o consumo excessivo do mineral na forma de suplementos e da importância da manutenção de dietas saudáveis e balanceada em longo prazo para a manutenção e fortalecimento do sistema imunológico, que pode ser aliado na prevenção de infecções virais como a COVID-19 (Zhang e colaboradores, 2020).

Resveratrol

O estudo de (Horne, Vohl, 2020) propõe que a dieta pode modular a expressão e função gênica da ACE2, tomando como base evidências de um estudo clínico com animais que demonstrou o potencial do resveratrol em suprimir a síntese de ACE2 (Moran e colaboradores, 2017).

Sendo a ACE2 o receptor para o SARS-CoV-2, os autores sugerem que a interação do resveratrol no organismo humano pode ser campo de estudo para pesquisas como estratégia de contenção da disseminação do vírus no organismo e, conseqüentemente, evitando o desenvolvimento de condições graves da COVID-19.

Porém, é preciso cautela na interpretação dessas e outras evidências semelhantes, do ponto de vista terapêutico da COVID-19.

A começar pelas dosagens adotadas no referido estudo experimental (0,05g/100g

ração), que é muito acima das concentrações normalmente encontradas nos alimentos fonte, como uvas, vinho e chocolate amargo (0,01 – 3,00 mg/100g ou mL, não necessariamente nas formas mais biodisponíveis) (Phenol Explorer) e dificilmente conseguida pela alimentação.

Deve-se levar em conta ainda a ausência de evidências consistentes que confirmam a eficácia e a segurança que a inibição de ACE2 trazem no controle e prevenção da COVID-19, principalmente em pacientes com hipertensão e DCV.

Alimentos e alimentação

Não existe qualquer evidência na literatura científica que comprove a existência de alimentos específicos capazes de curar ou prevenir a contaminação pelo SARS-CoV-2.

Por outro lado, é evidente que a alimentação como um todo exerce papel importante na prevenção de doenças e na modulação das respostas imunológicas. É muito clara a relação entre dietas nutricionalmente balanceada, ricas em alimentos de origem vegetal, fontes de vitaminas, minerais, ácidos graxos poli-insaturados e substâncias antioxidantes no fortalecimento do sistema imunológico e na modulação das vias pró-inflamatórias e produção de citocinas (Calder e colaboradores, 2020; Messina e colaboradores, 2020; Muscogiuri e colaboradores, 2020).

Ao mesmo tempo, sabe-se também do risco que dietas desbalanceadas, com excesso de calorias, carboidratos simples, gorduras saturadas e sódio trazem ao organismo (Francisco e colaboradores, 2019), pelo estado inflamatório que estabelecem, além de desencadearem DCNTs que, de fato, são fatores de risco bem reconhecidos para doenças infecciosas como a COVID-19. Outras evidências demonstram ainda que dietas hiper lipídicas podem aumentar a concentração sérica de ACE, destacando a importância que o balanço de nutrientes da dieta pode exercer no controle de patologias como a COVID-19 (Watanabe e colaboradores, 2020).

Logo, o consumo de quantidades adequadas de proteínas e de fontes de minerais e vitaminas, o consumo limitado de carboidratos simples e a prática de exercícios físicos regularmente são medidas que devem ser preconizadas pela população, em especial

pelos grupos de risco (Gupta e colaboradores, 2020).

No entanto, cabe destacar que diversos países identificaram alterações desfavoráveis no perfil de alimentos consumidos durante a pandemia, marcadas principalmente pelo aumento considerável no consumo de alimentos ultraprocessados (Bonaccio e colaboradores, 2021; Malta e colaboradores, 2020; Steele e colaboradores, 2020).

Ao mesmo tempo, houve nítido aumento na promoção de produtos ultraprocessados pela indústria de alimentos, combinada com estratégias que incluíam atividades caseiras associadas à estilos de vida saudáveis, patrocínio de eventos musicais, mensagens de apoio, empatia e solidariedade, como forma de criar vínculos positivos com as marcas e seus produtos e, conseqüentemente, criar demandas por esses produtos (Antúnez e colaboradores, 2021; Rodrigues, Matos, Horta, 2021).

Essas evidências são preocupantes uma vez que diversos estudos – sobretudo aqueles ausentes de conflitos de interesse e/ou não financiados por multinacionais da área alimentícia - demonstram a associação entre perfis nutricionais não saudáveis com o elevado consumo de produtos ultraprocessados, ao passo que a redução do consumo desses alimentos tem sido vista como estratégia eficaz para prevenção e tratamento da obesidade e outras DCNT (Hall e colaboradores, 2019; Parra e colaboradores, 2019).

Desnutrição

A infecção por SARS-CoV-2 pode tornar indivíduos com desnutrição mais susceptíveis ao agravamento da doença, principalmente pelo estado inflamatório agudo característico da doença, combinado ao comprometimento do sistema imune consequente do desbalanço e deficiências nutricionais (Papanas, Papachristou, 2020).

Ademais, a pandemia de COVID-19 pode aumentar os níveis de pobreza e de insegurança alimentar e nutricional, resultantes de insuficientes intervenções políticas, econômicas e sociais para manter empregos e o acesso aos alimentos em quantidade e qualidade suficientes, especialmente em países com maiores desigualdades sociais e econômicas

(Carvalho, Viola, Sperandio, 2021; Pereira, Oliveira, 2020).

Em cenários como o do Brasil, isso pode ser ainda mais alarmante pela tendência de crescimento da insegurança alimentar e nutricional na população, que se agrava diante as iniciativas públicas preconizadas atualmente que desintegra órgãos e setores fundamentais que trabalham para legitimar o Direito Humano à Alimentação Adequada e a Segurança Alimentar e Nutricional para a população brasileira (Aliaga, Santos, Trad, 2020; Manfrinato e colaboradores, 2021; Ribeiro-Silva e colaboradores, 2020).

CONCLUSÃO

Pacientes com DCNT, principalmente obesidade, DM-2 e DCV estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de condições graves de COVID-19, sendo maior a necessidade de tratamento intensivo e a mortalidade nesses casos.

Dentre os mecanismos que explicam esses desfechos, destacam-se o sistema imunológico comprometido, além do estado inflamatório crônico que caracteriza muitas dessas condições, que somada às alterações metabólicas e fisiológicas desencadeadas na infecção pelo SARS-CoV-2, induz aos quadros graves da infecção.

As alterações desfavoráveis no perfil de alimentos consumidos durante a pandemia, marcadas principalmente pelo aumento considerável no consumo de alimentos ultraprocessados e os impactos sociais e econômicos que agravaram os quadros de insegurança alimentar e nutricional, especialmente em países com maiores desigualdades sociais e econômicas, alertam para a necessidade de se discutir esses desfechos de forma ampla e contextualizada.

Sendo a alimentação um dos principais fatores interferentes para o estabelecimento de DCNTs e do seu reconhecido papel na manutenção da saúde e a prevenção de doenças, é evidente a importância da atuação dos profissionais da Nutrição como educadores em alimentação e nutrição.

Concomitantemente, é importante que os cientistas busquem compreender cada vez mais o papel da dieta e de estratégias nutricionais específicas na prevenção e regressão de doenças virais como a COVID-19, possibilitando assim o direcionamento de práticas profissionais mais efetivas.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- 1-Abarca-Gómez, L.; Abdeen, Z. A.; Hamid, Z. A.; Abu-Rmeileh, N. M.; Acosta-Cazares, B.; Acuin, C.; Adams, R. J.; Aekplakorn, W.; Afsana, K.; Aguilar-Salinas, C. A.; Agyemang, C.; Ahmadvand, A.; Ahrens, W.; Ajlouni, K.; Akhtaeva, N.; Al-Hazzaa, H. M.; Al-Othman, A. R.; Al-Raddadi, R.; Al Buhairan, F.; Ezzati, M. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128-9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. Vol. 390. Num. 10113. 2017. p. 2627-2642.
- 2-Aliaga, M.A.; Santos, S.M.C.; Trad, L.A.B. Segurança alimentar e nutricional: significados construídos por líderes comunitários e moradores de um bairro popular de Salvador, Bahia, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. Vol. 36. Num. 1. 2020..
- 3-Andrade, F.B.; Gualberto, A.; Rezende, C.; Percegoni, N.; Gameiro, J.; Hottz, E.D. The Weight of Obesity in Immunity from Influenza to COVID-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Vol. 11. 2021a.
- 4-Angelidi, A.M.; Belanger, M.J.; Mantzoros, C.S. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism*. Vol. 107. 2020. p. 154245.
- 5-Antúnez, L.; Alcaire, F.; Brunet, G.; Bove, I.; Ares, G. COVID-washing of ultra-processed products: the content of digital marketing on Facebook during the COVID-19 pandemic in Uruguay. *Public Health Nutrition*. Vol. 24. Num. 5. 2021. p. 1142-1152.
- 6-Barchetta, I.; Cavallo, M.G.; Baroni, M.G. COVID-19 and diabetes: Is this association driven by the DPP4 receptor? Potential clinical and therapeutic implications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Vol. 163. 2020. p. 108165.

- 7-Bello-Chavolla, O.Y.; Bahena-López, J.P.; Antonio-Villa, N.E.; Vargas-Vázquez, A.; González-Díaz, A.; Márquez-Salinas, A.; Fermín-Martínez, C.A.; Naveja, J.J.; Aguilar-Salinas, C.A. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 105. Num. 8. 2020. p. 2752-2761.
- 8-Bonaccio, M.; Costanzo, S.; Ruggiero, E.; Persichillo, M.; Esposito, S.; Olivieri, M.; Di Castelnuovo, A.; Cerletti, C.; Donati, M.B.; De Gaetano, G.; Iacoviello, L. Changes in ultra-processed food consumption during the first Italian lockdown following the COVID-19 pandemic and major correlates: results from two population-based cohorts. *Public Health Nutrition*. 2021. p. 1-27.
- 9-Bourgeois, C.; Gorwood, J.; Barrail-Tran, A.; Lagathu, C.; Capeau, J.; Desjardins, D.; Le Grand, R.; Damouche, A.; Béréziat, V.; Lambotte, O. Specific Biological Features of Adipose Tissue, and Their Impact on HIV Persistence. *Frontiers in Microbiology*. Vol. 10. 2019.
- 10-Breland, J.Y.; Wong, M.S.; Steers, W.N.; Yuan, A.H.; Haderlein, T.P.; Washington, D.L. BMI and Risk for Severe COVID-19 Among Veterans Health Administration Patients. *Obesity*. 2021. p. oby.23121.
- 11-Busetto, L.; Bettini, S.; Fabris, R.; Serra, R.; Dal Pra, C.; Maffei, P.; Rossato, M.; Fioretto, P.; Vettor, R. Obesity and COVID-19: An Italian Snapshot. *Obesity*. Vol. 28. Num. 9. 2020. p. 1600-1605.
- 12-Calder, P.; Carr, A.; Gombart, A.; Eggersdorfer, M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. Vol. 12. Num. 4. 2020. p. 1181.
- 13-Carvalho, C.A.; Viola, P.C.A.F.; Sperandio, N. How is Brazil facing the crisis of Food and Nutrition Security during the COVID-19 pandemic? *Public Health Nutrition*. Vol. 24. Num. 3. 2021. p. 561-564.
- 14-Chait, A.; Den Hartigh, L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Vol. 7. 2020.
- 15-Coperchini, F.; Chiovato, L.; Croce, L.; Magri, F.; Rotondi, M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. Vol. 53. 2020. p. 25-32.
- 16-Dietz, W.; Santos-Burgoa, C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity*. Vol. 28. Num.6. 2020. p. 1005-1005.
- 17-Eastment, M.C.; Berry, K.; Locke, E.; Green, P.; O'hare, A.; Crothers, K.; Dominitz, J.A.; Fan, V.S.; Shah, J.A.; Ioannou, G.N. BMI and Outcomes of SARS-CoV-2 Among US Veterans. *Obesity*. 2021. p. oby.23111.
- 18-Fadini, G.P.; Morieri, M.L.; Longato, E.; Avogaro, A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of Endocrinological Investigation*. Vol. 43. Num. 6. 2020. p. 867-869.
- 19-Fang, L.; Karakiulakis, G.; Roth, M. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? Authors' reply. *The Lancet Respiratory Medicine*. Vol. 8. Num. 5. 2020. p. e32-e33.
- 20-Francisco, P.M.S.B.; Assumpção, D.; Borim, F.S.A.; Senicato, C.; Malta, D.C. Prevalence and co-occurrence of modifiable risk factors in adults and older people. *Revista de Saúde Pública*. Vol. 53. 2019. p. 86.
- 21-Frühbeck, G.; Baker, J.L.; Busetto, L.; Dicker, D.; Goossens, G.H.; Halford, J.C.G.; Handjieva-Darlenska, T.; Hassapidou, M.; Holm, J.-C.; Lehtinen-Jacks, S.; Mullerova, D.; O'malley, G.; Sagen, J. v.; Rutter, H.; Salas, X. R.; Woodward, E.; Yumuk, V.; Farpour-Lambert, N.J. European Association for the Study of Obesity Position Statement on the Global COVID-19 Pandemic. *Obesity Facts*. Vol. 13. Num. 2. 2020. p. 292-296.
- 22-Gentile, S.; Strollo, F.; Ceriello, A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Research and Clinical Practice*. Vol. 162. 2020. p. 108137.
- 23-Ghazizadeh, H.; Mirinezhad, S.M.R.; Asadi, Z.; Parizadeh, S.M.; Zare-Feyzabadi, R.; Shabani, N.; Eidi, M.; Mosa Farkhany, E.;

- Esmaily, H.; Mahmoudi, A.A.; Mouhebati, M.; Oladi, M.R.; Rohban, M.; Sharifan, P.; Yadegari, M.; Saeidi, F.; Ferns, G.A.; Ghayour-Mobarhan, M. Association between obesity categories with cardiovascular disease and its related risk factors in the MASHAD cohort study population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. Vol. 34. Num. 5. 2020.
- 24-Gori, T.; Lelieveld, Jos; Münzel, T. Perspective: cardiovascular disease and the Covid-19 pandemic. *Basic Research in Cardiology*. Vol. 115. Num. 3. 2020. p. 32.
- 25-Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. Vol. 12. Num. 4. 2020. p. 988
- 26-Gu, Y.; Hsu, A.C.-Y.; Pang, Z.; Pan, H.; Zuo, X.; Wang, G.; Zheng, J.; Wang, F. Role of the Innate Cytokine Storm Induced by the Influenza A Virus. *Viral Immunology*. Vol. 32. Num. 6. 2019. p. 244-251.
- 27-Guo, W.; Li, M.; Dong, Y.; Zhou, H.; Zhang, Z.; Tian, C.; Qin, R.; Wang, H.; Shen, Y.; Du, K.; Zhao, L.; Fan, H.; Luo, S.; Hu, D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. Vol. 36. Num. 7. 2020.
- 28-Gupta, R.; Ghosh, A.; Singh, A.K.; Misra, A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Vol. 14. Num. 3. 2020. p. 211-212.
- 29-Gupta, S.; Hawk, T.; Aggarwal, A.; Drewnowski, A. Characterizing ultra-processed foods by energy density, nutrient density, and cost. *Frontiers in Nutrition*. Vol. 6. 2019.
- 30-Guzik, T.J.; Mohiddin, S.A.; Dimarco, A.; Patel, V.; Savvatis, K.; Marelli-Berg, F.M.; Madhur, M.S.; Tomaszewski, M.; Maffia, P.; D'acquistio, F.; Nicklin, S.A.; Marian, A.J.; Nosalski, R.; Murray, E.C.; Guzik, B.; Berry, C.; Touyz, R. M.; Kreutz, R.; Wang, D.W.; McInnes, I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. Vol. 116. Num. 10. 2020. p. 1666-1687.
- 31-Hall, K.D.; Ayuketah, A.; Brychta, R.; Cai, H.; Cassimatis, T.; Chen, K.Y.; Chung, S.T.; Costa, E.; Courville, A.; Darcey, V.; Fletcher, L. A.; Forde, C.G.; Gharib, A.M.; Guo, J.; Howard, R.; Joseph, P.V.; McGehee, S.; Ouwerkerk, R.; Raising, K.; Zhou, M. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metabolism*. Vol. 30. Num. 1. 2019. p. 67-77.
- 32-Hodgson, K.; Morris, J.; Bridson, T.; Govan, B.; Rush, C.; Ketheesan, N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. Vol. 144. Num. 2. 2015. p. 171-185.
- 33-Horne, J.R.; Vohl, M.-C. Biological plausibility for interactions between dietary fat, resveratrol, ACE2, and SARS-CoV illness severity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol. 318. Num. 5. 2020. p. E830-E833.
- 34-Huang, I.; Lim, M.A.; Pranata, R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Vol. 14. Num. 4. 2020. p. 395-403.
- 35-Huang, Y.; Lu, Y.; Huang, Y.M.; Wang, M.; Ling, W.; Sui, Yi; Zhao, H.L. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*. Vol. 113. 2020.
- 36-Hulot, J.-S. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases. *Archives of Cardiovascular Diseases*. Vol. 113. Num. 4. 2020. p. 225-226.
- 37-Hussain, A.; Bhowmik, B.; Do Vale Moreira, N. C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Vol. 162. 2020. p. 108142.
- 38-Hussain, A.; Do Vale Moreira, N.C. Letter to the editor in response to article: "Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic (Gupta e colaboradores)". *Diabetes & Metabolic*

- Syndrome: Clinical Research & Reviews. Vol. 14. Num. 4. 2020. p. 363.
- 39-Iacobellis, G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? Diabetes Research and Clinical Practice. Vol. 162. 2020. p. 108125.
- 40-Jeong, I.-K.; Yoon, K.H.; Lee, M.K. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. Diabetes Research and Clinical Practice. Vol. 166. 2020. p. 108303.
- 41-Junaid, K.; Ejaz, H.; Abdalla, A.E.; Abosalif, K.O.A.; Ullah, M.I.; Yasmeen, H.; Younas, S.; Hamam, S.S.M.; Rehman, A. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. Nutrients. Vol. 12. Num. 10. 2020. p. 2992.
- 42-Kassir, R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. Obesity Reviews. Vol. 21. Num. 6. 2020.
- 43-Klonoff, D.C.; Umpierrez, G.E. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: Risk factors that increase morbidity. Metabolism. Vol. 108.2020. p. 154224.
- 44-Kobaly, K.; Mandel, S.J.; Cappola, A.R.; Kim, C.S. Letter to the Editor: Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol. 105. Num.7. 2020. p. e2659-e2660.
- 45-Kokic Males, V. Letter to the editor in response to the article "COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?" Diabetes Research and Clinical Practice. Vol. 163. 2020. p. 108163.
- 46-Kreutz, R.; Algharably, E.A. El-H.; Azizi, M.; Dobrowolski, P.; Guzik, T.; Januszewicz, A.; Persu, A.; Prejbisz, A.; Riemer, T.G.; Wang, J.-G.; Burnier, M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. Cardiovascular Research. Vol. 116. Num. 10. 2020. p. 1688-1699.
- 47-Kruglikov, I.L.; Scherer, P.E. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. Obesity. Vol. 28. Num. 7. 2020. p. 1187-1190.
- 48-Lee, G.Y.; Han, S.N. The role of vitamin E in immunity. Nutrients. Vol. 10. Num. 11. 2018.
- 49-Li, B.; Yang, J.; Zhao, F.; Zhi, L.; Wang, X.; Liu, L.; Bi, Z.; Zhao, Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clinical Research in Cardiology. Vol. 109. Num. 5. 2020. p. 531-538.
- 50-Lighter, J.; Phillips, M.; Hochman, S.; Sterling, S.; Johnson, D.; Francois, F.; Stachel, A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. Clinical Infectious Diseases. Vol. 71. Num. 15. 2020. p. 896-897. 2020.
- 51-Lippi, G.; Wong, J.; Henry, B. M. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Polish Archives of Internal Medicine. Vol. 31. 2020.
- 52-Luzi, L.; Radaelli, M.G. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. Acta Diabetologica. Vol. 57. Num. 6. 2020. p. 75-764.
- 53-Ma, R.C.W.; Holt, R.I.G. COVID-19 and diabetes. Diabetic Medicine. Vol. 37. Num. 5, p. 723-725.
- 54-Maddaloni, E.; Buzzetti, R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. Vol. 36. Num. 7. 2020.
- 55-Madjid, M.; Safavi-Naeini, P.; Solomon, S.D.; Vardeny, O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. JAMA Cardiology. Vol. 5. Num. 7. 2020. p. 831.
- 56-Malavazos, A.E.; Corsi Romanelli, M.M.; Bandera, F.; Iacobellis, G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. Obesity. Vol. 28. Num. 7. 2020. p. 1178-1179.
- 57-Malik, V.S.; Ravindra, K.; Attri, S.V.; Bhadada, S.K.; Singh, M. Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Environmental Science and Pollution Research. Vol. 27. Num. 33. 2020. p. 42115-42123.

58-Malta, D.C.; Szwarcwald, C.L.; Barros, M.B. De A.; Gomes, C.S.; Machado, Í.E.; Souza Júnior, P.R.B.; Romero, D.E.; Lima, M.G.; Damacena, G.N.; Pina, M.F.; Freitas, M.I. F.; Werneck, A.O.; Silva, D.R.P.; Azevedo, L.O.; Gracie, R. A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal, 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. Vol. 29. Num. 4. 2020.

59-Manfrinato, C.; Marino, A.; Condé, V.F.; Franco, M.C.P.; Stedefeldt, E.; Tomita, L.Y. High prevalence of food insecurity, the adverse impact of COVID-19 in Brazilian favela. *Public Health Nutrition*. Vol. 24. Num. 6. 2021. p. 1210-1215.

60-Messina, G.; Polito, R.; Monda, V.; Cipolloni, L.; Di Nunno, N.; Di Mizio, G.; Murabito, P.; Carotenuto, M.; Messina, A.; Pisanelli, D.; Valenzano, A.; Cibelli, G.; Scarinci, A.; Monda, M.; Sessa, F. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 21. Num. 9. 2020. p. 3104.

61-Mohammad, S.; Aziz, R.; Al Mahri, S.; Malik, S. S.; Haji, E.; Khan, A. H.; Khatlani, T. S.; Bouchama, A. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immunity & Ageing*. Vol. 18. Num. 1. 2021. p. 1-4.

62-Moran, C. S.; Biros, E.; Krishna, S. M.; Wang, Y.; Tikellis, C.; Morton, S. K.; Moxon, J.; Cooper, M. E.; Norman, P. E.; Burrell, L. M.; Thomas, M. C.; Golledge, J. Resveratrol Inhibits Growth of Experimental Abdominal Aortic Aneurysm Associated With Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Vol. 37. Num. 11. 2017. p. 2195-2203.

63-Muniyappa, R.; Gubbi, S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol. 318. Num. 5. 2020. p. E736-E741.

64-Muscogiuri, G.; Barrea, L.; Savastano, S.; Colao, A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 74. Num. 6. 2020. p. 850-851.

65-Onder, G.; Palmieri, L.; Vanacore, N.; Giuliano, M.; Brusaferrò, S.; Palmieri, L.; Agazio, E.; Andrianou, X.; Barbariol, P.; Bella, A.; Bellino, S.; Benelli, E.; Bertinato, L.; Boros, S.; Brambilla, G.; Calcagnini, G.; Canevelli, M.; Castrucci, M. R.; Censi, F.; Brusaferrò, S. Nonrespiratory Complications and Obesity in Patients Dying with COVID-19 in Italy. *Obesity*. Vol. 29. Num. 1. 2021. p. 20-23.

66-Pal, R.; Bhansali, A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Vol. 162. 2020. p. 108132.

67-Papanas, N.; Papachristou, S. COVID-19 and Diabetic Foot: Will the Lamp Burn Bright? *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. Vol. 19. Num. 2. 2020. p. 111-111.

68-Parra, D.C.; Da Costa-Louzada, M.L.; Moubarac, J.C.; Bertazzi-Levy, R.; Khandpur, N.; Cediél, G.; Monteiro, C.A. Association between ultra-processed food consumption and the nutrient profile of the Colombian diet in 2005. *Salud Publica de Mexico*. Vol. 61. Num. 2. 2019. p. 147-154.

69-Pereira, M.; Oliveira, A.M. Poverty and food insecurity may increase as the threat of COVID-19 spreads. *Public Health Nutrition*. Vol. 23. Num. 17. 2020. p. 3236-3240.

70-Petersen, A.; Bressem, K.; Albrecht, J.; Thiess, H.-M.; Vahldiek, J.; Hamm, B.; Makowski, M. R.; Niehues, A.; Niehues, S.M.; Adams, L.C. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism*. Vol. 110. 2020. p. 154317.

71-Pinto, B.G.G.; Oliveira, A.E.R.; Singh, Y.; Jimenez, L.; Gonçalves, A.N.A.; Ogawa, R.L.T.; Creighton, R.; Schatzmann Peron, J.P.; Nakaya, H.I. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*. Vol. 222. Num. 4. 2020. p. 556-563.

72-Puig-Domingo, M.; Marazuela, M.; Giustina, A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. Vol. 68. Num. 1. 2020. p. 2-5.

73-Ribeiro-Silva, R.C.; Pereira, M.; Campello, T.; Aragão, É.; Guimarães, J.M.M.; Ferreira, A. J.F.; Barreto, M.L.; Santos, S.M.C. dos. Implicações da pandemia COVID-19 para a segurança alimentar e nutricional no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. Vol. 25. Num. 9. 2020. p. 3421-3430.

74-Rodrigues, M.B.; Matos, J.P.; Horta, P.M. The COVID-19 pandemic and its implications for the food information environment in Brazil. *Public Health Nutrition*. Vol. 24. Num. 2. 2021. p. 321-326.

75-Rodriguez-Gonzalez, M.; Castellano-Martinez, A.; Cascales-Poyatos, H.M.; Perez-Reviriego, A. A. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World Journal of Clinical Cases*. Vol. 8. Num. 21. 2020. p. 5250-5283.

76-Ryan, P.M.; Caplice, N.M. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity*. Vol. 28. Num. 7. 2020. p. 1191-1194.

77-Rychter, A.M.; Ratajczak, A.E.; Zawada, A.; Dobrowolska, A.; Krela-Kaźmierczak, I. Non-Systematic Review of Diet and Nutritional Risk Factors of Cardiovascular Disease in Obesity. *Nutrients*. Vol. 12. Num. 3. 2020. p. 814.

78-Sattar, N.; Mcinnes, I.B.; McMurray, J.J.V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Circulation*. Vol. 142. Num. 1. 2020. p. 4-6.

79-Shi, S.; Qin, M.; Shen, B.; Cai, Y.; Liu, T.; Yang, F.; Gong, W.; Liu, X.; Liang, J.; Zhao, Q.; Huang, H.; Yang, B.; Huang, C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. Vol. 5. Num. 7. 2020. p. 802.

80-Simonnet, A.; Chetboun, M.; Poissy, J.; Raverdy, V.; Noulette, J.; Duhamel, A.; Labreuche, J.; Mathieu, D.; Pattou, F.; Jourdain, M.; Caizzo, R.; Caplan, M.; Cousin, N.; Duburcq, T.; Durand, A.; El Kalioubie, A.; Favory, R.; Garcia, B.; Girardie, P.; Verkindt, H. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. Vol. 28. Num. 7. 2020. p. 1195-1199.

81-Singh, A.K.; Gupta, R.; Ghosh, A.; Misra, A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Vol. 14. Num. 4. 2020. p. 303-310.

82-Skalny, A.; Rink, L.; Ajsuvakova, O.; Aschner, M.; Gritsenko, V.; Alekseenko, S.; Svistunov, A.; Petrakis, D.; Spandidos, D.; Aaseth, J.; Tsatsakis, A.; Tinkov, A. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2020.

83-South, A.M.; Diz, D.I.; Chappell, M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. Vol. 318. Num. 5. 2020. p. H1084-H1090.

84-Steele, E.M.; Rauber, F.; Costa, C.S.; Leite, M.A.; Gabe, K.T.; Louzada, M.L.C.; Levy, R.B.; Monteiro, C.A. Mudanças alimentares na coorte NutriNet Brasil durante a pandemia de covid-19. *Revista de Saúde Pública*. Vol. 54. 2020. p. 91.

85-Stefan, N.; Birkenfeld, A.L.; Schulze, M.B.; Ludwig, D.S. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology*. Vol. 16. Num. 7. 2020. p. 341-342.

86-Tan, C. Wen; Ho, L.P.; Kalimuddin, S.; Cherng, B.P.Z.; Teh, Y.E.; Thien, S.Y.; Wong, H.M.; Tern, P.J.W.; Chandran, M.; Chay, J.W. Mun.; Nagarajan, C.; Sultana, R.; Low, J.G.H.; Ng, H.J. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. Vol. 79-80. 2020. p. 111017.

87-Tan, W.; Aboulhosn, J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. Vol. 309. 2020. p. 70-77.

88-Tanumihardjo, S.A. Biological evidence to define a vitamin A deficiency cutoff using total liver vitamin A reserves. *Experimental Biology and Medicine*. 2021.

89-Te Velthuis, A.J.W.; Van Den Worm, S.H.E.; Sims, A.C.; Baric, R.S.; Snijder, E.J.; Van Hemert, M.J. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathogens*. Vol. 6. Num.11, p. e1001176. 2010.

90-Urra, J.M.; Cabrera, C.M.; Porras, L.; Ródenas, I. Selective CD8 cell reduction by SARS-CoV-2 is associated with a worse prognosis and systemic inflammation in COVID-19 patients. *Clinical Immunology*. Vol. 217. 2020. p. 108486.

91-Watanabe, M.; Risi, R.; Tuccinardi, D.; Baquero, C.J.; Manfrini, S.; Gnessi, L. Obesity and SARS-CoV-2: A population to safeguard. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. Vol. 36. Num. 7. 2020.

92-World Health Organization. Noncommunicable Diseases Progress Monitor 2020. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/ncd-progress-monitor-2020>. Accessed on: 8/04/2021.

93-Xing, Y.; Zhao, B.; Yin, L.; Guo, M.; Shi, H.; Zhu, Z.; Zhang, L.; He, J.; Ling, Y.; Gao, M.; Lu, H.; Mao, E.; Zhang, L. Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol. 196. 2021. p. 113927.

94-Ye, Q.; Wang, B.; Mao, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*. Vol. 80. Num. 6. 2020. p. 607-613.

95-Zhang, J.; Taylor, E.W.; Bennett, K.; Saad, R.; Rayman, M.P. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 111. Num. 6. 2020. p. 1297-1299.

96-Zheng, Y.-Y.; Ma, Y.-T.; Zhang, J.-Y.; Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. Vol. 17. Num. 5. 2020. p. 259-260.

1 - Departamento de Ciências Agrárias, Instituto Federal de Minas Gerais, Campus Bambuí, Bambuí-MG, Brasil.

2 - Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras, Lavras-MG, Brasil.

Autor para correspondência:

Michel Cardoso de Angelis-Pereira.

deangelis@ufla.br

Departamento de Nutrição.

Faculdade de Ciências da Saúde.

Universidade Federal de Lavras.

Campus Universitário, Lavras-MG, Brasil.

Caixa Postal 3037,

CEP: 37200-900.

Recebido para publicação em 21/07/2021

Aceito em 13/08/2021