



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês de Freitas Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Suplementos Alimentares no contexto da COVID-19” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Catarina Pereira, da Dra. Ariana Araújo e da Mestre Maria João de Barros Campos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês de Freitas Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Suplementos Alimentares no contexto da COVID-19” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Catarina Pereira, da Dra. Ariana Araújo e da Mestre Maria João de Barros Campos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Declaração de Autoria

Eu, Inês de Freitas Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016221264, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Suplementos Alimentares no contexto da COVID-19” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 8 de setembro de 2021.



(Inês de Freitas Alves)

Agradecimentos

Aos meus pais e ao meu irmão, por acreditarem em mim, por me motivarem e por estarem sempre presentes. Sem vocês nada disto seria possível.

Aos meus avós, em especial à minha avó, por todas as velinhas acesas em dias de exame.

Aos meus padrinhos, tios e primos que, de uma maneira ou de outra, sempre me apoiaram.

Aos meus amigos, principalmente à Ana e à Catarina, amigas de toda a vida, por terem vivido comigo esta etapa. Que a nossa amizade seja eterna!

Ao Hélder, por estar sempre comigo e por me acompanhar durante este percurso com toda a compreensão, motivação e carinho.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os que contribuíram para a minha formação, em especial à professora Maria João de Barros Campos por toda a disponibilidade e ajuda prestada durante a realização da monografia.

A toda a equipa da Farmácia do Parque e dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Senhora da Oliveira, por me terem recebido e por tudo o que me ensinaram.

A Coimbra, por ter sido a minha casa durante estes 5 anos e por todas as amizades que me deu.

A todos,

○ meu mais sincero obrigada!

Índice

Parte I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	8
Introdução	9
1. Enquadramento	9
1.1. Farmácia do Parque	9
2. Análise SWOT	10
2.1. Pontos Fortes	10
1. Plano de estágio	10
2. Equipa	11
3. Autonomia	11
4. Aprovisionamento e gestão de <i>stocks</i>	11
5. Sistema informático	12
6. Prestação de serviços	12
2.2. Pontos Fracos	13
1. Preparação de Manipulados	13
2. Produtos veterinários	13
3. Nomes comerciais	13
4. Diversidade de produtos existentes na farmácia	13
5. Insegurança	14
2.3. Oportunidades	14
1. Formação contínua	14
2. Loja <i>on-line</i> Farmácias Portuguesas	14
3. Cartão Saúde	14
4. Localização da farmácia e diversidade de utentes	15
5. Estágio em tempo de pandemia	15
6. Grupo de farmácias e grupo de compras	15
2.4. Ameaças	15
1. Medicamentos esgotados	15
2. Estágio em tempo de pandemia	16
Conclusão	16
Referências Bibliográficas	17
Anexos: Casos Práticos	18
Caso Prático I	18
Caso Prático II	18
Caso Prático III	19

Parte II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas	21
Introdução	22
1. Enquadramento	22
1.1. Hospital Senhora da Oliveira	22
1.2. Serviços farmacêuticos do HSOG	23
2. Análise SWOT	23
2.1. Pontos Fortes	23
1. Plano de estágio	23
2. Relacionamento com outros profissionais de saúde	26
3. Equipa	26

4.	Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar	27
2.2.	Pontos Fracos	27
1.	Duração do estágio	27
2.	Intervenção farmacêutica	28
3.	Preparação de citotóxicos	28
2.3.	Oportunidades	28
1.	Doenças Lisossomais de Sobrecarga	28
2.	Preparação de Misturas para Nutrição Parentérica de Neonatologia	29
3.	Preparação de vacinas contra a COVID-19	29
4.	Medicamentos sujeitos a legislação especial	29
5.	Envolvimento em projetos	30
2.4.	Ameaças	31
1.	Plano curricular do MICF	31
Conclusão		31
Referências Bibliográficas		32
Anexos		33

Parte III: Monografia “Suplementos alimentares no contexto da COVID-19”

Abreviaturas	37
Resumo	39
Abstract	40
Métodos	41
1. Introdução	41
2. Enquadramento	42
2.1. Suplementos alimentares	42
2.2. Sistema imunitário	44
2.3. Sistema imunitário e nutrientes	47
2.4. Fisiopatologia da COVID-19	48
3. O papel potencial da Vitamina D e Vitamina C na COVID-19	52
3.1. Vitamina D	52
3.2. Vitamina C	59
4. O papel potencial dos minerais zinco e selénio na COVID-19	62
4.1. Zinco	62
4.2. Selénio	67
5. O Papel do farmacêutico	71
6. Conclusão	72
Referências Bibliográficas	73

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia do Parque



Abreviaturas

COVID-19: Coronavírus Disease 19

DCI: Denominação Comum Internacional

FP: Farmácia do Parque

IMC: Índice de Massa Corporal

LH: Hormona luteinizante

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PVP: Preço de Venda ao Público

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

No âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, inserida no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, tive a oportunidade de realizar um estágio em Farmácia Comunitária e um estágio em Farmácia Hospitalar. O estágio em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia do Parque, em Guimarães, no período de 11 de janeiro a 30 de abril de 2021, sob orientação da Dra. Catarina Pereira, farmacêutica e Diretora Técnica.

O farmacêutico dispõe de uma grande diversidade de vertentes profissionais tais como a Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Análises Clínicas, Investigação, entre outras. A Farmácia Comunitária é sem dúvida a área com maior expressão, empregando o maior número de profissionais; é também a área que proporciona um maior contacto com a comunidade e a área mais reconhecida pelo utente. O farmacêutico, como agente de saúde pública, vê-se com a responsabilidade de promover a educação para a saúde e satisfazer as necessidades dos utentes, primando sempre pelo uso racional do medicamento e pela potenciação de uma terapêutica segura e eficaz. A interação entre o farmacêutico e o utente é de extrema importância para a criação de relações de confiança que permitem a promoção da saúde pública e do bem estar da população.

O presente relatório foi elaborado na forma de uma análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e aborda a realidade vivida enquanto estagiária na Farmácia do Parque, destacando assim os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças relativas a este estágio. Por fim, apresento alguns casos práticos com os quais me deparei ao longo deste período.

I. Enquadramento

I.1. Farmácia do Parque

A Farmácia do Parque situa-se na Rua Dr. Carlos Saraiva n.º46, Guimarães. A equipa encontra-se sob a Direção Técnica da Dra. Catarina Pereira e conta com mais dois farmacêuticos (Dra. Marina Vieira e Dr. Luís Ribeiro) e dois Técnicos Auxiliares de Farmácia (Isabel Coelho e Carlos Cadete). Está inserida num grupo de farmácias geridas pela Dra. Madalena Nunes de Sá e pelo Dr. Francisco Faria.

O horário de funcionamento é de 2ª a 6ª feira, desde as 8.30h até às 21h e ao sábado das 9h até às 20h. De 10 em 10 dias encontra-se de serviço permanente, previamente

divulgado pela ARS (Administração Regional de Saúde) e pelo INFARMED, segundo o Artigo 11.º do Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março ¹.

Em termos de instalações, a FP apresenta uma área de atendimento ao público (com três postos de atendimento e área de exposição de lineares); um gabinete para avaliação de parâmetros bioquímicos e administração de injetáveis; um gabinete utilizado para consultas de nutrição; zona de receção de encomendas e zona de arrumação de medicamentos/armazém (*back office*); gabinete da direção técnica e laboratório (utilizado para preparação de xaropes e suspensões orais).

2. Análise SWOT

A avaliação do estágio realizado na Farmácia do Parque será feita através de uma análise SWOT tendo em conta, de uma perspetiva interna, os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weakness*) e, de uma perspetiva externa, as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

2.1. Pontos Fortes

1. Plano de estágio

Tive a oportunidade de executar as mais variadas tarefas durante o período de estágio, o que me permitiu adquirir uma gama de conhecimentos muito abrangente acerca do funcionamento de uma farmácia comunitária.

Inicialmente, as tarefas concentraram-se no *back office* com a confirmação, receção e armazenamento de encomendas. Estas tarefas constituíram o meu primeiro contacto com os medicamentos e permitiram-me conhecer a diversidade dos produtos que chegam à farmácia, familiarizar-me com as embalagens e nomes comerciais, assim como com os seus locais de armazenamento. Permitiram-me também ter uma primeira noção de alguns conceitos como a gestão de *stocks*, reservas, devoluções, regularizações de notas de crédito, os vários tipos de encomenda (diária, instantânea, manual, via verde, encomendas diretas), assim como a prestar atenção aos prazos de validade, aos preços de faturação e PVP dos produtos e às margens de lucro para a farmácia.

Estes conhecimentos foram essenciais mais tarde, no atendimento ao balcão. Aqui, comecei por observar os atendimentos feitos pela equipa de modo a inteirar-me dos procedimentos realizados no Sifarma[®], assim como dos passos necessários para realizar um atendimento de qualidade e alguns cuidados a ter no ato da dispensa. Após estar mais familiarizada com estes processos, prossegui para o atendimento ao balcão, inicialmente

acompanhada e mais tarde de forma autónoma, sabendo que poderia sempre contar com a ajuda de um membro da equipa. Assim, analisei, interpretei e dispensei receitas manuais e receitas eletrónicas com ou sem papel, providenciei aconselhamento ao utente acerca de posologias, efeitos adversos e alguns cuidados a ter; assim como tive a oportunidade de regularizar créditos, trabalhar com o cartão das farmácias portuguesas, de criar campanhas e processá-las no momento do atendimento. Tive oportunidade de aprender outros procedimentos relacionados com a gestão de uma farmácia, como por exemplo os processos que envolvem o fecho mensal, tais como a verificação do receituário e divisão pelo respetivo organismo e entidade de participação e a emissão dos Verbetes de Identificação dos lotes das receitas. Particpei também no envio do registo de psicotrópicos, na verificação e controlo dos prazos de validade, em contagens físicas de *stocks*, na revisão e organização das receitas manuais, no controlo e registo de valores de temperatura e humidade medidas pelo termohigrómetro, entre outras tarefas fundamentais para o desempenho da minha futura atividade profissional.

2. Equipa

Um dos pontos fortes que destaco no meu estágio foi, sem dúvida, o facto de me ter sentido integrada desde o primeiro dia. Todos os membros da equipa prontamente se dispuseram a ensinar-me, apoiar-me e aconselhar-me de modo a contribuir ativamente para a minha evolução como futura farmacêutica. Deixaram-me sempre à vontade para esclarecer qualquer dúvida ou questão assim como procuravam sempre ensinar-me novas tarefas e transmitir-me novos conhecimentos. Este espírito de ajuda permitiu-me adquirir competências e crescer quer a nível profissional quer pessoal.

3. Autonomia

Desde a realização de encomendas à sua receção e armazenamento, à gestão de reservas, à medição de parâmetros bioquímicos, atendimento ao balcão e até à gestão das redes sociais, a confiança que a equipa depositou em mim permitiu que, ao longo do tempo, eu me sentisse mais confiante e que me tornasse mais autónoma e independente na execução das várias tarefas. O facto de todos sempre me terem tratado como um membro efetivo da equipa, fez com que pudesse lidar com inúmeras situações e até com que me sentisse confortável para dar opiniões, ideias e sugestões sobre alguns assuntos relativos à farmácia.

4. Aprovisionamento e gestão de stocks

Atualmente, uma gestão económica inteligente é essencial para o bom funcionamento de uma farmácia, sendo prioritário encontrar um equilíbrio entre a satisfação das necessidades

dos utentes e a garantia das melhores condições a nível económico para a farmácia. Na FP, desde cedo que me foi inculcida esta noção; aprendi que o *back office* é o que faz com que a farmácia esteja pronta para o atendimento e que uma gestão adequada de *stocks* e a manutenção da viabilidade económica da farmácia são o pilar para se poder satisfazer as necessidades dos utentes e proporcionar um atendimento satisfatório. Durante o estágio pude observar e participar nas compras feitas através do grupo de compras e aos armazenistas, assim como as compras diretas ao laboratório e as reuniões com os delegados de informação médica. Uma parte que muito apreciei no meu estágio foi o facto de me poder familiarizar com estes conceitos, não muito explorados durante o MICF, mas essenciais para o meu futuro profissional.

5. Sistema informático

O sistema informático utilizado na FP é o Sifarma[®], uma ferramenta valiosa para o funcionamento de uma farmácia comunitária. Para mim, uma das grandes vantagens da utilização do Sifarma[®] é a possibilidade da criação de fichas de utente e associação das mesmas ao atendimento. Durante o estágio, achei esta funcionalidade bastante útil, por exemplo quando o utente não se recorda de qual o medicamento ou o laboratório do medicamento que costuma adquirir. Uma outra funcionalidade que achei útil foi o facto de, durante o atendimento, poder aceder a alguma informação sobre o medicamento como o grupo farmacoterapêutico, a indicação terapêutica, a posologia e eventuais precauções e interações. Enquanto estagiária, esta informação ajudou-me a potenciar a qualidade do atendimento assim como me fez sentir mais segura com o meu aconselhamento.

Durante o meu estágio, estava a ser realizada a transição do programa Sifarma 2000[®] para a sua nova versão. A realização e receção de encomendas assim como a gestão de *stocks*, prazos de validade e preços ainda era efetuada através do Sifarma 2000[®]; já o atendimento ao balcão e gestão de reservas era realizado através do novo módulo de atendimento do Sifarma[®]. Sendo que cerca de 90% das farmácias de Portugal utilizam o Sifarma[®] ², este contacto foi sem dúvida uma mais-valia pois, ao iniciar a minha futura atividade profissional, estou já familiarizada com as duas versões do sistema informático.

6. Prestação de serviços

Para além da dispensa de medicamentos, a FP coloca à disposição da população um grande conjunto de serviços que visam a promoção da saúde, assim como: medição da pressão arterial; medição de parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicémia); administração de vacinas e injetáveis; medição do peso e IMC e consultas de nutrição. Durante o estágio, o

serviço que realizei de forma mais recorrente foi a medição da pressão arterial e o esclarecimento dos seus resultados aos utentes. Isto permitiu-me aperfeiçoar a técnica de medição assim como proporcionou a oportunidade de conversar e criar uma relação com o utente, aconselhá-lo para a toma dos seus medicamentos (se for o caso), para uma deita saudável e para um controlo regular da pressão arterial.

2.2. Pontos Fracos

1. Preparação de Manipulados

Apesar de possuir um laboratório nas suas instalações, a preparação de medicamentos manipulados não é uma prática na FP pela reduzida quantidade de pedidos pelos utentes. Este foi assim foi um ponto da minha formação que não tive oportunidade de pôr em prática.

2. Produtos veterinários

O aconselhamento de produtos veterinários foi outro tema com o qual não tive muito contacto; estes produtos eram apenas solicitados muito esporadicamente e assim a sua diversidade não era muito elevada. Deste modo, contactei apenas com uma variedade reduzida destes produtos assim como assisti a um reduzido número de atendimentos. Ainda assim, tive a oportunidade de dispensar alguns destes produtos, contando sempre com a ajuda da equipa da farmácia quando necessário.

3. Nomes comerciais

Uma das dificuldades que senti durante o estágio, principalmente durante os primeiros tempos, foi a associação entre o nome comercial do medicamento e o DCI. A maioria dos utentes refere-se ao medicamento que necessita pelo nome comercial, enquanto durante o MICF apenas conhecemos o princípio ativo. Isto fez com que alguns atendimentos fossem mais demorados no sentido de tentar encontrar o medicamento pretendido e que, por vezes, necessitasse da ajuda da equipa da farmácia. Com o tempo, fui me familiarizando com alguns nomes e fui ultrapassando esta dificuldade.

4. Diversidade de produtos existentes na farmácia

Durante o MICF tive a possibilidade de adquirir uma vasta gama de conhecimentos acerca do medicamento, assim como de alguns suplementos alimentares e produtos dermocosméticos, que consegui pôr em prática. No entanto, o meu conhecimento de toda a panóplia de produtos de dermocosmética, de puericultura, ortopedia, material de penso ou produtos bucodentários era um pouco limitado. Durante o atendimento, por vezes senti isto como um entrave, ao não conseguir aconselhar corretamente o produto nem responder a todas as questões do utente em relação ao mesmo. Nestas situações, o apoio de toda a equipa

foi fundamental e contribuiu para que o meu conhecimento e prática nesta matéria aumentasse significativamente e que me sentisse, ao longo do tempo, mais confortável no aconselhamento de alguns destes produtos.

5. Insegurança

A minha insegurança inicial, o medo de errar e de não prestar um aconselhamento adequado, principalmente quando se tratava da indicação de produtos de venda livre, por vezes ameaçaram a minha prestação enquanto estagiária. Ao longo do tempo fui ultrapassando esta dificuldade, ganhando cada vez mais sentido crítico e sendo cada vez mais capaz de lidar com situações diferentes. A equipa foi crucial também no sentido de me ajudar a adequar a minha linguagem e a melhorar as minhas capacidades de comunicação não só com o utente, mas também com outros profissionais como os armazenistas ou os delegados de informação médica.

2.3. Oportunidades

1. Formação contínua

O ramo das ciências da saúde está em contante mudança e o farmacêutico, como qualquer outro profissional de saúde, deve conseguir estar sempre o mais atualizado possível, sendo assim imprescindível a realização de formações contínuas. No decorrer do estágio tive oportunidade de assistir a diversas formações proporcionadas por alguns laboratórios farmacêuticos como foi o caso dos Laboratórios Uriage[®], Cantabria Labs[®], Perrigo[®] e PharmaNord[®]. Para além disso, na FP é incentivada a formação autónoma através da plataforma da Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão, sendo que realizei também algumas dessas formações. Tive também oportunidade de assistir a formações acerca do novo módulo de atendimento do Sifarma[®], juntamente com o resto da equipa.

2. Loja on-line Farmácias Portuguesas

Já no final do período de estágio, a FP começou a implementar a Loja *On-Line*, através do site das Farmácias Portuguesas. Tive a oportunidade de criar um vídeo para o *Facebook* da Farmácia, de modo a explicar aos utentes a forma de utilização do site. Tive ainda a oportunidade de dispensar um produto que tinha sido adquirido por este método.

3. Cartão Saúde

O Cartão Saúde das Farmácias Portuguesas oferece diversas vantagens aos utentes e é uma ferramenta bastante explorada na FP. Durante o meu estágio tive a oportunidade de dar a conhecer aos utentes o Cartão Saúde, as suas vantagens assim como os produtos que se encontravam com descontos durante o mês. Durante o atendimento, pude informar os

utentes em relação aos pontos que já acumularam e, quando possível, se gostariam de reatê-los em produtos ou em vales. Esta foi sem dúvida uma oportunidade para estabelecer uma relação de confiança com o utente e aumentar a satisfação do mesmo com o atendimento.

4. Localização da farmácia e diversidade de utentes

A FP está localizada numa zona residencial, perto de um estabelecimento de ensino, de um parque infantil assim como do Parque da Cidade de Guimarães. Esta zona é privilegiada também por se encontrar perto do Centro Pediátrico de Guimarães, o que apresenta uma grande oportunidade da farmácia na venda de produtos de puericultura, vacinas, etc. aos pais que se dirigem ao Centro Pediátrico ou que acabam de sair da consulta. Tive assim a oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos nesta área assim como conhecer produtos que não conhecia até à data. Por outro lado, a grande diversidade de utentes, quer a nível socioeconómico quer etário, o facto de haver quer utentes esporádicos quer utentes fidelizados há bastantes anos, deu-me a oportunidade de contactar com esta variedade, perceber as suas diferentes necessidades e adequar o tipo de atendimento.

5. Estágio em tempo de pandemia

Coloco o facto de o estágio ter decorrido durante a pandemia de COVID-19 tanto como uma oportunidade como uma ameaça. Considero como uma oportunidade o facto de ter podido dispensar autotestes para a deteção de SARS-CoV-2, assim como todas as instruções necessárias para a sua correta utilização e interpretação dos resultados, assim como ter tido a possibilidade de observar a realização de testes rápidos pelos farmacêuticos.

6. Grupo de farmácias e grupo de compras

Como a FP está integrada num grupo de farmácias, tive a oportunidade de aprender vários processos que apenas são realizados quando isto acontece. Pude assim realizar transferências de produtos entre farmácias, verificar *stocks* remotos e comparar preços.

Para além disso, a FP está inserida num grupo de compras, o grupo Ideal, o que me permitiu ter uma ideia do funcionamento destes grupos e as vantagens que acarreta.

2.4. Ameaças

1. Medicamentos esgotados

A falta de medicamentos é, hoje em dia, uma realidade constante e preocupante vivida nas farmácias portuguesas. Durante o período de estágio, deparei-me com alguns casos de medicamentos esgotados, quer nos armazenistas quer mesmo nos laboratórios, não sendo por vezes possível satisfazer as necessidades dos utentes. Esta situação constitui um risco para

o utente pois, por vezes, não consegue iniciar/continuar a sua terapêutica; mas também para a farmácia e para os farmacêuticos que se sentem frustrados por não conseguirem solucionar este problema. Quando deparada com estas situações, acabei por sentir alguma dificuldade em lidar com a preocupação e descontentamento dos utentes e em explicar-lhes que este era um problema alheio à farmácia.

2. Estágio em tempo de pandemia

O facto de o estágio ter decorrido durante a pandemia de COVID-19, fez com que surgissem algumas limitações, como por exemplo, nas prestações de serviços farmacêuticos, que se viram suspensos durante um certo período de tempo devido à necessidade de proximidade do utente e conseqüente elevado risco de contágio. A pandemia fez alterar também o padrão de consumo dos utentes nas farmácias: devido ao uso de máscaras, etiqueta respiratória, higienização das mãos e distanciamento social; a incidência da gripe sazonal desceu consideravelmente e assim, a aquisição de medicamentos anti-gripais também se viu reduzida.

Conclusão

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária foi fundamental para consolidar e aprofundar os conhecimentos adquiridos durante o MICF, assim como para desenvolver novas competências tanto técnicas como *soft skills*. Os 4 meses passados na FP proporcionaram-me as ferramentas necessárias para completar a minha formação académica e para me preparar para o meu futuro profissional.

Durante o período de estágio, pude familiarizar-me com a gestão e o quotidiano de uma farmácia comunitária, assim como reconhecer o papel do farmacêutico no serviço à comunidade e na promoção da saúde pública.

Termino o estágio com a noção da responsabilidade que é ser farmacêutico, com incerteza e ansia pela próxima etapa, mas também com uma perspetiva bastante positiva do meu futuro enquanto profissional de saúde.

Resta-me agradecer a toda a equipa da FP pelo acompanhamento ao longo deste período, pela confiança e disponibilidade sempre prestada. Com certeza que a aprendizagem adquirida será valiosa para o meu futuro e para o meu crescimento não só profissional, mas também pessoal.

Referências Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Diário da República, I. a série-N. o 48-8 de Março de 2007. **Diário da República** (2007).
2. GLINTT - **Sifarma**, atual. 2016. [Consult. 13 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>.

Anexos: Casos Práticos

Caso Prático I

Utente do sexo masculino, com cerca de 60 anos, solicita algo para o alívio da obstipação. Quando questionado pela duração dos sintomas e pela recorrência da situação, responde que dura há 3 dias e refere “já não aguentar mais”; acrescenta que já foi uma situação bastante recorrente, mas que já não acontecia a algum tempo. Como precisava de um alívio rápido, aconselhei o Dulcolax[®], constituído por bisacodilo, um laxante de contacto. Expliquei que deveria fazer uma única toma, de preferência à noite, para que o intestino funcionasse de manhã; alertei também para a possibilidade de sentir algumas cólicas. Para além disso, alertei para o facto de não poder utilizar o Dulcolax[®] de forma regular, com o risco de “habituar” o intestino, e que se a situação voltasse a ser regular, para regressar à farmácia para possivelmente adquirir um laxante osmótico, como o Laevolac[®], que funciona a longo prazo. Acrescentei que deveria beber bastante água e ter uma alimentação saudável, aumentando o consumo de fibras (cereais, frutas, legumes).

Caso Prático II

Utente vem à farmácia solicitar um anti-histamínico tópico para uma lesão que a filha de 20 anos apresentava nas costas. Questionei há quanto tempo surgiram as lesões, qual era a sua apresentação e se tinha comichão ou ardor. A utente afirma que a filha sente uma espécie de formigueiro ou picada e acaba por pedir uma fotografia das lesões. Depois de analisar a fotografia da lesão com a ajuda de um membro da equipa da farmácia, constatamos a presença de pequenas vesículas. Depois de saber os restantes sintomas, questionamos se já tinha tido varicela e a resposta foi positiva. Assim, sugerimos que se pudesse tratar de uma infeção viral por *Herpes Zoster*. Explicamos que o vírus pode estar inativo no organismo e ser reativado quando o sistema imunitário se encontra enfraquecido. Aconselhamos então o encaminhamento para uma consulta médica para avaliação e prescrição de antivirais caso o diagnóstico se confirmasse. A utente acrescentou que a filha andava bastante ansiosa e que ficava frequentemente doente, e questionou se haveria algum suplemento alimentar que a pudesse ajudar a estimular o sistema imunitário. Sugerimos produtos com Vitamina C e equinácea como por exemplo o Movitum Imuno + C[®] comprimidos efervescentes.

Caso Prático III

Utente do sexo feminino com cerca de 20 anos dirige-se à farmácia para adquirir uma pílula do dia seguinte. Quando questionada, refere que a relação sexual desprotegida ocorreu há menos de 48h e que não toma a pílula contraceptiva de forma regular. Assim, aconselhei a toma de Femke[®], uma pílula de emergência constituída por 30 mg de acetato de ulipristal. O acetato de ulipristal atua através da inibição ou atraso da ovulação ao suprimir o aumento da LH e pode prevenir uma gravidez até 5 dias depois da relação sexual. Expliquei à utente que a toma pode ser feita a qualquer altura do dia, com ou sem alimentos, e que se houver algum episódio de vómitos ou diarreia nas 3 horas seguintes, tem que ser feita uma nova toma. Alertei para o facto de poder sentir alguns efeitos adversos como náuseas, vómitos, desconforto abdominal ou cefaleias. Acrescentei também que após a toma, é recomendada a utilização de um método contraceptivo barreira (como o preservativo) até à próxima menstruação, assim como alertei para a importância da toma regular da pílula contraceptiva como forma de prevenção de uma gravidez indesejada.

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do HSOG



Abreviaturas

AO: Assistentes Operacionais

CFLH: Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

COVID-19: Coronavírus Disease 19

DCI: Denominação Comum Internacional

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DLS: Doenças Lisossomais de Sobrecarga

FH: Farmácia Hospitalar

HSOG: Hospital Senhora da Oliveira-Guimarães

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NP: Nutrição Parentérica

RAM: Reações Adversas a Medicamentos

SC: Serviço Clínico

SF: Serviços Farmacêuticos

TSDT: Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos de Neonatologia

UCPC: Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos

Introdução

No âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, inserida no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, tive a oportunidade de realizar um estágio em Farmácia Comunitária assim como um estágio em Farmácia Hospitalar. O estágio em Farmácia Hospitalar decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Senhora da Oliveira, em Guimarães, no período de 3 de maio a 25 de junho de 2021.

A carreira do farmacêutico na área hospitalar e o seu papel na equipa multidisciplinar que está na base do funcionamento de um hospital desde sempre me suscitou interesse, daí ter optado pela realização deste estágio. Segundo o Decreto-Lei n.º 44/204, de 2 de fevereiro de 1962, a Farmácia Hospitalar define-se como “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber”¹. O farmacêutico Hospitalar vê-se com a responsabilidade de gerir o circuito do medicamento hospitalar, estando encarregue da aquisição, armazenamento, gestão, distribuição e preparação de produtos farmacêuticos, garantindo sempre a sua correta utilização, eficácia e segurança. Para além disso, é responsável por promover ações de investigação científica, participar em comissões técnicas e até colaborar na elaboração de protocolos terapêuticos.

O presente relatório foi elaborado na forma de uma análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e aborda a realidade vivida enquanto estagiária nos SF do HSOG, destacando assim os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças relativas a este estágio.

I. Enquadramento

I.1. Hospital Senhora da Oliveira

O Hospital Senhora da Oliveira (HSOG) encontra-se situado na Rua dos Cutileiros em Guimarães e está em funcionamento desde 1991. O HSOG presta assistência aos concelhos de Cabeceiras de Basto, Celorico de Basto, Mondim de Basto, Fafe, Guimarães e Vizela abrangendo cerca de 350 mil pessoas².

O HSOG tem como missão proporcionar os melhores cuidados de saúde aos doentes primando sempre por elevados níveis de “competência, excelência e rigor” e

comprometendo-se a trabalhar para a melhoria continua dos seus serviços, tornando-se numa referência no setor da saúde.

1.2. Serviços farmacêuticos do HSOG

Dos SF do HSOG faz parte uma equipa multidisciplinar que conta com Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Operacionais (AO) e Assistentes Técnicos. Esta equipa está sob Direção Técnica da Dra. Ariana Araújo.

O horário de funcionamento é das 9h às 20h de segunda a sexta-feira e das 9h às 16h ao sábado; após este horário, os SF funcionam em regime de prevenção de modo a garantir a prestação de serviços e dar resposta a pedidos urgentes.

Em termos de organização e instalações, os SF encontram-se num local estratégico, no piso I do edifício central, permitindo o fácil acesso quer interno quer externo. De forma sucinta, os SF contam com: Gabinete Administrativo; Área de Armazenamento; Laboratório; Área de Reembalagem e Reetiquetagem; Gabinete de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) e Distribuição Clássica; Sala de Ensaios Clínicos; Área de preparação de Citotóxicos e Nutrição Parentérica; Ambulatório; Gabinete da Direção Técnica e Gabinete do Técnico Coordenador.

2. Análise SWOT

A avaliação do estágio realizado nos SF do HSOG será feita através de uma análise SWOT tendo em conta, de uma perspetiva interna, os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weakness*) e, de uma perspetiva externa, as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

2.1. Pontos Fortes

1. Plano de estágio

Durante o estágio, tive a oportunidade de passar pelas diferentes áreas de funcionamento dos SF do HSOG, o que me permitiu ter uma noção geral do funcionamento dos SF de um hospital. As áreas de maior foco durante este período foram a DIDDU, a Distribuição Clássica, a Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório e por fim, a Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos.

Primeiramente, passei pela Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU). A DIDDU consiste na dispensa, a partir de uma prescrição médica, das doses de medicamentos necessárias para cada utente para um período de 24h, sempre que possível em dose unitária.

Cada unidade é identificada pela DCI, dosagem, prazo de validade e lote de fabrico. As prescrições chegam através do sistema informático, o GHAF, e o farmacêutico encarrega-se da sua validação. O TSDT ocupa-se da distribuição dos medicamentos pelas malas de dose unitária, constituídas por várias gavetas; cada gaveta corresponde a um utente e encontra-se identificada com o número do processo e o nome do utente. A preparação das malas pode ser manual (após a validação da prescrição pelo farmacêutico, os mapas farmacoterapêuticos são impressos e o TSDT prepara a medicação da mala que será enviada ao respetivo serviço por um AO) ou então semi-automática (O TSDT conta com a ajuda do Kardex[®], que recebe os mapas enviados diretamente através do sistema informático e prepara as malas segundo as indicações do equipamento). É importante ter especial atenção à prescrição de medicamentos que não constam no Formulário Interno do HSOG, que necessitam de um pedido extra-formulário que deve ser autorizado pela Direção Clínica, ou que necessitam de uma justificação clínica adicional. Neste setor, tive oportunidade de realizar a validação das prescrições de forma autónoma, sempre contando com a supervisão dos farmacêuticos.

Seguiu-se a Distribuição Clássica, que consiste na reposição de *stocks* dos módulos de todos os Serviços Clínicos (SC) com ou sem DIDDU. Este processo inicia-se através de uma requisição efetuada pelo enfermeiro responsável do serviço, de modo a repor o *stock* presente, de acordo com a quantidade e periodicidade previamente estabelecida. O farmacêutico procede ao débito das quantidades de produtos que é possível satisfazer, o TSDT organiza a cesta com os respetivos produtos e o AO transporta-a até ao serviço requisitante. Para alguns antibióticos utilizados para profilaxia pré-operatória existe um *stock* no SC (Bloco Geral, Sala de Partos) em que a sua reposição é efetuada após envio do registo de uso nos respetivos modelos, com débitos imputados ao doente e ao SC. Neste setor tive oportunidade de avaliar e debitar as necessidades de *stocks* dos SC, efetuar o registo das administrações de antibióticos e de dispensar medicação através do sistema de vácuo. Tive também a oportunidade de participar na validação e preparação dos kits de medicação para o pós-operatório da Cirurgia de Ambulatório que são dispensados por doente, de modo a garantir a analgesia adequada. Um ponto que destaco nesta área foi a possibilidade de contacto com medicamentos sujeitos a legislação especial, tópico que desenvolvo mais adiante.

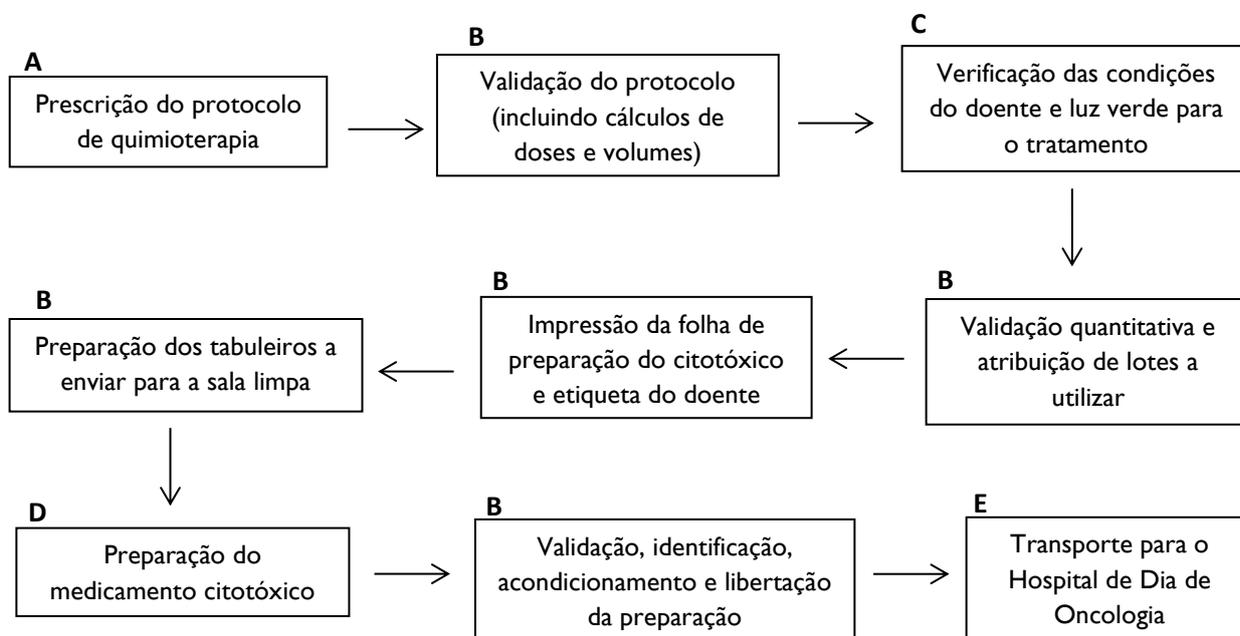
A Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório consiste na dispensa, diretamente ao doente, de medicamentos para patologias legisladas ou autorizadas pelo conselho administrativo. O farmacêutico tem acesso à prescrição através do GHAF quando se trata de um doente interno; quando se trata de um doente externo, este deve apresentar a prescrição devidamente preenchida com o nome do Médico prescritor e a sua assinatura, o

número da receita, o nome do utente, o local de prescrição e o medicamento com a dose e a posologia adequada. É efetuada sempre a saída do medicamento por lote, de modo a aumentar a sua rastreabilidade. No GHAF, é possível aceder ao histórico de levantamentos em ambulatório do doente e avaliar assim a sua adesão à terapêutica. Aqui, pude realizar a dispensa de medicamentos a doentes internos e externos, assim como o aconselhamento necessário, a impressão dos mapas do receituário e a conferência do mesmo para o posterior envio para a faturação. Um ponto que apreciei nesta área foi poder participar na educação do doente, poder controlar e potenciar a sua adesão à terapêutica e fazer o seguimento em termos de melhorias da doença e potencial surgimento de efeitos adversos. Para além disso, foi especialmente gratificante poder acompanhar a integração dos doentes aquando, por exemplo, da iniciação de um medicamento biológico e contribuir para a elucidação de todos os cuidados a ter com este tipo de medicamentos assim como o seu modo de administração.

O setor que me despertou mais interesse foi a Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (UCPC). No HSOG, a oncologia é gerida pelo QuimioProcess[®], uma plataforma recentemente implementada nos SF, que permite gerir todo o tratamento do doente oncológico. O primeiro passo, na UCPC, é a verificação dos agendamentos do dia; após confirmação das condições do doente para a realização do tratamento emitem-se as folhas de preparação e etiquetas, enviam-se os tabuleiros com o material necessário para a preparação do citotóxico na sala limpa e por fim, o TSDT procede à sua preparação, sob supervisão do farmacêutico. Após a preparação, o farmacêutico é responsável pela verificação da qualidade da preparação, nomeadamente no que toca aos caracteres organoléticos, pelo acondicionamento e pela libertação do lote. Habitualmente efetua-se a validação dos protocolos para os tratamentos que estão agendados para o dia seguinte. Neste setor dos SF, pude efetuar os cálculos das quantidades necessárias de fármaco a utilizar na preparação, tendo em conta a superfície corporal e o peso do doente, a concentração do fármaco e o volume final a administrar. Pude ainda efetuar, sob a orientação do farmacêutico, a preparação dos tabuleiros a enviar para a sala de pressão negativa com a folha de preparação, os fármacos, os solventes (devidamente identificados com a etiqueta do doente) e em alguns casos, algum material em falta no interior da sala. Pude também verificar os caracteres organoléticos e assim validar a preparação preparada pelo TSDT, assim como acondicionar, identificar e libertar a preparação. De modo mais teórico, pude aprofundar o meu conhecimento sobre os mecanismos de ação dos fármacos citotóxicos, sobre as particularidades de alguns protocolos de quimioterapia e a pré-medicação necessária para cada um, assim como pude aprender a inserir novos protocolos no QuimioProcess[®]. Tive ainda oportunidade de visitar o Hospital

de Dia de Oncologia, onde os doentes recebem os tratamentos de quimioterapia enviados pelos SF.

De seguida, apresento um resumo esquemático do circuito do processo de preparação de citotóxicos.



Esquema I: Preparação de citotóxicos.

Legenda: **A** - Médico; **B** - Farmacêutico; **C** - Enfermeiro; **D** - TSDT; **E** - Assistente Operacional.

2. Relacionamento com outros profissionais de saúde

Um dos pontos fortes que destaco neste estágio foi o facto de poder contactar com outros profissionais de saúde, nomeadamente TSDT, enfermeiros e médicos. Fiz visitas aos Hospitais de Dia, onde pude confrontar a realidade do dia a dia de médicos e enfermeiros e observar uma boa comunicação e relacionamento entre a equipa farmacêutica e o resto dos profissionais de saúde, fundamental para uma ótima prestação de cuidados de saúde ao doente.

3. Equipa

Nos SF do HSOG deparei-me com uma equipa de profissionais muito competentes, quer farmacêuticos quer TSDT, que sempre se mostraram disponíveis para me ajudar, aconselhar, ensinar e esclarecer qualquer dúvida. Senti sempre interesse e empenho para que me sentisse integrada e para que terminasse o estágio com as bases necessárias para o meu futuro como farmacêutica.

4. Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar

A aquisição de produtos farmacêuticos pelos SF é realizada pelo farmacêutico responsável, com base no Formulário Nacional de Medicamentos. Se um medicamento solicitado não constar do Formulário Interno de medicamentos, é necessário um pedido extra-formulário, que é posteriormente avaliado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica. Os medicamentos utilizados em FH, de modo a serem financiados pelo Estado, têm que possuir um Relatório de Avaliação de Financiamento Público, aprovado para a indicação terapêutica desejada. Estes relatórios contemplam uma avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e estão presentes na página do INFARMED. Durante o meu período de estágio, pude familiarizar-me com estes relatórios, o que me vai ajudar durante o meu percurso profissional.

Outro dos pontos fortes do estágio em FH foi a possibilidade de contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar e que, até então, não estava muito familiarizada, como é o caso de medicamentos biológicos, anti retrovíricos, hormonoterapia oncológica, assim como medicamentos para o tratamento de Lúpus ou Esclerose Múltipla.

2.2. Pontos Fracos

1. Duração do estágio

Sendo o período de estágio apenas de dois meses, o tempo dedicado a cada setor dos SF foi reduzido, e assim, não foi possível adquirir uma aprendizagem detalhada e aptidões necessárias para o desempenho de todas as atividades da prática farmacêutica de forma completamente autónoma e independente. Para além disso, não tive oportunidade de passar pela unidade de Ensaios Clínicos nem pela manipulação de preparações não estéreis. Assim como não tive oportunidade de presenciar os procedimentos de aquisição, receção e armazenamento de Produtos Farmacêuticos.

O tempo dedicado à Farmacovigilância e à Reembalagem e Reetiquetagem foi também muito reduzido, sendo a aprendizagem nestes dois setores maioritariamente observacional; ainda assim, adquiri algumas noções. No HSOG, o TSDT faz a Reembalagem ou Reetiquetagem dos medicamentos necessários e o farmacêutico faz a sua validação; um medicamento considera-se corretamente identificado quando possui o nome do princípio ativo, dosagem, lote e Prazo de Validade. Neste setor pude acompanhar a função do farmacêutico na validação destes medicamentos assim como tive a oportunidade de auxiliar o farmacêutico com a elaboração de um novo manual relativo à Reembalagem e Reetiquetagem. No que toca à Farmacovigilância, a Unidade de Farmacovigilância de Guimarães encontra-se em

funcionamento no HSOG desde 2017 e tem autonomia técnica e administrativa, sendo financiada através de contrato de prestação de serviço com o INFARMED³. Aqui, pude enquadrar o papel do farmacêutico no processamento e análise de reações adversas a medicamentos (RAM); na colaboração na avaliação de processos de âmbito europeu e na colaboração da geração e deteção de sinais de segurança e/ou qualidade; tive ainda a oportunidade de participar ativamente no processamento de uma RAM.

2. Intervenção farmacêutica

Os SF do HSOG têm o desejo de implementar a consulta farmacêutica, no entanto, ainda não houve essa possibilidade. Também não tive oportunidade de contactar com a intervenção ativa do farmacêutico na reconciliação da terapêutica ou na monitorização farmacocinética de antibióticos, intervenções bastante importantes no sentido de melhorar o estado de saúde do doente. O papel do farmacêutico é essencial na educação farmacoterapêutica do doente e o facto de não ter contacto esta realidade foi um ponto fraco do meu estágio.

3. Preparação de citotóxicos

No HSOG, a preparação dos medicamentos citotóxicos é principalmente realizada pelo TSOT sob supervisão do farmacêutico. Assim, não tive oportunidade de entrar na sala de pressão negativa durante a preparação destes medicamentos sendo que não houve formação prática neste sentido. No entanto, consegui observar alguns procedimentos através do exterior da sala, onde um farmacêutico se mostrou sempre disponível para me ir guiando através dos passos que o TSOT efetuava assim como retirou todas as minhas dúvidas e questões.

2.3. Oportunidades

1. Doenças Lisossomais de Sobrecarga

Em março de 2013, o Ministério da Saúde designou o HSOG como o Centro de Excelência em Doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLS) no Norte de Portugal. Já em 2016, o hospital foi reconhecido como centro de referência nacional nesta área. O hospital acompanha mais de 120 doentes com DLS, sendo o maior centro ibérico e um dos maiores centros europeus de doentes com Doença de *Fabry*⁴. Tive assim a oportunidade de contactar com este grupo de doenças raras e com os seus tratamentos, que desconhecia até à data.

Pude estar presente durante a preparação da medicação intravenosa para o controlo da doença de Pompe (substituição enzimática com alglucosidase alfa administrada a cada 2 semanas), feita na CFLH na sala de pressão positiva. Pude também familiarizar-me com as opções terapêuticas para a Doença de *Fabry*: a terapêutica de reposição enzimática com

agalsidase (perfusão intravenosa administrada a cada 2 semanas no Hospital de Dia) ou a terapêutica com o *chaperone* migalastat (cápsulas tomadas em dias alternados que o doente levanta em Regime de Ambulatório).

2. Preparação de Misturas para Nutrição Parentérica de Neonatologia

A prescrição médica de Nutrição Parentérica (NP) chega ao farmacêutico por parte da UCIN. Sempre que possível, o farmacêutico analisa o processo do bebé e verifica os seus parâmetros bioquímicos de modo a confirmar as suas necessidades. O farmacêutico procede à realização dos cálculos adequados e à validação de todos os valores apresentados; seguidamente prepara os materiais necessários e debita-os ao SC. A preparação é feita também pelo farmacêutico, de forma individualizada, em CFLH, situada numa sala de pressão positiva, utilizando sempre a técnica asséptica. Periodicamente, é realizado um controlo microbiológico, nomeadamente, um exame bacteriológico em meio aeróbio, e outro anaeróbio. Por fim, o farmacêutico coloca as bolsas de NP num saco protetor com as etiquetas identificativas do doente e da preparação, que é posteriormente levantado pelo AO da UCIN. Durante o estágio, tive a oportunidade de estar presente durante todo o processo de preparação de Misturas de NP para Neonatologia e colaborar com o farmacêutico na validação das preparações, nomeadamente na verificação da composição, acondicionamento e identificação das mesmas. Pude ainda manipular alguns dos materiais de preparação das bolsas na CFLH.

3. Preparação de vacinas contra a COVID-19

No HSOG, a preparação das vacinas contra a COVID-19 é feita pelo farmacêutico na CFLH, utilizando a técnica asséptica de modo a garantir a esterilidade da preparação. No que toca à vacina COMIRNATY[®], produzida pela Pfizer-BioNTech, o farmacêutico faz a diluição do conteúdo do frasco com 1,8 mL de uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), invertendo a dispersão 10x sem nunca agitar. Seguidamente enche as seringas com 0,3 mL da solução preparada e coloca-as em mangas individuais devidamente etiquetadas e identificadas com a hora de preparação⁵. Durante o período de estágio tive a oportunidade de estar presente durante a preparação de vacinas COMIRNATY[®], efetuadas na CFLH.

4. Medicamentos sujeitos a legislação especial

Alguns medicamentos de uso hospitalar, por estarem sujeitos a uma vigilância mais apertada, entram num circuito especial de distribuição; estes medicamentos estão armazenados em áreas com acesso exclusivo a farmacêuticos. Durante o período de estágio

tive a oportunidade de contactar com alguns destes medicamentos, como é o caso dos psicotrópicos e estupefacientes e dos hemoderivados.

Relativamente aos hemoderivados, estes estão sujeitos ao Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro que define que, na cedência destes medicamentos, o médico deve apresentar uma requisição com a justificação clínica na ficha de modelo em anexo no despacho, sendo que o farmacêutico fica responsável por garantir que o documento está devidamente preenchido e proceder ao registo da distribuição do medicamento no quadro C da ficha ⁶. Seguidamente, o farmacêutico efetua a saída do medicamento através do GHAF, imprime etiquetas com o número do processo e o nome do doente e coloca-as em todas as embalagens fornecidas para um maior controlo na administração e devolução dos produtos não administrados ao doente. Neste sentido, pude colaborar na dispensa destes fármacos, tendo a oportunidade de preencher o quadro C da requisição manual de hemoderivados e contactar com o Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL), que é obrigatório para os produtos derivados de sangue e plasma humano devido à sua variabilidade ⁷.

No que toca aos estupefacientes e psicotrópicos, estes estão sujeitos ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que define quais as substâncias estupefacientes e psicotrópicas sujeitas a controlo ⁸. Relativamente a estes medicamentos, o farmacêutico é responsável pela dispensa destes, através de uma requisição feita por um enfermeiro, que pode ser manual ou através do GHAF, tendo em conta os *stocks* previamente definidos. Quando se trata de uma requisição manual, é necessária uma requisição especial que contém o registo da administração da medicação por doente. Aquando da receção da requisição devidamente preenchida, o farmacêutico atribui um número sequencial à mesma, assina e procede ao débito dos medicamentos requeridos. O farmacêutico procede à sua preparação; coloca-os num saco opaco fechado e o AO transporta-os até ao SC, juntamente com a requisição, ficando responsável de trazer o original de volta aos SF. Aqui, tive oportunidade de participar no preenchimento das requisições manuais, efetuar os débitos no GHAF e fazer a dispensa destes medicamentos, sob supervisão do farmacêutico.

5. Envolvimento em projetos

Durante o meu estágio, e especialmente na área da oncologia, foi-me dada a oportunidade de participar em alguns projetos. Pude assim estar envolvida na criação de um póster com os procedimentos de atuação em caso de extravasamento de citotóxicos, envolvendo as medidas gerais e as medidas específicas para cada tipo de citotóxico, para posteriormente ser colocado nos locais de administração dos tratamentos oncológicos ao

doente. Tive também oportunidade de iniciar a introdução dos óculos de dupla validação dos pontos críticos durante a preparação de citotóxicos na UCPC.

2.4. Ameaças

I. Plano curricular do MICE

O plano curricular do MICE, por ser bastante abrangente, não acarreta a possibilidade de aprofundar alguns temas relacionados com as práticas hospitalares. Assim, durante o estágio em FH, senti algumas dificuldades nomeadamente no que toca à Nutrição Parentérica, a alguns protocolos de quimioterapia e à preparação de citotóxicos, assim como na dispensa de alguns medicamentos de ambulatório, nomeadamente no que toca a doenças como a Esclerose Múltipla ou a Hepatite C.

Deste modo, considero o estágio imprescindível para a conclusão da formação académica de um futuro farmacêutico e o facto de nos ser dada a oportunidade de efetuar um estágio em FH, uma enorme mais-valia para o nosso futuro.

Conclusão

Apesar do período de estágio ter sido curto, tive a oportunidade conhecer e experienciar a realidade do quotidiano do farmacêutico hospitalar e reconhecê-lo como parte essencial do funcionamento de um hospital. Terminei este estágio com vontade de aprender mais sobre esta área tão importante na profissão farmacêutica, que muitas vezes não é tao valorizada como deveria.

Neste período, tive a oportunidade de lidar com as várias vertentes existentes nos SF do HSOG, onde consegui consolidar conhecimentos assim como adquirir novas competências, principalmente em alguns temas não tão desenvolvidos durante o MICE, que certamente me irão valorizar como futura profissional. Este estágio permitiu-me fortalecer a minha formação académica e abrir novas perspetivas para o meu futuro.

Resta-me agradecer a toda a equipa dos SF do HSOG pela disponibilidade, pela ajuda e por contribuírem para a minha evolução como futura farmacêutica. Sem dúvida que foi graças a todos que estes dois meses se revelaram numa experiência enriquecedora e gratificante, que me fez crescer tanto a nível profissional como pessoal.

Referências Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE E ASSISTÊNCIA - DIRECÇÃO-GERAL DOS HOSPITAIS - **Decreto-Lei 44204, 1962-02-22 - DRE**, atual. 1962. [Consult. 20 ago. 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/517785/details/normal?q=44204>
2. HOSPITAL DA SENHORA DA OLIVEIRA - **Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães, EPE – SNS**, atual. 2021. [Consult. 20 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/hospital-da-senhora-da-oliveira-guimaraes-epe/>
3. HOSPITAL DA SENHORA DA OLIVEIRA - **Unidade de Farmacovigilância de Guimarães Categoria - Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães**, atual. 2021. [Consult. 20 ago. 2021]. Disponível em: <http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/category/servicos/unidade-de-farmacovigilancia-de-guimaraes/>
4. HOSPITAL DA SENHORA DA OLIVEIRA - **Centro de Referência em Doenças Lisossomais de Sobrecarga Categoria - Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães**, atual. 2021. [Consult. 20 ago. 2021]. Disponível em: <http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/category/servicos/doencas-lisossomais-sobrecarga/>
5. DGS - **Campanha de Vacinação contra a COVID-19- Vacina COMIRNATY** (2021).
6. PARLAMENTO EUROPEU - **REGULAMENTO (UE) N.º 432/2012 DA COMISSÃO** (2012).
7. INFARMED - **Autorização de Utilização de Lote - INFARMED, I.P.**, atual. 2016. [Consult. 15 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>
8. MINISTÉRIO DA JUSTIÇA - **DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro**, atual. 1993. [Consult. 15 jul. 2021]. Disponível em: http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=181&tabela=leis&so_miolo

Anexos

Anexo I: Requisição de medicamentos hemoderivados

VIA FARMÁCIA

Número de série 2560502

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^())*

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

APOR ETIQUETA AUTOCOLANTE, CÍTOGRAFO OU OUTRO. ENVIAR TANTOS AUTOCOLANTES, COM IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE, QUANTAS AS UNIDADES REQUISITADAS.

QUADRO A

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)*

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (**VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo II: Requisição de estupefacientes e psicotrópicos

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código		

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rúbrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto	Entregue por (ass. legível)
_____	_____	_____
Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____
		Recebido por (ass. legível)

		Data ____/____/____ N.º Mec. _____

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo III: Folha de preparação de citotóxicos

Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, EPE
 Folha de Preparação N° 22124
 Data: em 18/08/2021 15:09:44-Euro-ut.5410

Nome: [REDACTED] VA N°Pro: [REDACTED]
 N°Epis. 07/4991 Dt.Admis. 15-07-2021 00:03
 Sexo/Est.Civ.: M/--- Caso:Hosp.Dia Sala/Cama: 150/---
 Esp.Fisica/Resp.HDI-ONCOLOGIA/QUIMIOTERAPIA/HDI-ONCOLOGIA/QUIMIOTERAPIA

Parâmetros
 Idade(Anos): 76
 Altura (cm): 164
 Peso(Kg): 62,00
 Peso(gr): 62000
 Sup.Corpo. (m²): 1,67
 Sup.Corp. Calc.: 1,67
 Ind.MasCorporal: 23,05

Preparação N°: 22124 para a data 18/08/2021 17:52

Diagnóstico: Neoplasias Sólidas#Aparelho digestivo#Neoplasia do estômago#metastático
Tratamento: FOLFIRI
Ciclo: 3 de 12 Dia 1 Data de início do ciclo: 18/08/2021

Válido até: 26/08/2021 15:09
« 100ML 2ML/H (2D) (Temperatura Ambiente <25°C, Protegido da Luz) »

P. Activo	Dose	Volume	Qtd	Lote	Validade	Descrição Artigo Registrado
Fluorouracilo [2400°M2] M2=1,67	3006mg 75%	60,12mL				
			1	AF0061	30/06/2022	FLUOROURACILO 5 G/100 ML AMP IV
			1	AF0061	30/06/2022	FLUOROURACILO 5 G/100 ML AMP IV
Cloreto de Sódio 0,9% (Soro Fisiológico) [100-VOL] VOL=60,12	39,864mL 75%	39,86mL				
			1	21F21E5K	31/05/2023	CLORETO DE SÓDIO 0,9% 100 ML FRS
(BOMBA) - Volume Total:		99,98mL				

Obs. preparação: *Estabilidade de 192 horas em bomba elastomérica*

Artigos da preparação/Mat.Clinico: 22124

Código	Qtd	Lote	Validade	Nome Registrado
111301033	1	21F21E5K	31/05/2023	CLORETO DE SÓDIO 0,9% 100 ML FRS
111701084	1	AF0061	30/06/2022	FLUOROURACILO 5 G/100 ML AMP IV
111701084	1	AF0061	30/06/2022	FLUOROURACILO 5 G/100 ML AMP IV

Guia de preparação: 22124

Passo	Descrição
1	Confirme que tem [1] unidade(s) de [FLUOROURACILO 5 G/100 ML AMP IV], Lote:[AF0061], Prazo Validade:[30/06/2022], proveniente da sobre:[8452] com estabilidade até [18/08/2021 23:04:56]
2	Confirme que tem [1] unidade(s) de [FLUOROURACILO 5 G/100 ML AMP IV], Lote:[AF0061], Prazo Validade:[30/06/2022]
3	Confirme que tem um/a [100ml 2ml/h (2d)]
4	Verifique o peso da bomba [100ml 2ml/h (2d)] #SCALEEMB#
5	Confirme que tem [1] unidade(s) de [CLORETO DE SÓDIO 0,9% 100 ML FRS], Lote:[21F21E5K], Prazo Validade:[31/05/2023], proveniente da sobre:[8439] com estabilidade até [18/08/2021 22:10:53]
6	Aditive a Bomba com [39,9 mL] de [CLORETO DE SÓDIO 0,9% 100 ML FRS]
7	Aditive a Bomba com [60,1 mL] de [FLUOROURACILO 5 G/100 ML AMP IV]

Operador: _____
 Supervisor: _____

Licenciado a: Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, EPE
 Pag:1/1
 www.sti.pt

PARTE III

Monografia

“Suplementos Alimentares no contexto da COVID-19”

Orientadora: Mestre Maria João de Barros Campos

Abreviaturas

AR: Average Requirement

ASAE: Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

ASPEN: American Society for Enteral and Parenteral Nutrition

CE: Comissão Europeia

COVID-19: Coronavírus Disease 19

DGAV: Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DGS: Direção Geral de Saúde

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina II

EFSA: European Food and Safety Administration

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EU: União Europeia

IFN: Interferão

IL: Interleucina

NF- κ B: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NIH: National Institute of Health

NK: Natural Killer

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Proteína C reativa

PTH: Paratormona

RBD: Domínio de ligação ao recetor

RDA: Ingestão Diária Recomendada

RdRp: Polimerase de RNA-RNA dependente

RNA: Ácido ribonucleico

ROS: Espécies Reativas de Oxigénio

SARS: Síndrome do desconforto respiratório agudo

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Th1: Células T helper tipo 1

Th2: Células T helper tipo 2

TNF: Fator de Necrose Tumoral

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

UI: Unidades Internacionais

UL: Níveis de ingestão superiores toleráveis

UV: Ultra-Violeta

VDR: Recetor da Vitamina D

VRN: Valor de referência do nutriente

Resumo

A COVID-19 surgiu em dezembro de 2019 num mercado em Wuhan, China e a 11 de março de 2020 foi declarada uma pandemia pela OMS, termo este que se utiliza quando uma doença se espalha por vários continentes, com transmissão sustentada de pessoa para pessoa. Até ao dia 6 de julho de 2021 vitimou mais de 4 milhões de pessoas, sendo um dos maiores desafios para a saúde pública dos últimos anos. A doença, na sua forma grave, caracteriza-se por um quadro de infeção respiratória aguda, com perda de função pulmonar, perturbações da coagulação e eventual morte.

Níveis desadequados de nutrientes têm sido associados a um aumento da suscetibilidade a infeções assim como a um maior risco de prognósticos negativos derivados destas. Com o surgimento e rápida evolução da pandemia causada pela COVID-19, investigadores de todo o mundo têm trabalhado exaustivamente com o objetivo de controlar a sua propagação e limitar os estragos causados à saúde pública e à economia. Assim, estudos recentes têm apontado para uma abordagem com vitaminas e minerais para a prevenção e tratamento da infeção. Esta monografia surge no sentido de avaliar o papel de micronutrientes, nomeadamente da vitamina C, vitamina D, zinco e selénio como imunomoduladores e a sua potencial relação com a COVID-19, quer isoladamente quer como terapêutica adjuvante.

Palavras-chave: Suplementos Alimentares, COVID-19, Sistema imunitário, Vitamina D, Vitamina C, Zinco, Selénio, Micronutrientes.

Abstract

COVID-19 appeared in December 2019 in a market in Wuhan, China and on March 11, 2020, it was declared a pandemic by the WHO, a term that is used when a disease spreads across several continents, with sustained person-to-person transmission. Until July 6, 2021, it had killed more than 4 million people, making it one of the biggest challenges for public health in recent years. The disease, in its severe form, is characterized by an acute respiratory infection, with loss of lung function, coagulation disorders and eventual death.

Inadequate nutrient levels have been associated with an increased susceptibility to infections as well as a higher risk of negative outcomes derived from them. With the emergence and rapid evolution of COVID-19 pandemic, researchers around the world have been working tirelessly to control its spread and limit the damage that it caused to public health and economy. Thus, recent studies have pointed towards a vitamin and mineral approach for the prevention and treatment of the infection. This monograph arises to assess the role of micronutrients, namely Vitamin C, Vitamin D, zinc and selenium as immunomodulators and their potential relationship with COVID-19, either alone or as adjuvant therapy.

Keywords: Food Supplements, COVID-19, Immune system, Vitamin D, Vitamin C, Zinc, Selenium, Micronutrients.

Métodos

A pesquisa foi feita na base de dados PubMed® entre 9 de fevereiro e 1 de julho de 2021, utilizando as palavras-chave (“vitamin D” OR “vitamin C” OR “zinc” OR “selenium” OR “micronutrientes” OR “food supplements”) AND (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2” OR “Coronavírus” OR “viral infections” OR “immune system”). Inicialmente, a pesquisa foi mais abrangente, incidindo no efeito dos micronutrientes no sistema imunitário e nas infecções virais. Seguidamente, restringiu-se ao papel da vitamina C, vitamina D, zinco e selênio na infecção por SARS-CoV-2. As referências bibliográficas dos artigos obtidos com esta pesquisa também foram averiguadas no sentido de incluir artigos adicionais relevantes.

1. Introdução

A infecção por SARS-CoV-2 apresenta-se hoje como um sério problema para a saúde pública e assim, quaisquer medidas que possam auxiliar a diminuir a propagação da infecção e o risco de mortalidade são bem-vindas. Desta necessidade, surgem vários ensaios clínicos na tentativa de encontrar novas alternativas para a prevenção e tratamento da doença. As vitaminas e minerais têm sido alvo de muitos destes ensaios clínicos, devido à sua acessibilidade, baixo custo e rácio benefício/risco bastante positivo com poucos efeitos adversos associados ¹.

Reconhece-se que a maioria dos nutrientes desempenha um papel relevante na manutenção de uma função ótima do sistema imunitário. Dentro destes nutrientes, destacam-se a vitamina D, a vitamina C, o zinco e o selênio pelas suas propriedades imunomoduladoras, que podem atuar tanto isoladamente como em sinergismo, em todas as fases do processo imunitário, protegendo o organismo contra infecções. Consequentemente, um estado nutricional inadequado pode deixar o organismo mais vulnerável a infecções, assim como pode dar origem ao agravamento destas.

Uma ingestão de nutrientes adequada ainda é uma preocupação global, com um elevando número de pessoas a apresentar deficiências em pelo menos um nutriente. Os resultados do Inquérito de Alimentação e Atividade Física de 2016 revelam que uma grande parte da população apresenta uma ingestão de nutrientes inferior às suas necessidades, sendo os idosos o grupo populacional com piores resultados ².

Com o estado pandémico vivido atualmente, aumentam as preocupações da população, principalmente no que toca ao reforço do sistema imunitário, podendo muitas vezes recorrer ao farmacêutico comunitário, quer para adquirir um suplemento alimentar ou medicamento, ou apenas para esclarecer dúvidas ou questões. Cabe ao farmacêutico estar preparado para

aconselhar, assim como consciencializar a população e combater a desinformação vivida nos dias de hoje.

Em relação ao consumo de suplementos alimentares pelos portugueses, este está em constante crescimento. Em 2018, 26,4% dos portugueses refere ter consumido um suplemento alimentar nos últimos 12 meses, número cinco vezes superior ao verificado em 2013³. Tal pode dever-se à crescente preocupação da população com a saúde e bem-estar, apoiando-se cada vez mais numa abordagem preventiva em relação à saúde. Com uma população cada vez mais envelhecida, vem também o desejo de envelhecer cada vez melhor; de atenuar o cansaço físico e fadiga e de reforçar o sistema imunitário. Estes fatores aliam-se a uma crescente publicidade aos suplementos alimentares e à sua facilidade de aquisição, dado a não serem produtos de venda exclusiva em farmácia.

Esta monografia surge então no sentido de avaliar o potencial papel da suplementação com vitamina D, vitamina C, zinco e selénio na prevenção e tratamento da infeção por SARS-CoV-2, assim como o papel do farmacêutico, como agente de saúde pública no auxílio do controlo da pandemia por COVID-19.

2. Enquadramento

2.1. Suplementos alimentares

De acordo com o Decreto-Lei n.º 118/2015, que transpõe a Diretiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho de 2002, «Suplementos alimentares» são definidos como “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”⁴. Os suplementos alimentares, ainda que se apresentem em formas doseadas, são considerados géneros alimentícios e não medicamentos. Nesse sentido, não podem alegar quaisquer propriedades profiláticas, de tratamento ou de cura de doenças assim como não podem exercer ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas no organismo humano⁵.

Em consequência das práticas comerciais verificadas nestes produtos, que frequentemente recorriam ainda assim, a estas alegações, e no sentido de proteger a saúde pública e o consumidor, a legislação relativa aos suplementos alimentares tem vindo a ser alvo

de diversas alterações ao longo dos anos. Surge assim o Decreto-Lei n.º 118/2015 que define concretamente a composição dos suplementos alimentares, a sua notificação no momento da introdução no mercado, as especificações relativas à rotulagem assim como as obrigações dos operadores económicos. Foi também essencial garantir uma fiscalização eficiente destas práticas e, nesse sentido, o Decreto-Lei n.º 118/2015 atribui à Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) o título de Autoridade Competente e a responsabilidade pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar; e à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), a fiscalização do cumprimento das normas implementadas. No momento da notificação de um suplemento alimentar, não é obrigatória a apresentação de estudos de qualidade e segurança, no entanto, o diretor-geral de Alimentação e Veterinária pode, sempre que necessário, solicitá-los ao notificador. Em relação à rotulagem, destaca-se a obrigatoriedade de incluir a referência «Suplemento Alimentar» bem destacada, assim como a quantidade de nutrientes presentes no produto, a sua toma diária recomendada e a indicação que os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado ⁴. No Regulamento (CE) n.º 1170/2009 está presente uma lista de vitaminas e minerais que podem ser incorporadas no fabrico de suplementos alimentares ⁶.

As alegações nutricionais e de saúde, na publicidade e divulgação dos Suplementos Alimentares, estão sujeitas ao Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006, que define concretamente as alegações nutricionais que podem ser utilizadas nos géneros alimentícios e em que circunstâncias. Este regulamento define como «alegação» “qualquer mensagem ou representação, não obrigatória nos termos da legislação comunitária ou nacional, incluindo qualquer representação pictórica, gráfica ou simbólica, seja qual for a forma que assuma, que declare, sugira ou implique que um alimento possui características particulares”. Estabelece também que qualquer alegação não pode ser falsa, ambígua, ou enganosa, não deve suscitar dúvidas acerca da segurança de qualquer alimento nem apelar ao consumo excessivo de qualquer alimento. Não pode igualmente suscitar a ideia que um regime nutricional normal não garante as necessidades nutricionais adequadas nem referir alterações orgânicas que ponham em dúvida o consumidor ⁷. No Regulamento (UE) n.º 432/2012 consta uma lista das alegações de saúde permitidas ⁸.

De notar que a suplementação, normalmente, só deve ser tida em conta quando está diagnosticada uma insuficiência ou deficiência em algum nutriente, não sendo proposta suplementação em pessoas saudáveis sem nenhuma irregularidade de aporte de nutrientes. As necessidades nutricionais variam de acordo com a idade, sexo e estado nutricional de cada um e um consumo de vitaminas excessivo e acima do recomendado pode ser tóxico ⁹.

Desde 2005 que a EFSA tem vindo a determinar os VRN (Valor de Referência do Nutriente), ou seja a quantidade diária ótima a ser ingerida de modo a manter as funções do organismo; assim como os UL (Níveis de ingestão superiores toleráveis), ou seja, o nível máximo de ingestão diária do nutriente ⁹. Estes valores, assim como outros dados, servem de base para o estabelecimento das quantidades de vitaminas e minerais que podem estar presentes nos suplementos alimentares. O Decreto-Lei n.º136/2003 estabelece requisitos acerca destas quantidades ¹⁰.

2.2. Sistema imunitário

Existem algumas vitaminas e minerais, tais como a vitamina D, a vitamina C, o zinco e o selénio, que possuem alegações de saúde aprovadas para o sistema imunitário. De notar que, para estas alegações poderem ser utilizadas, o suplemento alimentar deve ser considerado uma fonte desse nutriente e conter pelo menos 15% do seu VRN ⁸.

No sentido de enquadrar o mecanismo de ação destes nutrientes na modulação do sistema imunitário, e conseqüentemente na proteção contra infeções, é necessário compreender o funcionamento deste processo.

Na tentativa de se alojar num novo hospedeiro, o agente infeccioso vai inicialmente deparar-se com a primeira defesa do organismo: as barreiras físicas, tais como a pele e as mucosas digestivas e respiratórias. Estas barreiras são seletivas, sendo permeáveis a substâncias essenciais ao organismo, e impedindo a passagem de agentes patogénicos. São essencialmente constituídas por células epiteliais que se mantêm unidas por junções intercelulares. São estas: junções ou zonas de oclusão (responsáveis pela difusão seletiva, regulam a passagem de moléculas tendo em consideração o tamanho e carga iónica e são constituídas principalmente por claudinas); junções comunicantes (realizam o intercâmbio de moléculas com massa molecular até cerca de 1500 Da); junções de adesão ou de ancoragem (constituídas por desmossomas, hemidesmossomas e zonas de adesão com função de ancoragem que conectam os filamentos de actina entre células adjacentes). Estas proteínas formam um complexo que interage dinamicamente ¹¹. Para além destas barreiras físicas, o sistema imunitário pode bloquear a entrada de patógenos através de processos fisiológicos como a libertação de nucleases, proteases e devido pH no local, que não é propício ao desenvolvimento de microrganismos ¹².

Quando esta barreira se encontra fragilizada, pode perder a sua capacidade de seletividade e o agente infeccioso pode conseguir ultrapassá-la; aí são ativadas as linhas de defesa seguintes do sistema imunitário, que se dividem dois tipos: imunidade inata e adquirida.

A imunidade inata está presente desde o nascimento, é a primeira e mais rápida a ser ativada e é sempre igual independentemente do número de vezes que o organismo é infetado pelo agente infeccioso, ou seja, não possui memória e não é específica. Utiliza leucócitos (monócitos que se desenvolvem em macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e células NK), proteínas do complemento, mastócitos e citocinas ¹².

Os leucócitos mais abundantes no sangue são os neutrófilos. Estes têm um papel importante numa fase precoce do processo inflamatório pois são das primeiras células a serem chamadas para o local afetado, atraídos por quimiocinas. Os neutrófilos atuam principalmente por fagocitose ou por libertação de substâncias antimicrobianas. Em relação aos eosinófilos, estes são principalmente úteis na resposta imunitária do organismo contra parasitas e encontram-se em grandes concentrações durante reações alérgicas. Os monócitos diferenciam-se em macrófagos quando passam da corrente sanguínea para os tecidos e atuam também por fagocitose, detetando e destruindo o microrganismo estranho, para além disso libertam citocinas, nomeadamente IL-1, IL-6 e TNF- α . Apenas uma pequena parte dos leucócitos (inferior a 1%) é constituída por basófilos. Os basófilos ativados atuam principalmente através da produção de citocinas nomeadamente IL-4 e IL-13; para além disso produzem histamina e heparina. Já os mastócitos possuem um papel crucial no processo inflamatório ao libertar vários mediadores inflamatórios, leucotrienos, prostaglandinas, heparina e histamina. No que toca ao sistema do complemento, que tem também um papel na imunidade adquirida, este é constituído por proteínas que produzem uma cascata de reações que resultam numa resposta inflamatória contra o agente invasor. Por fim, as células NK conseguem detetar e destruir células do hospedeiro que contenham proteínas anormais, por exemplo células tumorais ou células infetadas por vírus ou bactérias. Assim, não destroem o agente patogénico diretamente, mas sim as células autólogas infetadas. Para isso, utilizam proteínas citotóxicas, enzimas proteolíticas e citocinas pro-inflamatórias (IL-1, IL-2 e principalmente IFN- γ) que vão induzir apoptose nas células alvo ¹².

No que toca à imunidade adquirida, esta divide-se em resposta humoral e resposta celular. A resposta humoral utiliza os anticorpos produzidos por linfócitos B e a resposta celular utiliza células T *helper* ou TCD4+ e células T citotóxicas ou TCD8+. Os linfócitos B e T possuem recetores de superfície que lhes permitem reconhecer antígenos específicos que invadem o organismo. A imunidade adquirida tem memória, ou seja, é melhorada cada vez que o organismo é infetado por um determinado patógeno ¹².

Os linfócitos T citotóxicos destroem as células infetadas com vírus. Já as células T *helper*

são o resultado da ativação de células T *naive* e controlam a ativação e proliferação das células do sistema imunitário. Estas diferenciam-se, entre outras, em células efectoras Th1 e Th2, que produzem diferentes citocinas.

As citocinas fazem parte tanto da resposta imunitária inata como adquirida; são proteínas produzidas maioritariamente por células T *helper* e macrófagos, e a sua libertação resulta numa alteração de comportamento de células vizinhas, sendo essenciais na condução da resposta inflamatória ao local da infeção. Subdividem-se em: interleucinas, interferões, fatores de necrose tumoral e quimiocinas ¹².

As interleucinas (IL) medeiam a sinalização entre os linfócitos e os outros leucócitos e estão fortemente envolvidas no processo inflamatório ¹². Os interferões interagem com recetores específicos e são cruciais para a resposta contra infeções virais. Subdividem-se em duas famílias. Dos interferões tipo I fazem parte: Interferão α (produzido por linfócitos B, monócitos e macrófagos); Interferão β (produzido por fibroblastos e células T); Interferão τ/ϵ ; Interferão λ e Interferão κ . Dos interferões tipo II faz parte o Interferão γ (produzido por linfócitos T e células NK, após a sua estimulação) ¹³. Os Fatores de Necrose Tumoral (TNF) são libertados por macrófagos e linfócitos e atuam como mediadores da inflamação aguda, possuem efeitos citotóxicos causando apoptose e lise celular nas células tumorais ¹⁴. Por fim, as quimiocinas estão envolvidas na migração de células, principalmente dos leucócitos, para os locais da infeção ¹⁵.

As citocinas podem ter ação pró-inflamatória como as IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 e TNF- α ou anti-inflamatória como as IL-4, IL-10 e IL-13 ¹⁶. As células Th1 tendem a produzir uma resposta pró-inflamatória e libertam IL-2, INF- γ e TNF- α assim como ativam células T citotóxicas e macrófagos. As células Th2 têm predominantemente ação anti-inflamatória e produzem IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 ¹⁷.

As primeiras defesas a serem ativadas fazem parte da resposta inata e são os interferões tipo I, os macrófagos e as células NK. Mais tarde seguem as respostas imunitárias específicas como os linfócitos T *helper*, linfócitos T citotóxicos e linfócitos B. A infeção viral de uma célula do hospedeiro induz a produção de interferões tipo I e a sua ligação a recetores de células vizinhas induz a síntese de proteínas antivirais ¹².

A severidade de uma infeção, incluindo da COVID-19, vai depender em larga escala do sistema imunitário do hospedeiro; quando este se encontra fragilizado, há uma maior probabilidade de progressão para doença grave.

2.3. Sistema imunitário e nutrientes

Um estado nutricional ótimo é fundamental para a manutenção do sistema imunitário, no entanto, o que muitas vezes se verifica, é que o aporte nutricional da população é insuficiente, principalmente nos países em vias de desenvolvimento, deixando estas populações, nomeadamente as crianças, mais suscetíveis a infeções ¹⁸. Atualmente, a maior parte da população apresenta uma ingestão de nutrientes inadequada. A *European Nutrition and Health Report* afirma que apenas 25 a 50% da população apresenta uma ingestão de nutrientes considerada suficiente ¹⁹. A deficiência de um ou mais nutrientes tem sido relacionada com uma maior suscetibilidade do organismo a infeções, assim como a piores prognósticos ¹¹.

A deficiência nutricional pode influenciar a qualidade das barreiras físicas e a integridade e função das proteínas do complexo juncional. Por exemplo, o zinco é fundamental para a manutenção e crescimento do tecido epitelial e para a manutenção da integridade da pele e da mucosa intestinal ¹⁹. As vitaminas C e D aumentam a expressão de proteínas das junções de oclusão, contribuindo também para a manutenção destas barreiras ¹¹.

No que toca a outros aspetos do sistema imunitário, por exemplo, a vitamina C e o zinco regulam a função das células NK, mantendo em níveis normais ou até melhorando a sua ação citotóxica contra células anormais ¹⁹. As infeções virais estão também relacionadas com uma inibição das enzimas antioxidantes e estimulação de enzimas geradoras de Espécies Reativas de Oxigénio (ROS), o que leva a uma acumulação destes compostos e a geração de *stress* oxidativo. O estado de *stress* oxidativo é considerado uma chave da resposta inflamatória à infeção por SARS-CoV-2, e daí a importância dos nutrientes com papel antioxidante ²⁰. Pacientes diagnosticados com COVID-19 têm demonstrado deficiências em vários nutrientes, principalmente em vitamina D e selénio ²¹.

Um estudo conduzido num Centro de Reabilitação em Itália revelou que, dos seus pacientes infetados com COVID-19, 45% apresentavam risco de malnutrição ²². É consensual entre os autores que todos os pacientes admitidos em Unidades de Cuidados de Saúde com infeção por COVID-19 devem ter o seu estado nutricional avaliado e, a partir daí, deve ser adotado um plano de suplementação nutricional tendo em conta as necessidades individuais de cada um. Para isso estão disponíveis *guidelines* da ESPEN ²³ e da ASPEN ²⁴, com as devidas especificações para a COVID-19.

A determinação da concentração de micronutrientes em pacientes admitidos em UCI, pode fornecer informações importantes no que toca à progressão da doença. A deteção de deficiências graves, pode ser indicativo de um *outcome* negativo, podendo ser aí ponderada a

suplementação dos nutrientes em falta. A suplementação com micronutrientes pode ser considerada relevante como terapêutica adjuvante, principalmente em pacientes em estados mais graves ¹⁸.

A Orientação da DGS, atualizada em fevereiro de 2021, para Terapêutica Nutricional no doente com COVID-19 refere que, para os doentes hospitalizados, a “terapêutica nutricional deve fazer parte integrante da sua abordagem clínica”. Assim, deve ser avaliado o risco nutricional a todos os doentes com tempo de internamento superior a 24h; sendo que todos os doentes internados há mais de 48h devem ser considerados como de elevado risco. A DGS recomenda as *guidelines* da ESPEN como orientação para a terapêutica nutricional do doente com COVID-19. Na mesma orientação, é referido que “Deve também ser considerado que a abordagem nutricional no que diz respeito à prevenção de infeções virais, deve contemplar a adequação ou a suplementação de certas vitaminas, designadamente vitamina A, do complexo B, C, D e E e micronutrientes tais como o zinco e selénio” ²⁵.

Tendo em conta a situação pandémica em que nos encontramos, um aporte nutricional adequado é agora mais importante do que nunca, quer seja no sentido da prevenção de uma possível infeção como da proteção contra a progressão da doença para um estado mais grave. Vários estudos clínicos já têm confirmado que a insuficiência de nutrientes altera o sistema imunitário e pode ser um fator de risco para infeções, incluindo COVID-19 ²⁶.

A maior parte dos dados obtidos são provenientes de estudos observacionais; à data da publicação, é evidente que ainda são necessários mais estudos multicêntricos no sentido de perceber realmente a posição da suplementação no controlo da doença e os seus potenciais benefícios, assim como as dosagens e posologias a adotar. De momento, há bastantes estudos a decorrer no sentido de avaliar o uso de micronutrientes para a prevenção ou tratamento da infeção por COVID-19 ²⁷.

2.4. Fisiopatologia da COVID-19

Surgiu em dezembro de 2019 num mercado em Wuhan, China. A 11 de março de 2020, a COVID-19 foi declarada uma pandemia pela OMS, termo este que se utiliza quando uma doença se espalha por vários continentes, com transmissão sustentada de pessoa para pessoa ²⁸. Até ao dia 6 de julho de 2021 vitimou mais de 4 milhões de pessoas, sendo um dos maiores desafios para a saúde pública dos últimos anos ²⁹. A transmissão interpessoal da infeção ocorre principalmente por via de gotículas com partículas virais que são expelidas através da tosse, espirros e secreções nasais ³⁰. A principal arma contra o vírus tem sido a prevenção, quer por

diminuição da exposição (utilização de máscaras, distanciamento social, etiqueta respiratória, higienização das mãos), quer através da vacinação.

A doença, na sua forma grave, caracteriza-se por um quadro de infeção respiratória aguda, com perda de função pulmonar, perturbações da coagulação e eventual morte. Em geral, os pacientes apresentam linfopenia (baixa contagem de linfócitos totais), trombocitopenia (baixa contagem de plaquetas) ou neutrofilia e um nível aumentado de proteína C reativa (PCR) ³¹. Grande parte dos doentes apresentam a forma leve ou moderada da doença, que pode ser assintomática ou apresentar sintomas como febre, tosse, dispneia, anosmia, ageusia ou disgeusia, fadiga, cefaleias, vómitos, diarreia, dores de garganta e mialgias ³². A gravidade da doença depende de vários fatores, agravando-se principalmente em idosos com outras comorbilidades associadas. Cerca de 5% dos doentes desenvolvem pneumonia grave com choque séptico e falência múltipla de órgãos ³³.

No sentido de encontrar as melhores estratégias de tratamento e prevenção, é essencial conhecer a fisiopatologia da doença.

A COVID-19 (*coronavirus disease 19*) é uma infeção viral causada pelo SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). O SARS-CoV-2 insere-se no grupo dos β -Coronavírus, sendo um vírus de RNA de cadeia simples de sentido positivo, não segmentado e envelopado. (+ssRNA) ³⁰.

Relativamente à sua estrutura, foram identificadas 29 proteínas virais, entre as quais se destacam a glicoproteína “*spike*” ou glicoproteína S, que forma as pontas em forma de coroa à superfície do vírus, das quais deriva o seu nome; e a proteína N da nucleocápside. Durante a infeção, a glicoproteína S é clivada pela catepsina L e pela protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) em 2 subunidades: a subunidade S1 e S2 ³⁴.

A glicoproteína S possui um domínio de ligação ao recetor (RBD) que medeia a entrada do vírus nas células, ou seja, faz o contacto direto com o recetor da célula do hospedeiro. O vírus utiliza a glicoproteína S para se ligar ao recetor da enzima conversora de Angiotensina II (ECA2). Os pneumócitos tipo 2 (células epiteliais pulmonares) apresentam uma sobre expressão de ECA2, sendo estas então as células preferenciais para a ligação do vírus ³⁵. O vírus pode ser transmitido quando entra em contacto com tecidos que expressam ECA2, tais como o trato respiratório, mucosa intestinal ou a conjuntiva ³⁶. O recetor ECA2 é uma proteína transmembranar responsável pela conversão da Angiotensina II em Angiotensina I-7. A Angiotensina I-7 promove vasodilatação e redução da pressão arterial, para além de ter

efeitos anti-inflamatórios, anti fibróticos e anti trombóticos, enquanto a Angiotensina II faz vasoconstrição, diminui o volume vascular, aumenta a pressão arterial e induz vias inflamatórias e pró-trombóticas ³⁷.

Quando o vírus se liga ao recetor ECA2, este é arrastado da membrana para o interior da célula, saindo assim do seu “local de trabalho” e deixando de poder efetuar a sua ação. Deste modo, durante a infeção aguda, a expressão de ECA2 vai estar diminuída; isto vai provocar uma acumulação de Angiotensina II (pois não vai ser convertida em angiotensina I-7), o que vai resultar num desequilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com indução de vasoconstrição e da sinalização de processos inflamatórios e fibróticos ³⁵. A infeção vai também ser mais grave nos locais onde há um maior número de recetores ECA2, ou seja, onde havia mais conversão de angiotensina II em I-7, pois, estando estes recetores impedidos de exercer a sua atividade, vai haver uma acumulação de Angiotensina II nestes locais. A Angiotensina II interfere com o processo trombótico, sendo que alterações na coagulação são as principais causas de aumento da gravidade da doença ³⁷.

Durante a entrada do vírus na célula, a glicoproteína S sofre clivagem proteolítica em S1 e S2, sendo que a S1 contem a RBD e permite que o vírus se ligue ao recetor e a S2 permite a fusão das membranas. Esta clivagem é o que permite que haja uma alteração conformacional na glicoproteína S, essencial para a fusão das membranas. A partir daí, a membrana do vírus e da célula fundem-se e o RNA do vírus é libertado no citoplasma da célula hospedeira num endossoma inicial; segue-se uma replicação e tradução onde o RNA subgenómico é traduzido em proteínas que são exocitadas e se espalham pelas células vizinhas, permitindo que a infeção se propague por todo o organismo. O endossoma é o sistema de transporte que leva o vírus para locais específicos do organismo ³⁰.

Resumindo, o SARS-CoV-2 liga-se ao recetor ECA2, as membranas fundem-se, o vírus “sequestra” a célula e integra o seu RNA na maquinaria de replicação da mesma, o que vai permitir a propagação do vírus por todo o organismo por meio de endossomas. Nas células, há recetores que reconhecem estes endossomas, como os interferões. Os interferões interrompem a maquinaria de replicação; avisam as células vizinhas da infeção, dificultando a formação de novos endossomas; e induzem a atividade de células apresentadoras de antígenos, células T e NK, que identificam as células infetadas e as destroem ¹³.

As mutações na região RBD da glicoproteína S do SARS-CoV-2 conferem-lhe uma maior afinidade para o recetor ECA2 do hospedeiro (cerca de 10-20 vezes maior) e assim maior patogenicidade e transmissibilidade do que quando comparado com o SARS-CoV, pois com

igual carga viral, o SARS-CoV-2 consegue sensibilizar um maior número de recetores ³⁰.

Alguns autores dividem a patogénese da COVID-19 em três fases distintas: fase pulmonar, fase pro-inflamatória e pro-trombótica ³⁵.

Na fase pulmonar, há a ligação do vírus ao recetor ECA2 nos pneumócitos e deficiência deste, o que causa a desregulação do SRAA ³⁵.

A fase pro-inflamatória caracteriza-se por uma resposta exagerada do sistema imunitário à infeção com a consequente produção descontrolada de citocinas pro-inflamatórias, causando a chamada “tempestade de citocinas” ³⁸. Esta fase foi detetada na maior parte dos doentes em estado grave e é a principal causa da progressão rápida da doença resultando na falência múltipla de órgãos e consequentemente, morte ³⁹. É caracterizada por uma hiperativação do sistema imunitário associada principalmente a níveis muito elevados de marcadores inflamatórios como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α e PCR ³³. Quando o organismo é invadido por um agente patogénico, desencadeiam-se uma série de reações que formam a resposta inflamatória. Os mediadores do sistema imunitário são recrutados para o local e há a produção de citocinas por macrófagos e leucócitos. Este estado inflamatório é, normalmente, benéfico para o hospedeiro, no entanto, em algumas situações pode haver uma desregulação deste processo. Assim, estas citocinas vão atrair ainda mais células imunitárias principalmente monócitos e linfócitos T e causar a produção exagerada e descontrolada de citocinas. Isto resulta numa excessiva acumulação e infiltração de células inflamatórias nos tecidos, por exemplo no tecido pulmonar, obstrução das vias aéreas e consequentemente lesão pulmonar ⁴⁰. Estudos demonstraram que, para além disso, durante a infeção, as células do sistema imunitário libertam pequenas quantidades de interferões (os IFN tipo I, principalmente, são essenciais para a resposta antiviral no início da infeção) ³⁹. O aumento do nível de citocinas está diretamente relacionado com o aumento da gravidade da doença e com a mortalidade. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel central na coordenação da resposta imunitária inata e adaptativa e está particularmente envolvida na coagulação intravascular; um nível elevado pode levar a uma desregulação da coagulação, e frequentemente, à falência múltipla de órgãos ⁴¹. Níveis aumentados de IL-6 estão associados a prognósticos negativos e a um maior índice de mortalidade; assim, a sua inibição tem sido uma das principais tentativas de controlar este estado inflamatório ⁴². Ao aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias associa-se uma diminuição do número de linfócitos T citotóxicos e T *helper*, linfócitos B e células NK assim como de monócitos, eosinófilos e basófilos ⁴³. Este estado é acompanhado de febre, aumento do ritmo cardíaco e descida da

pressão arterial. O controlo da tempestade de citocinas é um dos principais alvos de tratamento da COVID-19.

Por fim, na fase pro-trombótica, ocorrem fenómenos de agregação plaquetária, tromboembolismos venosos e embolia pulmonar resultando na falência múltipla de órgãos ³⁵. A COVID-19 tem sido associada a eventos tromboembólicos tais como coágulos de grandes vasos, tromboes venosas e arteriais, embolias pulmonares e tromboes microvasculares, provavelmente devido a desregulações na coagulação, ativação de plaquetas, inflamação e disfunções endoteliais. Cerca de 31% dos doentes internados em UCI com COVID-19 sofreu um episódio de tromboembolismo venoso ⁴⁴.

De notar que o vírus, no sentido de manter a sua sobrevivência, tem vindo a sofrer várias mutações, ou seja, alterações ao seu material genético. Assim, têm vindo a surgir novas variantes ou estirpes do vírus, cada vez com maior transmissibilidade e patogenicidade ⁴⁵.

Apesar de já muito ter sido descoberto acerca da doença, o facto de ela ser bastante recente, aliado às suas constantes mutações, faz com que ainda muitas questões permaneçam sem resposta. Deste modo, a investigação prossegue e diariamente surgem novos dados e novas publicações com informação relevante.

3. O papel potencial da Vitamina D e Vitamina C na COVID-19

3.1. Vitamina D

A vitamina D é uma hormona lipossolúvel que se subdivide em dois tipos: vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalfiferol), sendo que as suas estruturas químicas diferem apenas num átomo de carbono. Sendo uma hormona lipossolúvel, a sua absorção vai depender do teor em gordura da dieta, quanto mais lípidos estiverem presentes, melhor a sua absorção. A forma biologicamente ativa da vitamina D é o calcitriol (1,25-dihidroxi-vitamina D) ⁴⁶.

A vitamina D₃ é obtida principalmente através da síntese pelo organismo (pele) aquando da exposição a radiação ultravioleta B (UVB). A sua síntese parte de uma pró-vitamina, a 7-dehidrocolesterol (7-DHC), presente na epiderme, que quando é atingida por radiação UV-B se transforma na pré-vitamina D₃. Esta é transportada para o fígado, onde sofre hidroxilação e se transforma em 25-hidroxi-vitamina D (calcifediol), que de seguida é transportada para os rins, onde se converte na sua forma ativa, o calcitriol, também por hidroxilação ⁴⁶. A produção de calcitriol pelos rins é regulada pela PTH, cálcio e fósforo. A vitamina D₃, embora em menor quantidade, pode ser também obtida através da alimentação e é encontrada principalmente na gema de ovo e nos peixes gordos. No que toca à vitamina D₂, esta é obtida maioritariamente

através da dieta e é encontrada sobretudo nos cogumelos e leveduras⁴⁷. Apenas cerca de 10% do aporte necessário para o organismo de vitamina D é obtido através da alimentação sendo a exposição solar a principal e mais importante via de obtenção desta vitamina⁴⁷.

Em Portugal, existem suplementos quer com vitamina D₂ quer com vitamina D₃ e ambas têm efeitos semelhantes quando absorvidas. No entanto, a vitamina D₂ apresenta um menor tempo de meia vida e conseqüentemente, eliminação mais rápida. Assim, apesar dos aumentos dos níveis séricos de calcifediol serem semelhantes após 3 dias, os doentes tratados com vitamina D₃ apresentam aumentos até ao 14º dia enquanto os tratados com vitamina D₂ chegam à concentração plasmática máxima ao 3º dia⁴⁸.

Para medir e avaliar o nível sérico de vitamina D, o parâmetro utilizado é a 25-hidroxitamina D (calcifediol), pois é a principal forma de circulação e reflete tanto a vitamina D obtida através da síntese pela pele, assim como a obtida através da alimentação⁴⁸. Para além disso apresenta um tempo de meia vida superior, de 13-15 dias⁹. Há alguma controvérsia em relação aos valores normais de vitamina D presentes no sangue, sendo que um valor exato não está ainda definido. A maior parte dos estudos aponta para valores normais entre 30 a 100 nmol/mL⁴⁸.

A DGS, na Norma n.º 004/2019, define como insuficiência de vitamina D, valores de 25-hidroxitamina D entre 30 e 50 nmol/L ou 12 e 20 ng/mL em idade pediátrica; e de 50-75 nmol/L ou 20-30 ng/mL no adulto. Já a deficiência de vitamina D é definida para valores inferiores a 30 nmol/L ou a 12 ng/mL em idade pediátrica e inferiores a 50 nmol/L ou 20 ng/mL no adulto⁴⁹. Segundo a DGS, o nível sérico de vitamina D não deve ser determinado como forma de rastreio, mas sim em apenas algumas situações específicas enumeradas na mesma Norma, como por exemplo, no caso de pessoas com idade superior a 65 anos, institucionalizadas e com exposição solar limitada ou em pessoas com historial de deficiência de vitamina D⁴⁹.

Já no que toca à ingestão de vitamina D, esta pode ser medida sob a forma de colecalciferol, em Unidades Internacionais (UI) ou em microgramas, sendo que um micrograma corresponde a 40 UI⁵⁰.

Segundo a EFSA, os valores de ingestão recomendada de vitamina D são de 10 µg (400UI) por dia para bebés até 11 meses e de 15 µg (600UI) por dia para crianças a partir dos 12 meses e adultos⁹. Segundo o NIH (*National Institute of Health*), para adultos com mais de 70 anos, este valor sobe para 20 µg (800UI) por dia⁵¹. A EFSA define como UL de vitamina D 25

µg/dia para bebés até 6 meses; 35 µg/dia para bebés entre 6 meses e 1 ano; 50 µg/dia para crianças entre 1 e 10 anos; e 100 µg/dia para idades superiores a 11 anos⁹. De acordo com o Regulamento (UE) n.º 1169/2011, o VRN para a vitamina D é de 5 µg para adultos e de 7 µg para lactentes e crianças⁵².

A insuficiência de vitamina D apresenta-se hoje como um problema global, estando presente em cerca de 40% da população europeia⁵³. As mudanças de estilo de vida que se têm vindo a observar nas últimas décadas, tais como o aumento do sedentarismo e diminuição do tempo ao ar livre; uma maior preocupação com a exposição solar e o uso de filtros solares que diminuem a absorção de radiação UV e consequentemente a produção de vitamina D; e a alteração da dieta (menor consumo de peixes gordos, óleo de fígado de bacalhau e carnes vermelhas) têm sido as principais causas deste défice⁴⁹. Em dezembro de 2020, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomendou que todos os adultos no Reino Unido deveriam tomar um suplemento diário de 400 UI de vitamina D durante os meses de Inverno, especialmente durante a pandemia, devido a um maior período tempo passado dentro de casa e consequentemente menor exposição solar⁵⁰. A DGS recomenda que pessoas com níveis deficientes de vitamina D devem começar a suplementação alguns meses antes do Inverno, para chegar a esta estação com níveis normais⁴⁹.

Com o atual estado pandémico e as consequentes restrições à circulação, a exposição solar decresceu exponencialmente, e consequentemente a insuficiência de vitamina D agravou-se. Esta situação tem mais gravidade ainda, na população mais idosa. As concentrações de vitamina D são normalmente mais baixas nesta faixa etária pois tendencialmente o tempo ao sol é mais reduzido, mas também porque os níveis de 7-desidrocolesterol na pele estão diminuídos, havendo assim uma menor síntese de vitamina D⁵⁴. Com a idade os níveis de PTH aumentam, estando assim também comprometida a regulação dos níveis de vitamina D⁵⁵. Níveis deficientes de vitamina D, principalmente nas populações mais idosas, encontram-se frequentemente associados a mais internamentos, a piores prognósticos, assim como a maiores índices de mortalidade resultantes de infeções respiratórias^{56;57}. Segundo o *National Health and Nutrition Survey* (NHANES), valores deficientes de vitamina D estão também associados a uma maior ocorrência de infeções respiratórias agudas graves⁵⁸. Já a *Endocrine Society*, associa valores de vitamina D abaixo de 20 ng/mL a uma maior suscetibilidade a vírus e a bactérias⁵⁹.

Em relação a regimes posológicos, no sentido do tratamento da deficiência de vitamina D, a administração diária durante longos períodos de tempo, tem demonstrado ser a forma

mais eficaz de administração. No entanto, alguns autores propõem um esquema de 50 000 UI de vitamina D administrada semanalmente ou a cada duas semanas, no sentido de potenciar a adesão à terapêutica ⁴⁸. Em relação aos produtos multivitamínicos presentes no mercado em Portugal, estes aportam normalmente cerca de 400 UI de vitamina D por dia ⁴⁹.

A vitamina D tem um papel crucial na homeostasia do cálcio e fósforo, promovendo a absorção de cálcio no intestino e a sua reabsorção nos rins, assim como promove a estimulação da remodelação óssea, aumentando o número de osteoclastos. No entanto, a manutenção de uma integridade óssea normal não é a sua única função. Tem demonstrado também importância ao nível do sistema imunitário ao estimular o crescimento e a maturação de várias células, incluindo células imunológicas ⁶⁰.

A ação da vitamina D é estabelecida através da ligação a um recetor (VDR- *vitamin D receptor*) sendo que a forma ativa da vitamina D (calcitriol) é a que tem maior afinidade para este recetor ⁶¹. O recetor VDR encontra-se amplamente distribuído no organismo, incluindo nas células do sistema imunitário assim como no epitélio das vias aéreas, permitindo assim uma proteção especialmente contra infeções respiratórias ⁶².

No Regulamento (UE) n.º 432/2012 constam algumas alegações de saúde aprovadas para géneros alimentícios que constituam fontes de Vitamina D, tais como: “A Vitamina D contribui para a normal absorção/utilização do cálcio e do fósforo”, “contribui para níveis normais de cálcio no sangue”, “para a manutenção de ossos normais”, “para a manutenção do normal funcionamento muscular”, “para o normal funcionamento do sistema imunitário” e “para o processo de divisão celular” ⁸.

Foi demonstrado que a vitamina D tem um papel na modulação do sistema imunitário em três fases distintas: melhorando as barreiras físicas, a imunidade inata e a imunidade adquirida ⁶³.

A vitamina D consegue fortalecer as barreiras físicas do organismo, ao regular a produção de proteínas envolvidas nas junções de oclusão (como claudinas), junções de adesão e junções comunicantes, prevenindo assim a entrada de microrganismos, tais como vírus, no organismo do hospedeiro ⁶⁴. Estas proteínas fortalecem a barreira ao manter as células juntas e ao fortalecer a comunicação entre células ⁶³.

Em relação à imunidade inata, foi demonstrado que a forma ativa da vitamina D é capaz de induzir a produção de péptidos antimicrobianos como a catelicidina e beta-defensinas, substâncias produzidas por monócitos, células NK e neutrófilos ⁶⁵. A catelicidina e as beta-

defensinas estão relacionadas com a resistência das camadas epiteliais à colonização microbiana e são ativas contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, fungos e vírus envelopados; conseguem destabilizar as membranas celulares, como o envelope viral, impedindo estes vírus de infectar outras células. Estes péptidos antimicrobianos têm atividade antiviral direta; conseguem reduzir a sobrevivência e replicação de uma larga gama de microrganismos, conseguem bloquear a atividade de endotoxinas ⁶⁶ assim como atrair células dendríticas e mastócitos ¹⁹.

Já o papel que a vitamina D apresenta na imunidade adquirida, e tendo em conta a infeção por COVID-19, é principalmente devido à potencial atenuação da “tempestade de citocinas” causada pela inflamação exagerada produzida pelo sistema imunitário em resposta à infeção. A vitamina D parece inibir a sobre expressão de citocinas pro-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β ⁶⁷, minimizando a lesão tecidual induzida pelo aumento exponencial destas citocinas ²¹. Dados de mais de 5000 doentes com COVID-19 sugerem uma relação entre níveis deficientes de vitamina D e níveis superiores de PCR, ou seja, uma maior gravidade da tempestade de citocinas ¹¹. Em concordância, estudos clínicos e epidemiológicos confirmam uma relação inversa entre os níveis de vitamina D₃ e marcadores inflamatórios como TNF- α e IL-6 ³³.

Para além disso, a vitamina D está associada à maturação e diferenciação de monócitos e macrófagos, à produção de linfócitos T e à diferenciação de linfócitos B ¹¹. Modula a resposta das células T *helper*, reduzindo a expressão de células T *helper* tipo 1 (que produzem citocinas pro-inflamatórias) e aumentando a expressão de células T *helper* tipo 2 (que possuem propriedades anti-inflamatórias) ^{68;69}.

Estudos recentes sugerem que a vitamina D também pode ter uma ação importante no que toca à modulação da expressão de ECA2, que se encontra subregulada durante a infeção devido à interação do vírus com este recetor. Estudos demonstram que concentrações superiores de ECA2 podem ajudar na redução da lesão pulmonar ⁷⁰. É sugerido que a vitamina D possa regular positivamente a expressão de ECA2, e assim contrariar os efeitos no SRAA causados pela redução da sua atividade ⁷¹.

A vitamina D bloqueia a ativação da via de sinalização NF-kB ao supra-regular uma proteína inibitória do NF-kB (a IKB- α). Esta proteína mantém o NF-kB sequestrado no citoplasma e impede a sua translocação para o núcleo, onde efetua a sua ação ⁷². O NF-kB é um complexo de transcrição que apresenta um papel crucial no processo inflamatório, modulando a expressão de citocinas pro e anti-inflamatórias ⁷³. Esta via de sinalização é

essencial na defesa do organismo contra infecções, no entanto, tendo em conta a tempestade de citocinas provocada pela COVID-19, a sua ativação, ao aumentar a expressão de citocinas, pode agravar o estado da doença.

Vários estudos têm apontado para uma prevalência da deficiência de vitamina D em pessoas que sofreram infecção por SARS-CoV-2. Num estudo com 50 pacientes com COVID-19, 24% apresentavam valores menores que 10 ng/dL e 76% menor que 20 ng/dL. Quando comparado com o grupo de controlo, o nível médio de vitamina D₃ no grupo dos infetados foi significativamente menor, sendo de 25,03 ng/dL no controlo e 15,73 ng/dL nos infetados ⁷⁴. Um estudo coorte realizado em Israel com 7807 pessoas, apresentou as mesmas conclusões, valores mais baixos de vitamina D nas pessoas com teste positivo à COVID-19 ⁷⁵. Numa meta-análise com 7 estudos, a média de concentração de vitamina D em 1368 doentes com COVID-19, foi de 22,9 nmol/L (a deficiência de Vitamina D é considerada para valores inferiores a 50 nmol/L). Para além disso, pessoas com deficiência de vitamina D parecem ter maior risco de contrair a forma grave da doença, de apresentar piores prognósticos, e até maior risco de mortalidade ⁷⁶. Uma meta-análise de 43 estudos observacionais associou níveis mais baixos de vitamina D a um maior risco de infecção por COVID-19 assim como a uma maior gravidade da doença e maior risco de mortalidade. Acrescentou também que a suplementação pode ser considerada como uma medida preventiva ⁷⁷.

No que toca à suplementação com vitamina D, vários ensaios clínicos têm sido realizados no sentido de perceber os seus potenciais benéficos.

Como ponto de partida, pode-se ter em conta a experiência com outras infecções virais e respiratórias, em que os seus resultados podem possivelmente ser extrapolados para a COVID-19. Uma meta-análise com dados de 25 ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo, com 10933 participantes, revelou que a suplementação com vitamina D pode reduzir significativamente o risco de infecções respiratórias agudas ⁷⁸. Um estudo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, realizado com 344 crianças revelou que a suplementação, durante o Inverno, com 1200 UI de vitamina D por dia pode reduzir a incidência da infecção por Influenza A ⁷⁹. Estudos em humanos mostraram que concentrações superiores de vitamina D estão associadas a melhorias na função pulmonar ⁸⁰; ⁸¹. O mesmo se verifica com o risco de sepsis ⁸² e de SARS ⁸³, que diminui com valores superiores de vitamina D. Apoiando estes estudos, uma meta-análise editada recentemente, que conta com 43 ensaios randomizados e controlados com placebo e 48488 participantes, demonstrou que a suplementação com vitamina D é segura e parece ter um papel protetor

contra infecções respiratórias agudas, sendo os resultados maximizados para os participantes que receberam suplementação diária ou semanal ⁸⁴.

No que toca à infecção por COVID-19, um ensaio clínico recente realizado em Espanha com 76 participantes demonstrou que a administração de uma dose única de 0,532 mg de calcifediol seguida de 0,255 mg nos dias 3 e 7 e depois semanalmente, conseguiu reduzir significativamente a necessidade de internamento em UCI e a severidade da doença ⁸⁵.

Por outro lado, um estudo recente realizado na Nova Zelândia com 5110 participantes não demonstrou qualquer efeito da vitamina D na incidência de infecções respiratórias, demonstrou, porém, uma melhoria na função pulmonar principalmente em fumadores. ⁸⁶ Em relação à infecção por COVID-19, um estudo randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, realizado no Brasil, com 240 pacientes hospitalizados, que receberam uma dose única, por via oral, de 200 000 UI de vitamina D₃, não demonstrou diferenças significativas no tempo de internamento ⁸⁷.

No entanto, alguns estudos apresentam dados contraditórios e limitações assim como alguns autores apontam para a necessidade de mais pesquisa no sentido de estabelecer uma relação causal comprovada. Em dezembro de 2020, a NICE afirmou que não é possível estabelecer causalidade entre a deficiência de vitamina D e *outcomes* negativos de COVID-19, porque muitos dos fatores de risco para *outcomes* negativos de COVID-19 são os mesmos que os fatores de risco para deficiência de vitamina D. Para além disso, a vitamina D é um reagente de fase aguda e assim, a sua concentração decresce no momento de uma infeção; assim, medindo os níveis de vitamina D depois da infeção, é difícil distinguir se a deficiência de vitamina D é uma consequência desta infeção ou um fator de risco ⁵⁰.

Apesar do efeito imunomodulador da vitamina D estar estabelecido e de lhe ser reconhecido um papel promissor, nomeadamente na prevenção de quadros mais graves da infeção por SARS-CoV-2, são necessários mais estudos neste sentido, preferencialmente multicêntricos, randomizados e controlados com placebo.

No entanto, alguns autores sugerem que, mesmo sendo necessária maior quantidade de evidências e de maior qualidade em relação à suplementação com vitamina D, não quer dizer que esta não possa ser recomendada, pois os seus potenciais benefícios superam os riscos, que são bastante reduzidos ⁸⁸. A deficiência de vitamina D pode ser associada a uma maior gravidade da doença, e a sua suplementação em populações de risco pode ter efeitos benéficos na prevenção de *outcomes* negativos ⁷⁶.

A *Royal Society* sugere que a suplementação de vitamina D possa ser recomendada para a prevenção e tratamento de COVID-19 com base em evidências indiretas, assim como o distanciamento social e o uso de máscaras ⁸⁹. A *Spanish Society of Geriatrics and Gerontology* sugere também o seu uso nas práticas clínicas, apesar da falta de evidência ⁹⁰.

Já a Ordem dos Farmacêuticos, numa publicação de 25 de junho de 2021 refere que ainda não é possível estabelecer uma relação causal entre a deficiência de vitamina D e a suscetibilidade à COVID-19 e as evidências para apoiar, ou não, a suplementação são inconclusivas ⁹¹.

Também as *guidelines* da NIH para o tratamento da COVID-19, atualizadas em abril de 2021, relativas à vitamina D, referem que os dados obtidos até ao momento são insuficientes para recomendar, ou não, o tratamento ou prevenção da COVID-19 com vitamina D ⁹².

3.2. Vitamina C

A vitamina C ou ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel ⁹³. Não é sintetizada pelo homem, sendo então a alimentação a única fonte desta vitamina ⁹⁴. É principalmente encontrada na fruta, nomeadamente nos citrinos como laranjas, toranjas e limões, e nos hortícolas de folha verde como a salsa, pimento e brócolos. De notar que a vitamina C é instável, podendo ser facilmente destruída durante a preparação dos alimentos; pode ser perdida durante a cozedura ou até durante longos períodos de exposição a oxigénio ⁹⁵.

A EFSA recomenda como ingestão diária de referência de vitamina C 90 mg/dia para homem e 80 mg/dia para mulher. Em relação a crianças, os valores vão desde 15 mg/dia para crianças entre 1 e 3 anos a 75 mg/dia para idades entre os 15 e 17 anos. Segunda a EFSA, ainda não há dados suficientes para a estabelecer um UL para a vitamina C ⁹. De acordo com o Regulamento (UE) n.º 1169/2011, o VRN para a vitamina C é de 80 mg para adultos e de 45 mg para lactentes e crianças pequenas ⁵².

A vitamina C é conhecida principalmente pela sua função como antioxidante (dador de eletrões), ao proteger as biomoléculas dos agentes oxidantes, que são gerados quer pelo normal metabolismo do organismo, quer por poluentes ou toxinas ¹¹. Assim, elimina radicais livres à medida que é oxidada em ácido desidro-ascórbico, prevenindo os danos causados pelo stress oxidativo no epitélio pulmonar e mantendo a homeostasia *redox*. Esta função é particularmente importante pois o stress oxidativo parecer ter um papel na fisiopatologia de várias infeções virais e talvez também na COVID-19 ⁹⁶.

No Regulamento (UE) n.º 432/2012 constam algumas alegações de saúde aprovadas para

gêneros alimentícios que constituam fontes de Vitamina C, tais como: “A vitamina C contribui para manter o normal funcionamento do sistema imunitário durante e após exercício físico intenso”, “para a normal formação de colagénio para funcionamento normal dos vasos sanguíneos, ossos, cartilagens, gengivas e pele”, “para o normal metabolismo produtor de energia”, “para o normal funcionamento do sistema nervoso”, “para o normal funcionamento do sistema imunitário” e “para a proteção das células contra as oxidações indesejáveis”⁸.

O efeito imunomodulador da vitamina C foi primeiramente sugerido por Linus Pauling em 1970 que se baseou em 4 estudos controlados com placebo que demonstraram que a vitamina C diminuía a severidade da constipação comum⁹⁷. Mais tarde, uma meta-análise com 29 estudos e 11306 participantes concluiu que a suplementação com 200 mg por dia de vitamina C não reduz o risco de contágio da constipação⁹⁸. Porém, demonstrou reduzir a duração dos sintomas em 14% em crianças e 8% em adultos assim como reduziu a sua severidade⁹⁹.

A vitamina C medeia a resposta imunitária tanto inata como adquirida, para além de estar envolvida na manutenção das barreiras físicas.

Tem um papel crucial na síntese de colagénio, um componente importante do tecido conjuntivo constituinte da pele, vasos sanguíneos, tendões, entre outros, ao ser um cofator de enzimas envolvidas na estabilização da estrutura terciária desta proteína¹¹. Devido à sua ação antioxidante, protegendo as membranas das células do *stress* oxidativo, e de síntese de colagénio, é importante para a manutenção da função barreira do sistema imunitário impedindo a entrada de microrganismos¹⁹. Por outro lado, em altas doses, potencia a atividade citostática, a proliferação e a função de células T e NK¹⁰⁰, promovendo a fagocitose de agentes patogénicos que consigam entrar no organismo. Foi também demonstrado que esta vitamina consegue auxiliar na remoção de neutrófilos antigos do local da infeção, limitando o potencial dano aos tecidos infetados¹⁰¹.

Uma das razões da vitamina C poder ser apontada como uma opção na prevenção/tratamento de infeções virais, nomeadamente da COVID-19, é o facto de estes doentes apresentarem muitas vezes, elevados níveis de marcadores inflamatórios³¹. Certos mediadores inflamatórios, que se encontram aumentados em pacientes com COVID-19, tais como a lactato desidrogenase, ferritina e PCR, diminuíram após administração de vitamina C¹⁰². Um ensaio com 3258 participantes revelou uma relação inversa significativa entre a ingestão de vitamina C e a expressão de PCR¹⁰³. Ao diminuir esta excessiva ativação do sistema imunitário e hiperinflamação, a vitamina C pode ajudar a reduzir a mortalidade de pacientes

em estado grave ²¹. A NICE sugere que a vitamina C possa melhorar inflamação e a lesão vascular nos doentes com SARS e sepsis infetados com COVID-19 ⁹³.

A vitamina C aparenta ter um poder inibidor da “tempestade de citocinas” causada pela infecção por COVID-19, ao diminuir a expressão de IL-6 e TNF- α , parecendo este efeito ser dose-dependente ¹⁰⁴. É também conhecida por aumentar a produção de IFN- α , essencial para a resposta antiviral no início da infecção ⁶⁷. Para além disso, contribui para a inibição da ativação da via de sinalização NF-kB que desempenha um papel crucial nos processos inflamatórios ¹⁰⁵.

Durante a infecção pulmonar aguda, formam-se lesões no endotélio pulmonar que deixam este tecido mais permeável à entrada de fluidos, neutrófilos, eritrócitos e proteínas, que se acumulam no espaço alveolar e podem resultar na formação de um edema. A presença de neutrófilos no espaço alveolar pode levar a formação de agregados plaquetares, que devido às suas propriedades trombogénicas, podem levar à ocorrência de processos inflamatórios. Num estudo em que se utilizaram ratos com sepsis e disfunção pulmonar aguda, que receberam uma infusão parenteral de 200 mg/kg de vitamina C, foi observado um aumento da remoção do fluído alveolar, uma melhoria da estrutura e função da barreira epitelial alveolar e uma diminuição da resposta inflamatória ¹⁰⁶. A vitamina C consegue melhorar a função barreira do epitélio pulmonar através da potenciação de canais de proteínas que regulam a *clearance* do fluído alveolar ¹⁰⁷.

A suplementação de vitamina C tem demonstrado conseguir reduzir a gravidade e a duração dos sintomas de infeções respiratórias ⁶².

Em contexto hospitalar, vários estudos têm sido feitos no sentido de avaliar a eficácia e a segurança da administração de altas doses de vitamina C por via intravenosa. A administração intravenosa de vitamina C permite atingir uma maior concentração no plasma do que a administração oral, devido às perdas que se verificam durante a absorção intestinal ¹⁰⁸. A sua administração em pacientes com infeções respiratórias demonstrou bastantes efeitos benéficos tais como a redução da inflamação, redução de lesões a órgãos e redução da virulência dos agentes patogénicos ¹⁰⁹. O tratamento com hidrocortisona, vitamina C e tiamina conseguiu diminuir a mortalidade e o tempo de recuperação em pacientes com síndrome respiratório grave ¹¹⁰. Sugere-se que o tratamento com esta vitamina possa ser vantajoso em doentes com choque séptico ou com falência de órgãos, onde demonstrou reduzir a mortalidade e melhorar *outcomes* devido às suas propriedades antimicrobianas e imunomoduladoras. É considerada uma alternativa segura e acessível, para além de apresentar grande estabilidade e biodisponibilidade ¹¹¹. Relativamente aos efeitos adversos

reportados, foram considerados raros e insignificantes ¹¹². Em pessoas com doença renal, hemocromatose ou deficiência na enzima G6PD, são necessários cuidados adicionais: deve ser efetuada uma boa hidratação, a diluição deve ser adequada e o tempo de perfusão deve ser mais lento ¹¹³. Uma meta-análise com 18 ensaios clínicos demonstrou que administração de vitamina C conseguiu reduzir a duração da ventilação mecânica em cerca de 18% e o tempo de internamento em UCI em 8% sendo que os efeitos foram maximizados para a dose de 200 mg/kg ¹¹⁴.

No entanto, com resultados desconcordantes, um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo, com 167 participantes com sepsis e falência de órgãos, não reportou diferenças significativas entre o grupo que recebeu tratamento com uma infusão intravenosa de vitamina C e o grupo de controlo ¹¹⁵. No que toca à COVID-19, um estudo recente, multicêntrico, com 1223 participantes internados em UCI não demonstrou efeitos significativos da suplementação com vitamina C na sobrevivência dos doentes ⁷⁰. Em concordância com este, um outro ensaio clínico de janeiro de 2021 com 323 participantes não demonstrou diferenças significativas no tempo de hospitalização nos doentes suplementados com vitamina C ¹¹⁶.

Considerando que, segundo os resultados do Inquérito de Alimentação e Atividade Física de 2016, um dos nutrientes com maior nível de inadequação de ingestão é a vitamina C, com quase 40% de diferença entre o ingerido pelos portugueses e o AR (Average Requirement) definido pela EFSA, quer os efeitos na COVID-19 se comprovem ou não, a ingestão de vitamina C deve ser promovida ².

As *guidelines* da NIH para o tratamento da COVID-19, atualizadas em abril de 2021, relativas à vitamina C referem que os dados obtidos até ao momento são insuficientes para recomendar, ou não, o tratamento ou prevenção da COVID-19 com vitamina C ⁹³.

4. O papel potencial dos minerais zinco e selénio na COVID-19

4.1. Zinco

O zinco é o segundo mineral mais abundante no organismo e é apenas obtido através da alimentação. As principais fontes de zinco são produtos animais como carne, peixe, marisco e laticínios. Também pode ser encontrado em alguns cereais, frutas e legumes, no entanto, o zinco presente nos produtos animais tem maior biodisponibilidade. Isto explica-se pelo facto de, nas plantas, o zinco se encontrar quelado com ácido fítico, lignina e fibras, o que dificulta a sua absorção ¹¹⁷.

A Ingestão diária de referência de zinco varia de 7,5 a 12,7 mg/dia para mulheres e de 9,4 a 16,3 mg/dia para homens. Em relação a crianças, os valores vão de 2,9 a 11,9 mg/dia. O UL de zinco é estabelecido como 7 mg/dia para crianças entre 1 e 3 anos; 10 mg/dia para crianças entre 4 e 6 anos; 13 mg/dia para crianças entre 7 e 10 anos; 18 mg/dia para crianças entre 11 e 14 anos; 22 mg/dia para crianças entre 15 e 17 anos e 25 mg/dia para adultos⁹. De acordo com o Regulamento (UE) n.º 1169/2011, o VRN para o zinco é de 10 mg para adultos e de 5 mg para lactentes e crianças pequenas⁵².

Os níveis de zinco podem ser determinados, apesar de não com muita sensibilidade, através do soro, urina, saliva, unhas ou cabelo. A determinação da concentração intracelular de zinco nunca é muito sensível pois este se apresenta distribuído como cofator através de um elevado número de macromoléculas¹¹⁸.

A deficiência de zinco é considerada para valores inferiores a 60 µg/dL. Segundo a WHO, cerca de um terço da população mundial possui deficiência de zinco e esta é a causa de aproximadamente 1,4% das mortes anuais¹¹⁹. Esta deficiência agrava-se com a idade, devendo-se principalmente à redução da dieta, à toma de alguns medicamentos e à diminuição da absorção de nutrientes¹²⁰. A deficiência de zinco é comum em pessoas com alimentação vegetariana, dado que as plantas contêm maior quantidade de fitatos¹²¹. Nos países em desenvolvimento, o défice de zinco está relacionado com a elevada ingestão de cereais, que contêm também um nível elevado de fitatos¹²². A deficiência severa de zinco pode causar linfopenia e um aumento da taxa de apoptose dos linfócitos, incapacitando assim o sistema imunitário¹²³.

No Regulamento (UE) n.º 432/2012 constam algumas alegações de saúde aprovadas para géneros alimentícios que constituam fontes de zinco, tais como: “O zinco contribui para a síntese normal do ADN”, “para o normal funcionamento do sistema imunitário”, “para a proteção das células contra as oxidações indesejáveis” e “contribui para o processo de divisão celular”⁸.

O zinco é um mineral essencial que participa em diversos processos biológicos como cofator e é necessário para a função de várias enzimas e fatores de transcrição¹¹⁷. Uma dessas enzimas é a superóxido dismutase, que catalisa a dismutação do radical superóxido (O_2^-) em oxigénio (O) e peróxido de hidrogénio (H_2O_2). O zinco desempenha um papel valioso como antioxidante e estabilizador da membrana ao prevenir os danos causados por radicais livres durante processos inflamatórios. Estudos com ratos demonstraram que a deficiência em zinco aumenta o *stress* oxidativo, o que pode ser parcialmente revertido com a devida

suplementação ¹²⁴. Após suplementação com zinco em idosos, foi observada uma diminuição de marcadores de *stress* oxidativo, quando comparado com grupo com placebo ¹²⁵.

Este mineral ajuda a manter a integridade da pele e das mucosas, ou seja, ajuda a manter a função barreira do organismo, ao atuar como cofator de metaloenzimas necessárias para a reparação das membranas celulares ¹⁹. Tem também um papel importante nas proteínas de junção intercelular, que promovem a adesão entre as células epiteliais e mantêm a estrutura deste tecido ¹¹. Análises de modelos experimentais demonstraram que a suplementação com 100 µmol de zinco conseguiu reduzir a permeabilidade da mucosa intestinal a agentes patogénicos, devido à sua ação nas junções de oclusão e de adesão. Logicamente, a deficiência de zinco pode comprometer a função das junções intercelulares e a integridade do tecido epitelial, tornando-o mais permeável à entrada de possíveis agentes infecciosos. Este aumento de permeabilidade pode levar a uma infiltração de neutrófilos no espaço paracelular, induzindo uma resposta inflamatória com libertação de citocinas e apoptose celular. A suplementação de zinco, ao proteger as junções intercelulares, pode prevenir este estado inflamatório ¹¹.

O principal papel do zinco como imunomodulador prende-se com a sua capacidade de coadjuvar na ativação, normal desenvolvimento, proliferação e maturação de células mediadoras do sistema imunitário como os neutrófilos, macrófagos, células NK, linfócitos T e B ¹²². É importante para o desenvolvimento e ativação dos linfócitos T pois promove a ligação intracelular da tirosina cinase aos recetores das células T, ligação essencial para a diferenciação destes ¹⁹. Regula a atividade fagocítica dos monócitos e a produção de citocinas pelos macrófagos ¹²⁶. Potencia a atividade das células NK e das células T citotóxicas, responsáveis pela destruição de vírus, bactérias e células tumorais ¹¹. Num estudo com modelos experimentais humanos, submetidos a uma depleção de zinco, observou-se uma diminuição do número células NK, diminuição da produção de IFN-γ e diminuição do rácio CD4+/CD8+ ¹²². Isto leva a um desequilíbrio do sistema imunitário que pode resultar num aumento da suscetibilidade do organismo a infeções ¹²⁷.

Células deficientes em zinco mostraram uma reduzida expressão de genes da IL-2 e do seu recetor. A produção de IL-2 é essencial para a maturação dos linfócitos T ao induzi-los a entrar na fase S da divisão celular; estando a expressão de IL-2 reduzida, menor é a proliferação dos linfócitos T ¹²⁸. A deficiência de zinco demonstrou também reduzir significativamente a função da timulina ¹²². A timulina é uma hormona que se liga com alta afinidade a recetores nos linfócitos T no timo e promove a diferenciação de linfócitos T imaturos a linfócitos T maduros ¹²⁹. Esta hormona necessita de zinco para exercer as suas funções biológicas; estando

a sua função diminuída, a produção de linfócitos T maduros no timo também diminui ¹²².

A via do NF- κ B é uma das chaves para a ativação de citocinas pró-inflamatórias. Dados sugerem que altos níveis de zinco estão envolvidos num processo de feedback negativo que controla a resposta imunitária via NF- κ B, inibindo a sua ativação e diminuindo a liberação de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α ¹³⁰. Num estudo com células HUT-78 com déficit de zinco observou-se uma diminuição de 60% da proteína inibidora da KB em comparação com células com níveis normais de zinco ¹²².

Foi observado também que, em resposta ao déficit de zinco, os macrófagos e monócitos entram num estado de *stress* e aumentam a sua produção de citocinas pró-inflamatórias ¹²². A deficiência de zinco foi relacionada com um aumento da expressão de IL-6, IL-8, TNF- α ¹³¹ e IL-1 β ¹²², o que leva a uma inflamação do pulmão podendo resultar em fibrose; a suplementação parece controlar e limitar este efeito ¹²⁴.

As suas propriedades antivirais estão relacionadas com a inibição de processos como a fixação e revestimento de vírus assim como a inibição de proteases virais e da função de enzimas polimerases. O zinco demonstrou inibir a entrada do vírus nas células e inibir a atividade viral RdRp (Polimerase de RNA-RNA dependente ou replicase de RNA), uma enzima presente no genoma do SARS-CoV-2 que é essencial para a replicação viral ¹²⁹. Também demonstrou inibir a fusão da membrana viral com a membrana da célula do hospedeiro, podendo prevenir assim a infecção ¹³². Num estudo com células Huh-7 transfectadas com RNA genómico encapsulado sintetizado *in vitro*, foi observado que, sais de zinco como o acetato e sulfato de zinco a 10 μ mol podem inibir níveis de RNA *sense* e *antisense* até cerca de 50% ¹³³. Num estudo com uma cultura de células incubadas com zinco, foi verificada uma diminuição da replicação do SARS-CoV causada por uma inibição da RNA polimerase ¹³⁴. Vários estudos têm demonstrado que um aumento nos níveis de zinco pode ajudar na diminuição da replicação de vários vírus de RNA ¹³⁵.

O aumento da concentração intracelular de zinco com ionóforos de zinco pode ainda potenciar esta inibição da replicação viral. A cloroquina e a piritiona atuam como ionóforos de zinco, estimulando o *uptake* do mesmo pelos lisossomas. A combinação de zinco e piritiona, *in vitro*, promoveu a inibição da replicação de vírus de RNA como o SARS-CoV através da inibição da RNA polimerase ¹³⁴. O zinco parece também intensificar a eficácia da cloroquina. Num ensaio realizado com uma cultura de células tratadas com cloroquina e cloreto de zinco, foi demonstrado que a combinação dos dois compostos estimula significativamente a citotoxicidade da cloroquina e a indução de apoptose nas células malignas ¹³⁶.

Níveis deficientes de zinco têm sido associados a uma maior suscetibilidade do organismo à infecção por COVID-19. Um estudo prospectivo realizado em setembro de 2020 com 92 participantes relacionou níveis mais baixos de zinco com doentes infectados com COVID-19, assim como relaciona esta deficiência a um maior tempo de permanência em unidades hospitalares e a piores prognósticos ¹³⁷. Em doentes com COVID-19 internados em UCI, níveis deficientes de zinco estão geralmente relacionados um maior risco de falência de órgãos e de mortalidade ¹⁸.

Neste sentido, vários ensaios clínicos têm sido conduzidos, no sentido de perceber os potenciais benefícios da suplementação com zinco nas infecções virais, e mais recentemente, na COVID-19.

Num ensaio clínico duplamente cego e controlado com placebo, a suplementação com zinco demonstrou reduzir a incidência e a duração de infecções agudas respiratórias em crianças ¹³⁸. Uma meta-análise com 3 ensaios clínicos e 199 participantes revelou um menor tempo de recuperação da constipação comum nos doentes suplementados com zinco ¹³⁹. O zinco demonstrou também reduzir a duração e a gravidade dos sintomas da constipação como dores musculares, dores de garganta, tosse e congestão nasal até 54% ¹⁴⁰. Em concordância com estes, um estudo randomizado, controlado com placebo e duplamente cego, realizado nos EUA com idosos institucionalizados, demonstrou uma potenciação da proliferação dos linfócitos T nos indivíduos suplementados com 30 mg/dia de zinco ¹⁴¹.

Em relação à COVID-19, dados de 932 pacientes admitidos em unidades hospitalares entre março e abril de 2020 revelaram que o tratamento com sulfato de zinco proporcionou uma redução significativa no tempo de internamento e na mortalidade desses pacientes ⁷⁰. Um estudo recente que avaliou a suplementação com 220 mg de sulfato de zinco associado a hidroxicloroquina e azitromicina revelou uma redução significativa na hospitalização e mortalidade de 141 pacientes com COVID-19 ¹⁴².

A suplementação com zinco pode ser útil quer isoladamente, como meio de manutenção da função do sistema imunitário, quer como terapêutica adjuvante no sentido de potenciar outros tratamentos ¹⁸. Em pessoas com risco de deficiência de zinco como as populações mais idosas e vegetarianas, a suplementação com zinco pode ser considerada uma opção segura e pouco onerosa, de potenciar o sistema imunitário e prevenir uma potencial infecção ou a progressão da doença ¹²¹. Recomenda-se que a suplementação seja em forma de sais de zinco. Por exemplo, considerando o sulfato de zinco, são precisos 220 mg para obter 50 mg de zinco

¹⁴³.

As *guidelines* da NIH para o tratamento da COVID-19, atualizadas em abril de 2021, relativas ao zinco referem que os dados obtidos até ao momento são insuficientes para recomendar, ou não, o tratamento ou prevenção da COVID-19 com zinco. No entanto, desaconselham a suplementação com este mineral em valores acima da RDA, exceto em ensaios clínicos ¹⁴⁴.

4.2. Selénio

O selénio é um mineral que pode ser obtido através da alimentação e encontra-se principalmente na carne, pão, arroz, cogumelos, laticínios e peixe. Como o selénio é encontrado no solo e na água, a sua concentração nos alimentos varia em diferentes localizações geográficas ¹⁴⁵. A quantidade de selénio nos alimentos não só depende do conteúdo de selénio no solo, mas também do seu pH, da presença de matéria orgânica e das condições climáticas ²⁰. O selénio é um oligoelemento essencial de elevada importância para o organismo, nomeadamente no que toca ao sistema imunitário dado às suas propriedades antivirais e anti-inflamatórias ¹⁴⁵.

Segundo a EFSA, a dose diária recomendada de selénio é 70 µg/dia para adultos. Em relação a crianças, os valores variam de 15 µg/dia para idades entre os 7 e os 11 meses e 55 µg/dia para idades entre os 11 e os 14 anos. O UL de selénio é estabelecido em 60 µg/dia para crianças entre 1 e 3 anos; 90 µg/dia para crianças entre 4 e 6 anos; 130 µg/dia para crianças entre 7 e 10 anos; 200 µg/dia para crianças entre 11 e 14 anos; 250 µg/dia entre os 15 e 17 anos e 300 µg/dia para adultos ⁹. De acordo com o Regulamento (UE) n.º 1169/2011, o VRN para o selénio é de 55 µg para adultos e de 20 µg para lactentes e crianças pequenas ⁵².

O selénio ingerido através da dieta é maioritariamente metabolizado pelo fígado, e a partir daí é distribuído pelo organismo na forma de selenoproteínas. Sob condições de inflamação, a formação de selenoproteínas pelo fígado vê-se reduzida ¹⁸.

Os níveis de selénio no sangue variam normalmente de 70 a 150 µg/L ¹⁴⁶.

O selénio exerce a sua função biológica associado a 25 selenoproteínas sendo que é incorporado na forma de selenocisteína no centro ativo destas ¹⁴⁵. As selenoproteínas exercem principalmente efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios e desempenham um papel marcante em várias funções do organismo, nomeadamente na defesa contra agentes patogénicos, na função dos leucócitos ⁹⁶ e na regulação do *stress* oxidativo ¹²⁷. Um exemplo de uma selenoproteína é a glutathione peroxidase, essencial para a defesa do organismo contra o *stress* oxidativo ao reduzir peróxido de hidrogénio a água, prevenindo assim a formação de espécies

reativas que podem danificar os tecidos ¹⁴⁷. Um nível ótimo de selênio é essencial para a função normal desta enzima ¹⁴⁸. Estudos *in vitro* revelam que níveis baixos de selênio podem levar a uma desregulação na homeostasia *redox* ²⁰. O efeito antioxidante do selênio parece ser mais útil na prevenção da infecção, ou então nos estados iniciais da doença, antes do stress oxidativo severo surgir ¹⁴⁹.

No Regulamento (UE) n.º 432/2012 constam algumas alegações de saúde aprovadas para géneros alimentícios que constituam fontes de selênio, tais como: “O selênio contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário” e “para a proteção das células contra as oxidações indesejáveis” ⁸.

Em relação ao sistema imunitário, são-lhe atribuídos vários papéis como a manutenção da diferenciação e proliferação de células T assim como da produção de anticorpos dependentes das células T ¹⁵⁰. Um estudo com voluntários idosos a receber suplementação de 400 µg de selênio/dia durante 6 meses revelou um aumento significativo nas contagens de células T helper assim como uma potenciação da citotoxicidade de células NK ¹⁵¹. Um estudo com ratos submetidos a uma dieta com altos níveis de selênio comparativamente com uma dieta baixa em selênio, conseguiu demonstrar um aumento da sinalização dos recetores das células T assim como um aumento da expressão de IL-2, essencial para a maturação de linfócitos T ¹⁵². É também relevante para a função de células citotóxicas como os linfócitos T citotóxicos sendo que a deficiência em selênio provocou uma diminuição destas células nos pulmões ¹⁵³. O tratamento com selênio tem também demonstrado provocar um aumento da expressão de genes que codificam interferões ⁶⁰.

Um consumo elevado de selênio induz o fenótipo Th1 com aumento da expressão de IFN-γ e IL-2 e diminuição da expressão de IL-13, IL-4 e IL-5, que são produzidas por células Th2. A dominância do fenótipo Th1 favorece resposta antivirais ¹⁵².

In vitro, o selênio atenua a expressão de genes pro-inflamatórios em macrófagos ¹⁵⁴. Foi demonstrada uma relação inversa entre as concentrações séricas de IL-1β e IL-6 e os níveis de selênio. No mesmo estudo foi também evidenciado que o selênio conseguiu restaurar a capacidade antioxidante dos pulmões assim como melhorou a resistência das vias aéreas; no entanto isto não se refletiu em diferenças no tempo de hospitalização dos doentes ¹⁴⁸. A suplementação com selênio também parece inibir a ativação da via de sinalização NF-κB e o consequente aumento da libertação de citocinas pro-inflamatórias, incluindo IL-6 ⁶². *In vitro*, uma cultura celular inserida num meio deficiente em selênio e infetada com influenza A apresentou uma produção aumentada de IL-6 ²⁰. Sendo o aumento de IL-6 um dos principais

achados relacionados com a tempestade de citocinas, a principal causa de progressão da doença e de morte nos pacientes com COVID-19, a terapêutica com selênio pode ser vista como promissora ⁴¹.

A deficiência em selênio pode afetar não só a resposta imunitária, mas também a patogenicidade de um vírus ¹⁵⁵. Quando o organismo está sujeito a uma infecção, vai ser desencadeado um estado de *stress* oxidativo. Este estado pode provocar mutações no RNA viral que podem aumentar a patogenicidade do vírus. Ambientes deficientes em selênio estão associados a um aumento do *stress* oxidativo, o que quando associado a uma infecção, favorece a ocorrência de mutações, estimula a replicação e o aumento da virulência de vírus de RNA ¹⁴⁵. Estudos *in vitro* têm demonstrado que a deficiência em selênio aumentou a patogenicidade do vírus Influenza A ¹⁵³.

Estima-se que entre 50 milhões a 1 bilhão de pessoas em todo o mundo apresentem deficiência de selênio, principalmente devido a uma ingestão insuficiente na dieta ¹⁴⁶. Esta deficiência parece apresentar-se, entre muitos outros, como um fator de risco de doença grave e mortalidade por COVID-19 ²¹. Um estudo conduzido na Índia, com 30 indivíduos infetados com COVID-19 e 30 indivíduos saudáveis, demonstrou uma diferença considerada significativa nos níveis de selênio nos dois grupos. No grupo dos infetados, a média foi de 69,3 µg/L, enquanto no controlo foi de 79,1 µg/L ¹⁴⁶. Um estudo comparativo entre sobreviventes e vítimas de COVID-19 revelou também um nível superior de selênio e selenoproteínas nos sobreviventes ¹⁵⁵.

O selênio parece também ter um papel protetor do sistema respiratório; foi demonstrado que a deficiência em selênio aumentou a suscetibilidade a danos pulmonares provenientes de infecção por Influenza ¹⁵³. No entanto, há estudos com resultados discordantes: 9 meta-análises revelaram que a suplementação com selênio em pacientes internados em UCI com diversas condições (não incluindo COVID-19) não apresentou efeitos relevantes na redução da mortalidade a longo prazo ⁷⁰.

Os vírus de RNA, como o SARS-CoV-2, parecem desviar o selênio intracelular do hospedeiro para as suas próprias selenoproteínas. Assim, aquando de uma elevada replicação viral, seguir-se-ia, uma deficiência de selênio. Neste caso, a suplementação com selênio parece ser adequada de modo a repor o *stock* de selênio do hospedeiro, essencial para a síntese de selenoproteínas ¹⁴⁹.

Recomenda-se a suplementação com selenito de sódio, que é um composto presente na

Farmacopeia, com toxicidade mínima, que é rapidamente absorvido e aumenta a atividade da Tioredoxina redutase (selenoproteína com atividade antioxidante) em apenas algumas horas, para além de ser pouco dispendioso. Em termos de conversão, 200 µg de selénio correspondem a 600 µg de selenito de sódio ¹⁴⁹. O selenito de sódio demonstrou, *in vivo*, ter um papel antiagregante, ao diminuir a formação de Tromboxano A2, um estimulante da agregação plaquetária. Estudos com ratos revelaram que baixos níveis de selénio estão relacionados com um aumento da expressão de Tromboxano A2 e com uma diminuição da expressão da prostaciclina, composto com ação antiagregante ¹⁵⁶, induzindo assim um estado de vasoconstrição que pode resultar na formação de coágulos ¹⁵⁷. Este papel antiagregante do selénio é relevante tendo em conta que a infeção por SARS-CoV-2 está associada a fenómenos tromboembólicos derivados da formação de coágulos, até nos doentes mais jovens ³¹ e a deficiência de selénio pode ainda agravar este estado ²¹.

A suplementação de selénio pode ser considerada como uma medida preventiva contra infeções virais em populações com níveis subótimos deste mineral ¹⁵⁸. Na maioria dos países da Europa, observam-se níveis de selénio abaixo dos 100 µg/L, o que é insuficiente para a síntese ótima das selenoproteínas. Nestes países, há baixo teor de selénio no solo e, conseqüentemente, nos alimentos provenientes deste ¹⁵⁹. Em indivíduos com concentração de selénio inferior a 100 µg/L, uma suplementação de 100-200 µg/dia, pode representar uma ajuda na prevenção de formas graves de COVID-19, prevenindo a hiperinflamação e regulando a função do sistema imunitário ⁶⁰. A suplementação com selénio até 200 µg/dia é aceitável sem efeitos tóxicos dado que a selenose só se verifica para valores superiores a 400 µg diários. O selénio apresenta uma margem estreita entre dose benéfica e dose tóxica, sendo considerado que pessoas com níveis normais de selénio, não devem ser suplementadas ²⁰. No entanto, suplementação com 200 µg por dia de selénio em idosos saudáveis tem demonstrado ser bem tolerada ¹⁶⁰ e ter resultados promissores, ao diminuir taxas de infeções virais e de mortalidade cardiovascular em média em 40% ¹⁶¹.

De momento, a NIH ainda não apresenta uma *guideline* ou orientação acerca da utilização do selénio como tratamento ou prevenção da infeção por SARS-CoV-2.

5. O Papel do farmacêutico

Segundo o Decreto-Lei n.º131/2015 “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo privilegiar o bem-estar destes em detrimento dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”¹⁶².

No contexto da pandemia de COVID-19, o farmacêutico, quer integrado na farmácia comunitária, quer no hospital, na indústria ou nos laboratórios, sempre se apresentou, e ainda hoje se apresenta, na linha da frente do combate da doença e do serviço à comunidade. É papel do farmacêutico atuar no desenvolvimento e produção de medicamentos e suplementos alimentares, assim como assegurar o uso racional dos mesmos e a otimização das terapêuticas instituídas aos doentes, sempre com o objetivo de garantir os melhores resultados em saúde. O farmacêutico, como agente de saúde pública, vê como seu dever a consciencialização da população para um estilo de vida saudável, alimentação adequada, exercício físico e exposição a luz solar, no sentido de assegurar a função do sistema imunitário e a homeostase do organismo.

Mais particularmente, em relação ao farmacêutico comunitário, é de extrema relevância o aconselhamento aos utentes de uma correta ingestão de nutrientes, alertando para a suplementação, quando necessário, principalmente em grupos de risco. Ter também em consideração que é mais importante que nunca passar informação correta e desconstruída à população, para que não haja a crença que algum suplemento irá milagrosamente curar ou prevenir a doença. No entanto, transmitir também que um estado nutricional adequado é fundamental para a prevenção de doenças e infeções como a COVID-19. O farmacêutico hospitalar desempenha também um papel crucial, nomeadamente ao poder participar em ensaios clínicos relativos a esta temática; e ao estar integrado em equipas multidisciplinares e trabalhar com médicos, enfermeiros e nutricionistas no sentido de implementar as normas da DGS e garantir o melhor tratamento a doentes graves com infeção por COVID-19.

Os farmacêuticos estão na vanguarda da promoção da literacia em saúde e assim, independentemente da sua área de atuação, é também seu dever auxiliar na educação da população em relação aos sinais e sintomas da infeção por COVID-19 assim como em relação às medidas de prevenção que devem ser tomadas (como o distanciamento social, etiqueta respiratória, higienização das mãos e uso de máscaras). Este papel passa também pela sensibilização da população para a testagem regular e conseqüente comunicação de possíveis resultados positivos, assim como para a vacinação em massa contra a COVID-19.

6. Conclusão

De modo geral, os dados obtidos até ao momento são insuficientes para estabelecer uma relação entre uso de vitaminas e minerais, tais como a vitamina D, vitamina C, zinco e selénio e a prevenção ou tratamento da infeção por COVID-19. No entanto, tendo em conta a experiência com outras infeções virais e alguns ensaios clínicos realizados com SARS-CoV-2, é possível relacionar a deficiência destes nutrientes com uma menor eficiência do sistema imunitário a combater infeções e assim, a piores prognósticos.

Dado os impactos conhecidos de todas as formas de desnutrição no sistema imunitário, as estratégias de saúde pública para reduzir as deficiências de micronutrientes são de extrema importância. Vários estudos têm demonstrado que a suplementação nutricional tem sido útil a reduzir a gravidade e incidência de várias infeções virais.

No que toca à infeção por COVID-19, os micronutrientes avaliados possuem propriedades antioxidantes, imunomoduladoras e antimicrobianas que podem ser úteis na resposta do sistema imunitário contra a infeção. Em relação à vitamina D, o seu papel principal prende-se com o controlo que consegue fazer ao atenuar a “tempestade de citocinas” pró-inflamatórias assim como ao estimular a produção de péptidos antimicrobianos. O papel da vitamina C prende-se com o seu poder antioxidante, ao proteger o organismo do *stress* oxidativo. O zinco é importante para a manutenção da barreira da pele, para a regulação dos genes dos linfócitos e para a manutenção da função de células mediadoras da imunidade inata como neutrófilos e células NK. A suplementação com selénio pode ter um papel na infeção por SARS-CoV-2 devido ao seu papel integrante nas selenoproteínas que regulam o *stress* oxidativo e medeiam a defesa antioxidante.

Os passos a seguir são indubitavelmente as recomendações e normas da DGS que de momento reportam falta de informação relevante para a recomendação, ou não, do tratamento ou prevenção da COVID-19 com qualquer um dos micronutrientes em análise. Atualmente, estão numerosos ensaios clínicos em curso que irão possivelmente providenciar mais informação neste sentido.

Referências Bibliográficas

1. KUMAR, Puneet *et al.* - Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. **Inflammopharmacology**. 1 (2021) 3.
2. LOPES, Carla *et al.* - National food, nutrition, and physical activity survey of the Portuguese general population (2015-2016): Protocol for design and development. **JMIR Research Protocols**. ISSN 19290748. 7:2 (2018).
3. MARKEST - **Consumidores de vitaminas e suplementos duplicam em 5 anos : Notícia - Grupo Marktest - Estudos de Mercado, Audiências, Marketing Research, Media**, atual. 2019. [Consult. 1 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.marktest.com/wap/a/n/id~24c6.aspx>
4. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO MAR - **Decreto-Lei n.º 118/2015, 2015-06-23 - DRE**, atual. 2015. [Consult. 5 jul. 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/67541745/details/maximized>
5. MARTINS, Ana Sofia *et al.* - **Boletim de Farmacovigilância**. ISSN 0873-7118. 21 (2017).
6. PARLAMENTO EUROPEU - **REGULAMENTO (CE) n.º 1170/2009 DA COMISSÃO**
7. PARLAMENTO EUROPEU - **Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Dezembro de 2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos**, atual. 2006. [Consult. 5 jul. 2021]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32006 R1924&from>
8. PARLAMENTO EUROPEU - **REGULAMENTO (UE) n.º 432/2012 DA COMISSÃO** (2012).
9. EFSA - Dietary Reference Values for nutrients Summary report. **EFSA Supporting Publications**. ISSN 23978325. 14:12 (2017).
10. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA - **Decreto-Lei n.º 136/2003, 2003-06-28 - DRE**, atual. 2003. [Consult. 5 jul. 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/693251/details/maximized>
11. NAME, José João *et al.* - Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. **Frontiers in Nutrition**. ISSN 2296861X. 7 (2020).

12. SPIERING, Martin J. - Primer on the immune system. **Alcohol Research: Current Reviews**. ISSN 21694796. 37:2 (2015) 171.
13. PAGE, C. LE *et al.* - Interferon activation and innate immunity. **Reviews in Immunogenetics**. ISSN 13981714. 2:3 (2000) 374–386.
14. CHU, Wen Ming - Tumor necrosis factor. **Cancer Letters**. ISSN 18727980. 328:2 (2013) 222–225.
15. HUGHES, Catherine E.; NIBBS, Robert J. B. - A guide to chemokines and their receptors. **FEBS Journal**. ISSN 17424658. 285:16 (2018) 2944–2971.
16. ZHANG, Jun Ming; AN, Jianxiong - Cytokines, inflammation, and pain. **International Anesthesiology Clinics**. ISSN 00205907. 45:2 (2007) 27–37.
17. BERGER, A. - Science commentary: Th1 and Th2 responses: What are they? **British Medical Journal**. ISSN 09598146. 321:7258 (2000) 424.
18. HELLER, Raban Arved *et al.* - Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. **Redox Biology**. ISSN 22132317. 38 (2021).
19. GOMBART, Adrian F.; PIERRE, Adeline; MAGGINI, Silvia - A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:1 (2020).
20. ZHANG, Jinsong *et al.* - Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. **Redox Biology**. ISSN 22132317. 37 (2020) 101715.
21. BAE, Minkyung; KIM, Hyeyoung - Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. **Molecules (Basel, Switzerland)**. ISSN 14203049. 25:22 (2020).
22. BRUGLIERA, Luigia *et al.* - Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. **European Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 14765640. 74:6 (2020) 860–863.
23. P, Singer *et al.* - ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**. ISSN 1532-1983. 38:1 (2019) 48–79.
24. SA, McClave *et al.* - Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and

- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**. ISSN 1941-2444. 40:2 (2016) 159–211.
25. DGS - **Terapia Nutricional no Doente com COVID-19** (2021) 1–10.
26. NEDJIMI, Bouzid - Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**. ISSN 23148543. 10:1 (2021) 1–5.
27. NICE - **Supplements Summary Recommendations | COVID-19 Treatment Guidelines**, atual. 2021. [Consult. 2 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/summary/recommendations/>
28. WHO - **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020**, atual. 2020. [Consult. 6 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
29. WORLDOMETER - **COVID Live Update: 185,630,118 Cases and 4,013,058 Deaths from the Coronavirus - Worldometer**, atual. 2019. [Consult. 7 jul. 2021]. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1
30. ATZRODT, Cassandra L. *et al.* - A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. **FEBS Journal**. ISSN 17424658. 287:17 (2020) 3633–3650.
31. CHEN, Nanshan *et al.* - Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 395:10223 (2020) 507–513.
32. SNS - **COVID-19 | SNS24**, atual. 2021. [Consult. 14 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/#sec-4>
33. SHAH ALAM, Mohammad *et al.* - The role of vitamin D in reducing SARS-CoV-2 infection: An update. **International Immunopharmacology**. ISSN 18781705. 97 (2021) 107686.
34. HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua - Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**. ISSN 14714981. 41:12 (2020) 1100–1115.

35. LEE, Choongho; CHOI, Won Jun - Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. **Archives of Pharmacal Research**. ISSN 19763786. 44:1 (2021) 99–116.
36. JIN, Yuefei *et al.* - Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. **Viruses**. ISSN 19994915. 12:4 (2020) 372.
37. AR, Bourgonje *et al.* - Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **The Journal of pathology**. ISSN 1096-9896. 251:3 (2020) 228–248.
38. CONTI, P. *et al.* - Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. **Journal of biological regulators and homeostatic agents**. ISSN 0393974X. 34:2 (2020) 327–331.
39. YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua - The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. **Journal of Infection**. ISSN 15322742. 80:6 (2020) 607–613.
40. XU, Zhe *et al.* - Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**. ISSN 22132619. 8:4 (2020) 420–422.
41. HOJYO, Shintaro *et al.* - How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. **Inflammation and Regeneration**. ISSN 18808190. 40:1 (2020).
42. GALLENGA, Carla Enrica - Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. **Article in Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**. (2020).
43. QIN, Chuan *et al.* - Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 15376591. 71:15 (2020) 762–768.
44. KLOK, F. A. *et al.* - Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**. ISSN 18792472. 191 (2020) 145–147.
45. HADFIELD, James *et al.* - NextStrain: Real-time tracking of pathogen evolution. **Bioinformatics**. 34:23 (2018) 4121–4123.

46. BIKLE, Daniel - **Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action** [S.l.] : MDText.com, Inc., 2000 [Consult. 1 jul. 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905172>
47. CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves DE - O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. ISSN 00042730. 55:8 (2011) 566–575.
48. ALVES, Márcia *et al.* - Vitamina D–importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. ISSN 16463439. 8:1 (2013) 32–39.
49. AFONSO, Alameda D. - **Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D** [Consult. 2 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt>
50. NICE - **COVID-19 rapid guideline: vitamin D** [Consult. 2 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/terms-and->
51. NIH - **Vitamin D - Health Professional Fact Sheet**, atual. 2021. [Consult. 7 jul. 2021]. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
52. PARLAMENTO EUROPEU - **REGULAMENTO (UE) N.º 1169/2011 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO**
53. AMREIN, Karin *et al.* - Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. **European Journal of Clinical Nutrition** 2020 **74:11**. ISSN 1476-5640. 74:11 (2020) 1498–1513.
54. MACLAUGHLIN, J.; HOLICK, M. F. - Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. **Journal of Clinical Investigation**. ISSN 00219738. 76:4 (1985) 1536–1538.
55. VALCOUR, A. *et al.* - Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 0021972X. 97:11 (2012) 3989–3995.
56. LU, Dongxi *et al.* - Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. **Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie**. ISSN 09486704. 51:4 (2018) 435–439.

57. HOLTER, Jan C. *et al.* - Vitamin D status and long-term mortality in community-acquired pneumonia: Secondary data analysis from a prospective cohort. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 11:7 (2016) e0158536.
58. MONLEZUN, Dominique J. *et al.* - Vitamin D status and acute respiratory infection: Cross sectional results from the United States national health and nutrition examination survey, 2001-2006. **Nutrients**. ISSN 20726643. 7:3 (2015) 1933–1944.
59. HOLICK, Michael F. *et al.* - Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 0021972X. 96:7 (2011) 1911–1930.
60. ALEXANDER, Jan *et al.* - Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:8 (2020) 1–12.
61. PIKE, J. Wesley; CHRISTAKOS, Sylvia - Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. ISSN 15584410. 46:4 (2017) 815–843.
62. MRITYUNJAYA, M. *et al.* - Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 11 (2020).
63. RONDANELLI, Mariangela *et al.* - Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds - Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 17414288. 2018 (2018).
64. CHEN, Honglei *et al.* - Vitamin D Receptor Deletion Leads to the Destruction of Tight and Adherens Junctions in Lungs. **Tissue Barriers**. ISSN 21688370. 6:4 (2018) 1–13.
65. WANG, Tian-Tian *et al.* - Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. **The Journal of Immunology**. ISSN 0022-1767. 173:5 (2004) 2909–2912.
66. HERR, Christian; SHAYKHIEV, Renat; BALS, Robert - The role of cathelicidin and

defensins in pulmonary inflammatory diseases. **Expert Opinion on Biological Therapy**. ISSN 14712598. 7:9 (2007) 1449–1461.

67. HUGHES, D. A.; NORTON, R. - Vitamin D and respiratory health. **Clinical and Experimental Immunology**. ISSN 00099104. 158:1 (2009) 20–25.

68. CANTORNA, Margherita T. *et al.* - Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. **Nutrients**. ISSN 20726643. 7:4 (2015) 3011–3021.

69. SLOKA, Scott *et al.* - Predominance of Th2 polarization by Vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. **Journal of Neuroinflammation**. ISSN 17422094. 8 (2011).

70. JAMES, Philip T. *et al.* - The Role of Nutrition in COVID-19 Susceptibility and Severity of Disease: A Systematic Review. **The Journal of Nutrition**. ISSN 0022-3166. (2021).

71. MALEK MAHDAVI, Aida - A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. **Reviews in Medical Virology**. ISSN 10991654. 30:5 (2020).

72. CHEN, Yunzi *et al.* - Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ B activation by interacting with I κ B kinase β protein. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 00219258. 288:27 (2013) 19450–19458.

73. LIU, Ting *et al.* - NF- κ B signaling in inflammation. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. ISSN 20593635. 2:1 (2017) 1–9.

74. IM, Jae Hyoung *et al.* - Nutritional status of patients with COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**. ISSN 18783511. 100 (2020) 390–393.

75. MERZON, Eugene *et al.* - Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. **FEBS Journal**. ISSN 17424658. 287:17 (2020) 3693–3702.

76. MUNSHI, Ruhul *et al.* - Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**. ISSN 10969071. 93:2 (2021) 733–740.

77. PETRELLI, Fausto *et al.* - Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. ISSN 18791220. 211 (2021) 105883.

78. MARTINEAU, Adrian R. *et al.* - Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory

infections: Individual participant data meta-analysis. **Health Technology Assessment**. ISSN 20464924. 23:2 (2019) 1–44.

79. URASHIMA, Mitsuyoshi *et al.* - Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. **American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 00029165. 91:5 (2010) 1255–1260.

80. CRAVEIRO, Vanda *et al.* - Association of serum 25-hydroxyvitamin d concentration with pulmonary function in young adults. **Nutrients**. ISSN 20726643. 10:11 (2018).

81. GANJI, Vijay *et al.* - Serum vitamin D is associated with improved lung function markers but not with prevalence of asthma, emphysema, and chronic bronchitis. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 10:1 (2020) 1–9.

82. ZHOU, Wei *et al.* - Association between Vitamin D status and sepsis. **Clinical Laboratory**. ISSN 14336510. 64:4 (2018) 451–460.

83. DANCER, Rachel C. A. *et al.* - Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Thorax**. ISSN 14683296. 70:7 (2015) 617–624.

84. JOLLIFFE, David A. *et al.* - Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**. ISSN 22138595. 9:5 (2021) 276–292.

85. ENTRENAS CASTILLO, Marta *et al.* - “Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study”. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. ISSN 18791220. 203 (2020) 105751.

86. SCRAGG, Robert - The Vitamin D Assessment (ViDA) study – Design and main findings. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. ISSN 18791220. 198 (2020).

87. MURAI, Igor H. *et al.* - Effect of a Single High Dose of Vitamin D₃ on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 325:11 (2021) 1053–1060.

88. GIBSON-MOORE, Helena - Vitamin D: What’s new a year on from the COVID-19 outbreak? **Nutrition Bulletin**. ISSN 14673010. 46:2 (2021) 195–205.

89. GRIFFIN, George *et al.* - Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. **Royal Society Open Science**. 7:12 (2020) 201912.
90. TARAZONA-SANTABALBINA, Francisco J. *et al.* - VitaminD supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. **Revista Española de Geriátría y Gerontología**. ISSN 0211-139X. 56:3 (2021) 177–182.
91. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **VITAMINA D E COVID-19 - Artigos - Ordem dos Farmacêuticos**, atual. 2021. [Consult. 5 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/vitamina-d-e-covid-19/>
92. NIH - **Vitamin D | COVID-19 Treatment Guidelines**, atual. 2021. [Consult. 2 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/vitamin-d/>
93. NICE - **Vitamin C | COVID-19 Treatment Guidelines**, atual. 2021. [Consult. 2 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/vitamin-c/>
94. SHAKOOR, Hira *et al.* - Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? **Maturitas**. ISSN 18734111. 143 (2021) 1–9.
95. PECORA, Francesco *et al.* - The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:10 (2020) 1–45.
96. IDDIR, Mohammed *et al.* - Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the covid-19 crisis. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:6 (2020).
97. PAULING, L. - The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. ISSN 00278424. 68:11 (1971) 2678–2681.
98. DOUGLAS, R. M. *et al.* - Vitamin C for preventing and treating the common cold. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 1469493X. 3 (2007).
99. HEMILÄ, Harri; CHALKER, Elizabeth - Vitamin C for preventing and treating the common cold. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 1469493X. 2013:1 (2013).

100. HUIJSKENS, Mirelle J. A. J. *et al.* - Ascorbic acid promotes proliferation of natural killer cell populations in culture systems applicable for natural killer cell therapy. **Cytotherapy**. ISSN 14772566. 17:5 (2015) 613–620.
101. CARR, Anitra C.; MAGGINI, Silvia - Vitamin C and immune function. **Nutrients**. ISSN 20726643. 9:11 (2017) 1211.
102. HIEDRA, Raul *et al.* - The Use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a single center observational study. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. ISSN 17448336. 18 (2020) 1259–1261.
103. WANNAMETHEE, S. Goya *et al.* - Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. **American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 00029165. 83:3 (2006) 567–574.
104. CHEN, Yuanyuan *et al.* - Vitamin C Mitigates Oxidative Stress and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Severe Community-Acquired Pneumonia and LPS-Induced Macrophages. **Mediators of Inflammation**. ISSN 14661861. 2014 (2014).
105. AG, Bowie; LA, O'Neill - Vitamin C inhibits NF-kappa B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**. ISSN 0022-1767. 165:12 (2000) 7180–7188.
106. FISHER, Bernard J. *et al.* - Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**. ISSN 10400605. 303:1 (2012) 20–32.
107. BHARARA, Amit *et al.* - Intravenous Vitamin C Administered as Adjunctive Therapy for Recurrent Acute Respiratory Distress Syndrome. **Case Reports in Critical Care**. ISSN 2090-6420. 2016 (2016) 1–4.
108. PADAYATTY, Sebastian J. *et al.* - Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 00034819. 140:7 (2004).
109. HOANG, X. *et al.* - Possible application of high-dose vitamin C in the prevention and therapy of coronavirus infection. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**. ISSN 22137173. 23 (2020) 256–262.
110. MARIK, Paul E. *et al.* - Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. **Chest**. ISSN 19313543.

151:6 (2017) 1229–1238.

111. LIU, Fang *et al.* - Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial. **BMJ Open**. ISSN 20446055. 10:7 (2020).

112. BARNES, Lewis A. - SAFETY CONSIDERATIONS WITH HIGH ASCORBIC ACID DOSAGE. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 17496632. 258:1 (1975) 523–528.

113. KHOSHNAMEH-RAD, Niloofar; KHALILI, Hossein - Safety of Vitamin C in sepsis: A neglected topic. **Current Opinion in Critical Care**. ISSN 15317072. 25:4 (2019) 329–333.

114. HEMILÄ, Harri; CHALKER, Elizabeth - Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: A meta-analysis. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:4 (2019) 708.

115. FOWLER, Alpha A. *et al.* - Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. Em **JAMA - Journal of the American Medical Association** [S.l.] : American Medical Association, 1 Out. 2019 [Consult. 30 jun. 2021]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/>

116. SUNA, Kavurgacı *et al.* - Effect of high-dose intravenous vitamin C on prognosis in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. **Medicina Clinica**. ISSN 15788989. (2021).

117. CHASAPIS, Christos T. *et al.* - Zinc and human health: An update. **Archives of Toxicology**. ISSN 03405761. 86:4 (2012) 521–534.

118. WIERINGA, Frank T. *et al.* - Determination of zinc status in humans: Which indicator should we use? **Nutrients**. ISSN 20726643. 7:5 (2015) 3252–3263.

119. CAULFIELD, Laura E.; BLACK, Robert E. - **Comparative Quantification of Health Risks- Zinc deficiency**. Switzerland: World Health Organization, 2004. ISBN 9241580313

120. HAASE, Hajo; RINK, Lothar - The immune system and the impact of zinc during aging. **Immunity and Ageing**. ISSN 17424933. 6:1 (2009) 1–17.

121. JOACHIMIAK, Marcin P. - Zinc against covid-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. ISSN 19352735. 15:1 (2021) 1–17.

122. PRASAD, Ananda S. - Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells. **Molecular**

Medicine. ISSN 10761551. 14:5–6 (2008) 353–357.

123. KOLENKO, V. M. *et al.* - Mechanism of apoptosis induced by zinc deficiency in peripheral blood T lymphocytes. **Apoptosis.** ISSN 13608185. 6:6 (2001) 419–429.

124. BIAGGIO, Verónica S. *et al.* - Alterations of the extracellular matrix of lung during zinc deficiency. **British Journal of Nutrition.** ISSN 00071145. 108:1 (2012) 62–70.

125. PRASAD, Ananda S. *et al.* - Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. **American Journal of Clinical Nutrition.** ISSN 00029165. 85:3 (2007) 837–844.

126. WU, Dayong *et al.* - Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. **Frontiers in Immunology.** ISSN 16643224. 10:JAN (2019) 3160.

127. JUNAID, Kashaf *et al.* - Effective immune functions of micronutrients against sars-CoV-2. **Nutrients.** ISSN 20726643. 12:10 (2020) 1–14.

128. PRASAD, Ananda S. *et al.* - Zinc enhances the expression of interleukin-2 and interleukin-2 receptors in HUT-78 cells by way of NF-κB activation. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine.** ISSN 00222143. 140:4 (2002) 272–289.

129. MARREIRO, D. N. *et al.* - Antiviral and immunological activity of zinc and possible role in covid-19. **British Journal of Nutrition.** ISSN 14752662. 125 (2021) 1–21.

130. LIU, Ming Jie *et al.* - ZIP8 Regulates Host Defense through Zinc-Mediated Inhibition of NF-κB. **Cell Reports.** ISSN 22111247. 3:2 (2013) 386–400.

131. MARIANI, Erminia *et al.* - Simultaneous evaluation of circulating chemokine and cytokine profiles in elderly subjects by multiplex technology: Relationship with zinc status. **Biogerontology.** ISSN 13895729. 7:5–6 (2006) 449–459.

132. KUMAR, Amit *et al.* - Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. **Medical Hypotheses.** ISSN 15322777. 144 (2020) 109848.

133. KAUSHIK, Nidhi *et al.* - Zinc Salts Block Hepatitis E Virus Replication by Inhibiting the Activity of Viral RNA-Dependent RNA Polymerase. **Journal of Virology.** ISSN 0022-538X. 91:21 (2017) 754–771.

134. VELTHUIS, Aartjan J. W. TE *et al.* - Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA

polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. **PLoS Pathogens**. ISSN 15537366. 6:11 (2010) e1001176.

135. CHIU, Hsin Ping *et al.* - Inhibition of Japanese encephalitis virus infection by the host zinc-finger antiviral protein. **PLoS Pathogens**. ISSN 15537374. 14:7 (2018).

136. XUE, Jing *et al.* - Chloroquine is a zinc ionophore. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 9:10 (2014) 109180.

137. JOTHIMANI, Dinesh *et al.* - COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. **International Journal of Infectious Diseases**. ISSN 18783511. 100 (2020) 343–349.

138. SAZAWAL, S. *et al.* - Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: A double-blind, controlled trial. **Pediatrics**. ISSN 00314005. 102:11 (1998) 1–5.

139. HEMILÄ, Harri *et al.* - Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: An individual patient data meta-analysis. **Open Forum Infectious Diseases**. ISSN 23288957. 4:2 (2017).

140. HEMILÄ, Harri; CHALKER, Elizabeth - The effectiveness of high dose zinc acetate lozenges on various common cold symptoms: A meta-analysis. **BMC Family Practice**. ISSN 14712296. 16:1 (2015) 1–11.

141. BARNETT, Junaidah B. *et al.* - Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 19383207. 103:3 (2016) 942–951.

142. DERWAND, Roland; SCHOLZ, Martin; ZELENKO, Vladimir - COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. **International Journal of Antimicrobial Agents**. ISSN 18727913. 56:6 (2020).

143. RAHMAN, Mohammad Tariqur; IDID, Syed Zahir - Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? **Biological Trace Element Research**. ISSN 15590720. 199:2 (2021) 550–558.

144. NICE - Zinc | **COVID-19 Treatment Guidelines**, atual. 2021. [Consult. 2 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/zinc/>

145. GUILLIN, Olivia M. *et al.* - Selenium, selenoproteins and viral infection. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:9 (2019) 2101.
146. MAJEED, Muhammed *et al.* - An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. **Nutrition**. ISSN 18731244. 82(2021).
147. LUBOS, Edith; LOSCALZO, Joseph; HANDY, Diane E. - Glutathione peroxidase-I in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. **Antioxidants and Redox Signaling**. ISSN 15230864. 15:7 (2011) 1957–1997.
148. MAHMOODPOOR, Ata *et al.* - The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. **Immunological Investigations**. ISSN 15324311. 48:2 (2019) 147–159.
149. HIFFLER, Laurent; RAKOTOAMBININA, Benjamin - Selenium and RNA Virus Interactions: Potential Implications for SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). **Frontiers in Nutrition**. ISSN 2296861X. 7 (2020).
150. CARLSON, Bradley A. *et al.* - Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. Em **Proceedings of the Nutrition Society** [S.l.] : Cambridge University Press, Ago. 2010 [Consult. 30 jun. 2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S002966511000176X>
151. WOOD, Steven M. *et al.* - β -Carotene and selenium supplementation enhances immune response in aged humans. **Integrative Medicine**. ISSN 1096-2190. 2:2–3 (2000) 85–92.
152. HOFFMANN, Fu Kun W. *et al.* - Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4 + T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. **Journal of Nutrition**. ISSN 00223166. 140:6 (2010) 1155–1161.
153. BECK, Melinda A. *et al.* - Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. **The FASEB Journal**. ISSN 0892-6638. 15:8 (2001) 1481–1483.
154. VUNTA, Hema *et al.* - Selenium attenuates pro-inflammatory gene expression in macrophages. **Molecular Nutrition and Food Research**. ISSN 16134125. 52:11 (2008) 1316–1323.
155. MOGHADDAM, Arash *et al.* - Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:7 (2020) 1–13.

156. HABERLAND, A. *et al.* - Consequences of long-term selenium-deficient diet on the prostacyclin and thromboxane release from rat aorta. **Biological Trace Element Research**. ISSN 01634984. 81:1 (2001) 71–78.
157. ERSÖZ, Gülriz; YAKARYILMAZ, Ali; TURAN, Belma - Effect of sodium selenite treatment on platelet aggregation of streptozotocin-induced diabetic rats. **Thrombosis Research**. ISSN 00493848. 111:6 (2003) 363–367.
158. STEINBRENNER, Holger *et al.* - Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. **Advances in Nutrition**. ISSN 21565376. 6:1 (2015) 73–82.
159. ALEHAGEN, U. *et al.* - Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status. **European Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 14765640. 70:1 (2016) 91–96.
160. BROMAN, Lars Mikael *et al.* - Serum selenium in critically ill patients: Profile and supplementation in a depleted region. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. ISSN 13996576. 64:6 (2020) 803–809.
161. ALEHAGEN, Urban *et al.* - Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 13:4 (2018) e0193120.
162. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei 131/2015, 2015-09-04 - DRE**, atual. 2015. [Consult. 5 jul. 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/70186240/details/maximized>