

## Considerações sobre a participação dos ácidos graxos poli-insaturado ômega 3 na epidemia por COVID 19

### Considerations on the role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the COVID 19 epidemic

DOI:10.34119/bjhrv5n3-053

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

#### **Mahyara Markievicz Mancio Kus-Yamashita**

Mestre em Ciência dos Alimentos

Instituição: IAL - Instituto Adolfo Lutz

Endereço: Avenida Doutor Arnaldo, 355 – São Paulo, SP

E-mail: mahyara.kus@ial.sp.gov.br

#### **Jorge Mancini Filho**

Livre Docente em Ciência dos Alimentos

Instituição: FCF/USP – Universidade de São Paulo

Endereço: Avenida Prof. Lineu Prestes, 580, B 14 – São Paulo, SP

E-mail: jmancini@usp.br

#### **RESUMO**

COVID-19 doença causada pelo coronavírus SARS-COV-2, já infectou cerca de 400 milhões de pessoas em todo mundo desde sua descoberta no final de 2019 e cerca de 5,89 milhões de mortes. Mesmo com o avanço da vacinação, as pessoas ainda se contaminam e não há um tratamento específico para a doença. Deste modo, avaliar o uso de alimentos e suplementos alimentares que podem auxiliar no tratamento e ou prevenção desta doença é de extrema importância. Ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 possuem características de metabolismo e são precursores de mediadores lipídicos que estão intimamente relacionados com processos inflamatórios, além, de agirem no sistema imune, demonstrando ser potencialmente benéfico para o tratamento de pacientes com COVID-19. Poucos são os desfechos publicados dos estudos com a suplementação destes ácidos graxos, muitos estão em andamento, e, portanto em pouco tempo haverá mais respostas práticas para o que na teórica demonstra ser promissor.

**Palavras-chave:** ácidos graxos ômega-3, suplementos alimentares, doença por coronavírus 2019, alimentação, metabolismo.

#### **ABSTRACT**

COVID-19 disease caused by the SARS-COV-2 coronavirus, has infected more 400 million people worldwide since its discovery in late 2019 and about 5.89 million deaths. Even with the advancement of vaccination, people still become infected and there is no specific treatment for the disease. Thus, evaluating the use of foods and food supplements that can aid in the treatment and or prevention of this disease is of utmost importance. Omega-3 polyunsaturated fatty acids have metabolism characteristics and are precursors of lipid mediators that are closely related to inflammatory processes, besides acting on the immune system, showing to be potentially beneficial for the treatment of patients with COVID-19. Few are the published outcomes of studies with these fatty acids supplementation, many are in progress, and therefore in a short time we will have more practical answers for what in theory shows to be promising.

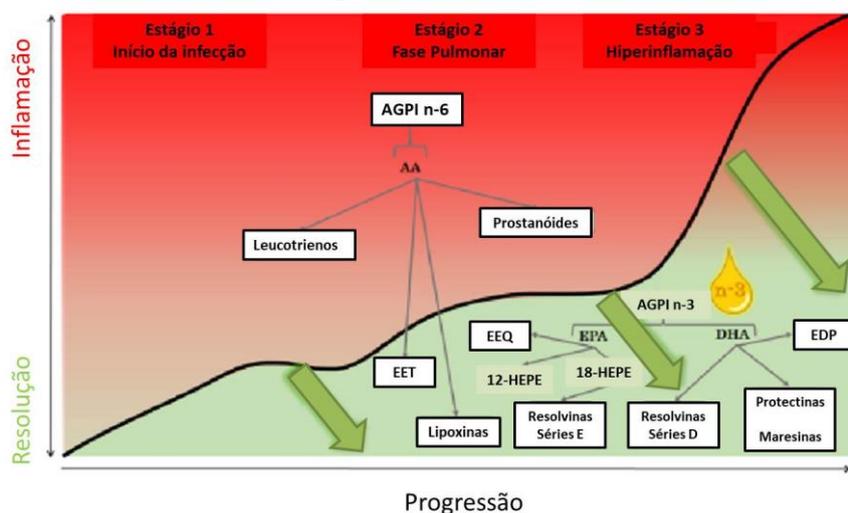
**Keywords:** omega-3 fatty acids, food supplements, coronavirus disease 2019, nutrition, metabolism.

## 1 INTRODUÇÃO

COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-COV-2, caracterizada por uma síndrome respiratória aguda grave. Embora 81% dos indivíduos sintomáticos tenham uma doença leve, 14% podem desenvolver uma doença grave caracterizada por dispneia e hipóxia. A gravidade da doença está associada com o avanço da idade, especialmente nas pessoas com mais de 65 anos, do sexo masculino, com doença pulmonar crônica, pessoas fumantes, indivíduos em estado de imuno comprometimento, obesidade, doença cardiovascular, incluindo hipertensão, diabetes e outras condições crônicas de saúde (CAVALCANTE et al., 2021; ASHER et al., 2021; CHANG et al., 2020). A doença da COVID-19 é caracterizada por elevação das citocinas inflamatórias, gerando uma liberação exacerbada de citocinas no organismo que também é denominada de *cytokine storm* – tempestade de citocinas. Deste modo, um tratamento ou uma suplementação indicada como prevenção desta doença, deve tentar minimizar justamente essa liberação de citocinas (ASHER et al., 2021). Ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) são precursores de substâncias pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e de um conjunto de mediadores de resolução da inflamação (*inflammation-resolving mediators* – IRMs, entre eles: resolvinas, maresinas e protectinas, que regulam negativamente a produção de citocinas inflamatórias e promovem um retorno à homeostase (ASHER et al., 2021). Especificamente, o ácido araquidônico (AA), AGPI ômega-6 (n-6) é precursor das vias lipoxigenase e ciclooxigenase, que geram leucotrienos e prostaglandinas, respectivamente. Em contraste, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), AGPI ômega 3 (n-3), são precursores para resposta da inflamação (Figura 1). AGPIs também pode ser metabolizado pelas enzimas epoxigenases do citocromo (CYP) P450 em seus respectivos epóxidos (Figura 1), que também regulam o reação inflamatória. Portanto aumentando o nível de AGPIs n-3 e diminuindo de AGPI n-6 no meio celular, o processo inflamatório terá uma possível reposta imune em direção à resolução da inflamação (Figura 1). No entanto, um teor baixo AGPIs n-3 para a proporção de AGPIs n-6 em geral indica um estado nutricional favorável à inflamação. (ARNARDOTTIR et al., 2021). Sabe-se que pacientes não COVID-19 com maiores ingestões de AGPIs n-3, bem como níveis mais elevados destes ácidos graxos no sangue, estão associados a níveis mais baixos de citocinas inflamatórias (ASHER et al., 2021). O consumo de suplementos alimentares, como os ácidos graxos ômega-3, podem ajudar

no tratamento e recuperação de pacientes graves infectados com SARS-COV-2, reduzindo a resposta inflamatória e a coagulação sanguínea excessiva. Esta hipótese é baseada no efeito bem documentado dos AGPIs n-3 de origem marinha, especificamente do EPA e DHA, na resolução da inflamação e em seu potencial para redução da coagulação e melhora da arritmia (ROGERO et al., 2020).

Figura 1: Via de metabolismo dos ácidos graxos poli-insaturados. Fonte: (ARNARDOTTIR et al., 2021)



Dadas as profundas preocupações de saúde pública relacionadas à atual Pandemia de COVID-19, fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de complicações graves dessa doença são urgentemente necessárias, especialmente aquelas que podem ser facilmente implementadas, como a mudança na alimentação ou na suplementação alimentar. Portanto o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura relacionando às ações dos AGPI n-3 no organismo e seu potencial de uso em pacientes com COVID-19.

## 2 HISTÓRICO DO COVID 19

Os primeiros casos do novo coronavírus foram verificados pela manifestação da síndrome respiratória aguda (SARS-COV) na China, em 2002, seguida por casos de coronavírus respiratórios (MERS-COV) no Oriente Médio em 2012. Tantos SARS-COV e MERS-COV são doenças infecciosas, letais e responsáveis por milhares de mortes nas últimas duas décadas. Um Comitê Internacional de Virologia que estuda os coronavírus avaliou o vírus responsável pelo recente surto em 2019 (COVID-19) e formalmente considerou-o relacionado ao SARS-COV, uma vez que estes tem cerca de 80% de semelhança e, conseqüentemente, foi denominado como síndrome respiratória aguda grave provocado pelo coronavírus 2 (SARS-COV-2) ou novo coronavírus 2019. A recente pandemia de COVID-19 foi primeiramente

relatada em Wuhan, província de Hubei, na China, no final de dezembro de 2019, quando uma série de casos de pneumonia de causa desconhecida foi relatada. Quatro meses depois, 167 países e territórios já haviam registrado 2 milhões de pacientes infectados e cerca de 140 mil mortes por COVID 19 (TORRINHAS et al., 2021). Em 11 de março, a COVID-19 foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia global e até 15 de fevereiro de 2022, o número cumulativo de pessoas diagnosticadas mundialmente com COVID 19 foi de 418 milhões com 927? mil mortes globais, sendo no Brasil estes valores de 27,8 milhões e 641 mil, respectivamente (DARWESH et al., 2021; OUR WORLD IN DATA, 2022). Os coronavírus infectam animais e humanos afetando os sistemas respiratório, gastrointestinal, cardiovascular e nervoso central. O SARS-COV-2 visa principalmente os pulmões, mas pode afetar muitos outros órgãos e sistemas, incluindo rins, coração, vasos sanguíneos, trato gastrointestinal e cérebro. Os sintomas de COVID-19 se manifestam como mialgia, febre, fadiga, dor de garganta, tosse seca, falta de ar, dores no corpo, congestão nasal, anosmia, dor abdominal e diarreia. Em alguns casos, a progressão severa da doença provoca lesão pulmonar aguda, síndrome aguda respiratória, insuficiência respiratória, sepse, insuficiência cardíaca e parada cardíaca súbita em poucos dias (HATHAWAY III et al., 2020; DARWESH et al., 2021; SHAKOOR et al., 2021). Deste modo a pandemia pode ser considerada um enigma, devido a gama de sintomas que esta causa, sendo que há pessoas contaminadas que não manifestam sintomas, e outros casos podem progredir em alguns dias para morte do paciente (KOTHAPALLI et al., 2020). A principal causa de morte por COVID-19 é a insuficiência causada pela síndrome do desconforto respiratório agudo, que ocorre em 15–29% dos casos. Mesmo em casos não fatais, a inflamação excessiva também pode atingir outros órgãos, por exemplo, com a manifestação de doenças cardiovasculares. (HATHAWAY III et al., 2020; DARWESH et al., 2021; ARNARDOTTIR et al., 2021). É importante ressaltar que há morbidade e mortalidade em idosos e indivíduos com doenças pré-existentes. Apesar do tratamento com corticosteroides, terapia antiviral e suporte respiratório mecânico, ainda não há um tratamento específico para COVID-19 (HATHAWAY III et al., 2020; DARWESH et al., 2021). Um evento adicional é a trombose generalizada, os trombos em pequenos vasos arteriais são semelhantes com uma coagulopatia. Tanto a inflamação quanto a trombose são mediadas por moléculas de sinalização derivadas de AGPI ou mais precisamente da mistura relativa deles presentes nas membranas celulares (KOTHAPALLI et al., 2020). A mortalidade por COVID-19 pode ir além de comprometer os pulmões. Os relatórios iniciais sugerem que 14% dos pacientes apresentam critérios de gravidade que, além de insuficiência respiratória, incluem choque circulatório e / ou disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. De 184 pacientes com

COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva (UTI) holandesa, 38% relataram ter coagulação sanguínea anormal e 33% tinham coágulos identificados. Os coágulos sanguíneos podem causar êmbolos pulmonares ou derrames. Além disso, as populações com alto risco de desenvolver as formas mais graves de COVID-19 não incluem necessariamente pacientes com doenças respiratórias, como esperado, mas sim pacientes com idade avançada, com obesidade, com diabetes, hipertensão ou síndrome metabólica (TORRINHAS et al., 2021). Esses pacientes compartilham de uma característica comum: todos possuem alterações que favorecem a hiperinflamação (inflamação crônica de baixo grau) e comprometimento da resolução inflamatória. A inflamação persistente encontrada nesses pacientes pode ser considerada um fator predisponente à trombose. Outras características comuns a essas condições são glicose sem controle e hiperglicemia (TORRINHAS et al., 2021). As primeiras duas semanas após a infecção com a síndrome respiratória aguda grave (SARS-COV-2, o vírus que causa COVID-19) são cruciais, pois determinaram se o paciente desenvolverá complicações graves, como a síndrome do desconforto respiratório agudo ou falência de outros órgãos, e isso dependem da carga de exposição ao vírus e da imunidade inata do indivíduo. Caso o vírus apenas comprometa as vias aéreas superiores, sem atingir os pulmões, o indivíduo tem uma chance maior de ter uma forma mais branda de COVID-19. No entanto, se o SARS-COV-2 atingir os alvéolos pulmonares, esse indivíduo terá mais replicações do vírus e necessitará de resposta imune mais específica. Deste modo, ocorrerá a tempestade de citocina, entre elas da interleucina 6 (IL-6) e uma disseminada coagulação intravascular, ambos são as causas mais comuns de morte pela infecção da COVID-19. Assim, o fortalecimento da imunidade inata é uma etapa crucial para bloquear a progressão desta síndrome, portanto uma alimentação saudável e balanceada pode ser o que precisa para melhorar a imunidade (CHANG et al., 2020). O estado nutricional do indivíduo tem um papel importante na defesa contra infecções irais; observações clínicas de desnutrição ou co-desnutrição em idosos foram considerados fatores de risco para a COVID-19 (PALLATH et al., 2021). Numerosos estudos têm relatado que pessoas desnutridas são mais suscetíveis a uma variedade de infecções, uma adequada nutrição pode preservar o sistema imunológico e melhorar sua funcionalidade. As deficiências nutricionais influenciam tanto na resposta imune quanto no risco de contrair doenças virais. Além disso, o estado nutricional pode corroborar com o estresse oxidativo no organismo, influenciando o genoma do vírus, podendo aumentar sua virulência (DOAEI et al., 2021; LORDAN et al., 2021). Neste contexto, durante a pandemia muitos indivíduos buscaram proteção adicional por meio do consumo de suplementos alimentares que julgavam conferir efeitos benéficos à imunidade. As vendas destes suplementares dispararam no início da pandemia; nos Estados Unidos, por exemplo, no período

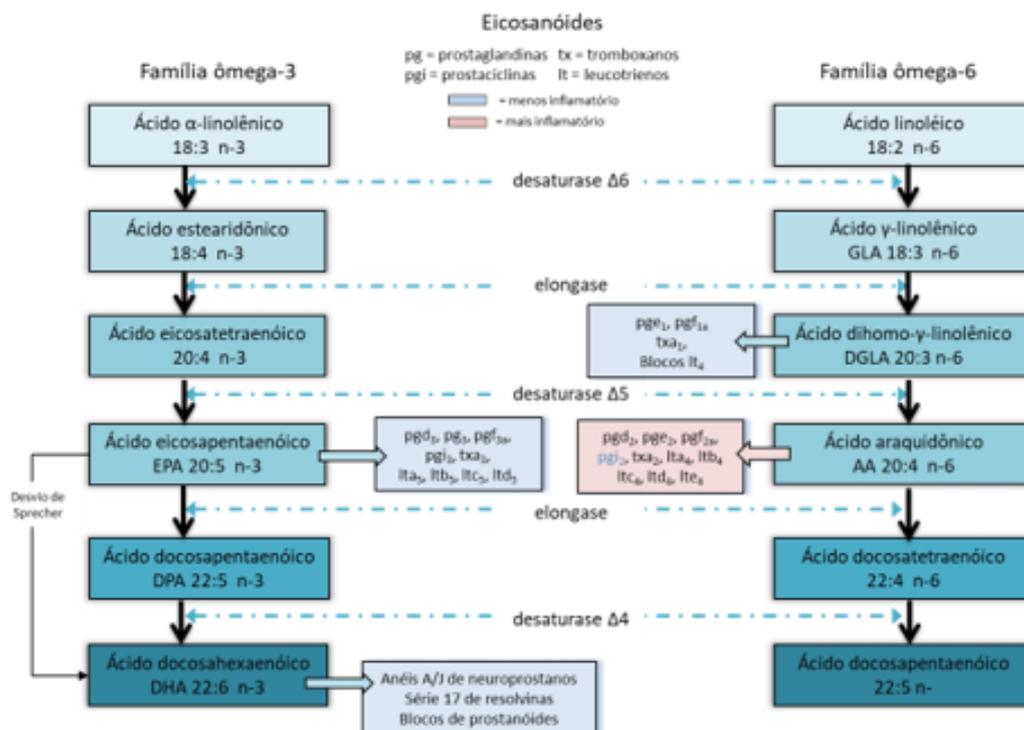
de seis semanas anterior a 5 de abril de 2020, as vendas aumentaram em 44% (\$ 435 milhões) em relação ao mesmo período em 2019. Tendência similar foi observada França, Nova Zelândia, Índia, China e no Brasil (LORDAN et al., 2021).

### 3 ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS ÔMEGA 3 (AGPIs n-3)

AGPIs n-3, podem ser uma abordagem profilática segura e relativamente barata para aqueles que têm alto risco para COVID-19. Para um problema que surgiu da natureza, podemos retornar à natureza para resolvê-lo. Os AGPIs n-3 têm sido estudados desde 1994, quando seus benefícios à saúde foram estabelecidos pela primeira vez. Estes ácidos graxos estão relacionados com a redução do risco de trombose em doença cardiovascular, podendo impactar positivamente nas doenças inflamatórias, na função cerebral função e na saúde mental, entre uma infinidade de outros benefícios (HATHAWAY III et al., 2020; KUS-YAMASHITA E MANCI-FILHO, 2017). AGPIs n-3, incluindo DHA (C22:6) e o EPA (C20:5), são ácidos graxos essenciais para várias células e órgãos, como o cérebro, olhos, sistema cardiovascular, sistema imunológico e crescimento humano geral, sabe-se que as membranas neurais de nossos neurônios contêm altas concentrações de AGPIs n-3. Também desempenham um papel importante na integridade estrutural e fluidez dos fosfolípidios da membrana celular; além disso, estes ácidos graxos influenciam na expressão gênica e são substratos para a síntese de mediadores lipídicos, como os eicosanóides (HATHAWAY III et al., 2020; CHANG et al., 2020; ROGERO et al., 2020; KUS-YAMASHITA E MANCINI-FILHO, 2017). Seu consumo pela dieta é fundamental, uma vez que o organismo sintetiza esses ácidos graxos em pequenas quantidades a partir do ácido  $\alpha$ -linoléico (ALA). A principal fonte de EPA e DHA são os pescados, destacando-se os peixes de água fria (CHANG et al., 2020; KUS-YAMASHITA E MANCINI-FILHO, 2017). Estudos tem evidenciado que AGPIs n-3 são mediadores importantes nas respostas imunes e podem amplificar as respostas anti-inflamatória. Estudos recentes têm mostrado que AGPIs n-3: EPA, DHA e ALA podem aumentar a estabilidade da membrana celular, regular função imunológica, bloquear as reações hiper inflamatórias, e reduzir a incidência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e complicações da infecção com COVID-19 (DOAEI et al., 2021). O AGPI n-3 mais simples é ALA (C18:3 n-3). No organismo, o ALA pode ser convertido por meio de uma série de alongamentos de cadeia e reações de dessaturação em outros AGPIs n-3. Por exemplo, o ALA é metabolizado em EPA que pode ser adicionalmente metabolizado em DHA, os dois AGPIs n-3 mais abundantes em tecidos de mamíferos. Os mamíferos carecem das enzimas (delta-12 e delta-15 dessaturases) para sintetizar ALA. Como tal, esses ácidos graxos

são descritos como essenciais e devem ser obtido a partir da dieta, através do consumo de peixe fresco, especialmente peixes oleosos, incluindo cavala, salmão, arenque, bacalhau e tainha, microalgas e outros invertebrados marinhos ricos em DHA e EPA. (HATHAWAY III et al.; DARWESH et al., 2021). Por outro lado, o ácido linoléico (LA, C18:2 n-6) é considerado a fonte primária dos AGPIs n-6. LA pode ser posteriormente metabolizado AA (C20: 4, n-6) pela mesma série de enzimas alongase e delta dessaturase da série de AGPIs n-3. Como os AGPIs n-3 podem competir pelo mesma via metabólica que AGPIs n-6, a suplementação de AGPIs n-3 pode reduzir a síntese de metabólitos derivados de AGPIs n-6, alterando assim o perfil metabólito, impactando em várias vias de sinalização no organismo, incluindo o sistema imunológico (Figura 2) (DARWESH et al., 2021). Os AGPIs n-3 estão abundantemente disponíveis na natureza em várias formas, como ácidos graxos livres, ésteres etílicos, triglicerídeos e fosfolipídios. Os lipídios da dieta após a ingestão são hidrolisados no lúmen intestinal. Ácidos graxos livres e monoglicerídeos são produtos de hidrólise, portanto são incorporados em micelas que contêm sais biliares e absorvidos nos enterócitos, principalmente por difusão passiva

Figura 2: Metabolismo dos ácidos graxos poli-insaturados das famílias ômega 3 e ômega 6. Fonte: Wikimidea.



Dentro dos enterócitos, os ácidos graxos livres são incorporados aos quilomícrons e, por meio da circulação linfática, entram na circulação e atingem os vários órgãos para posterior

oxidação, armazenamento ou metabolismo. Fatores como pH intestinal, secreção biliar, microrganismos, tipo de ligação química, ingestão concomitante com outros alimentos ou compostos, como o cálcio, afeta a absorção e, portanto, a biodisponibilidade. Uma dieta que consiste em ácidos graxos livres tem uma maior biodisponibilidade do que um éster. A absorção de EPA na forma de triglicerídeos é de 90%, ao passo que na forma de éster etílico é de 60%. O ALA tem baixa biodisponibilidade devido a uma maior taxa de oxidação, enquanto o DHA é mais biodisponível. A ligação dos AGPIs n-3 na posição sn-3 do glicerol aumenta a biodisponibilidade, facilitando a hidrólise da lipase. Um estudo em hamsters conduzido por Cholewski e colaboradores citado por Hathaway et al. (2020), mostrou que o DHA, quando presente na posição sn-2, facilita a absorção de ácidos graxos no intestino e sua incorporação no tecido. O metabolismo ocorre principalmente no fígado. ALA pode ser convertido em EPA e DHA por processo de dessaturação e alongamento. Estudos mostram que em homens jovens saudáveis, aproximadamente 8% do ALA dietético é convertido em EPA e de 0 a 4% é convertido em DHA. Enquanto em mulheres jovens saudáveis, 21% do ALA da dieta é convertido em EPA e 9% para DHA (HATHAWAY III et al., 2020). As diretrizes permaneceram inalteradas desde 2003, quando a American Heart Association recomendou o consumo de pelo menos 0,5 g /dia de AGPI n-3 para prevenir o risco de doença cardiovascular. Apesar disso, um estudo conduzido por Richter e colegas REF mostrou que mais de 90% dos americanos consumiram menos do que o valor ideal recomendado de AGPI n-3 na dieta (0,17 g / dia). Além da manutenção da saúde normal, os AGPI n-3 também são recomendados em dosagens específicas para uma variedade de condições inflamatórias (HATHAWAY III et al., 2020) . AGPIs n-3 são considerados pela Food and Drug Administration (FDA) como geralmente reconhecido como seguro (GRAS), ou seja esses ácidos graxos poderão causar algum efeitos adversos leves e não perturbadores, como um gosto desagradável, mau hálito e alteração no odor corporal, ou sintomas gastrointestinais leves, como náuseas, vômitos, fezes amolecidas ou aumento da frequência de fezes. Poucos pacientes relatam sintomas neurológicos, como tontura e insônia; no entanto, a maioria dos sintomas é muito leve e autolimitada (HATHAWAY III et al., 2020). AA, EPA e DHA, afetam os processos inflamatórios e respostas imunológicas. Os ácidos graxos EPA e AA competem pela lipoxigenase e ciclooxigenase nas vias para a síntese de eicosanóides, mediadores lipídicos tipicamente envolvidos na ativação da inflamação. Enquanto o AA é o precursor dos eicosanóides pró-inflamatórios, também conhecidos por serem imunossupressores e trombóticos, o EPA gera eicosanóides que são funcionalmente menos intenso e antitrombótico. Em geral, eicosanóides derivados de EPA e DHA são menos inflamatórios do que aqueles

derivados de AA Por exemplo, leucotrienos B5, que é derivado de EPA, tem um potencial quimiotático de 10 para 30 vezes menos potente em neutrófilos do que derivado de leucotrieno B4 da AA. Portanto, as respostas com EPA como substrato na síntese de eicosanóides tem menos potencial pró-inflamatório do que aqueles com AA como substrato. (ROGERO et al., 2020; TORRINHAS et al., 2021). Os receptores de eicosanóides normalmente têm uma afinidade mais baixa para mediadores derivados de EPA do que aqueles derivados de AA. AA é o principal precursor da síntese de eicosanóides devido à composição da membrana celular da maioria das células do sistema imunológico, elas contêm uma quantidade maior de AA. A mobilização de AA para a formação de eicosanóides ocorre pela ação da enzima fosfolipase A2 (PLA2), que é ativada por estímulos fisiológicos ou patológicos. O AA liberado é então oxidado enzimaticamente por meio de três enzimas: lipoxigenase (LOX), citocromo P450 e ciclooxigenase (COX), que geram aos leucotrienos (LTs), lipoxinas, ácidos hidroxieicosatetraenóicos (HETEs), ácidos trienóicos epoxieicosos (EETs) e prostanoídes, que incluem prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (TXs). A prostaglandina E2 (PGE2) é o metabólito mais estudado em regulação imunológica. Sua síntese ocorre em várias células, incluindo macrófagos, células dendríticas, fibroblastos e células endoteliais. O PGE2 está envolvido na vasodilatação, permeabilidade endotelial e aumento de dor. O PGE2 pode exercer ações pró-inflamatória e anti-inflamatória, e esse efeito heterogêneo depende, em parte, da regulação da expressão de seus receptores específicos. Assim, os eicosanóides desempenham um papel importante para a resposta imune do hospedeiro e sua síntese depende do tipo de ácido graxo e precursor (Figura 2) (ROGERO et al., 2020). O EPA e o DHA são precursores de resolvinas enquanto o DHA é o precursor de protectinas e maresinas – todos mediadores de pró-resolução especializada (SPMs). As resolvinas e as protectinas são liberadas durante a comunicação célula a célula durante a fase de resolução da inflamação, pela via biossintética transcelular e também participam da regulação e resolução da inflamação. Maresinas são sulfetos conjugados sintetizados por macrófagos, que participam da resolução da inflamação aguda e parecem promover a regeneração do tecido. Devido às suas propriedades específicas, resolvinas, protectinas e maresinas derivadas de AGPIs n-3 podem inibir a ativação de leucócitos polimorfonucleares e estimular o recrutamento de leucócitos não inflamatórias, que eliminam os restos da apoptose de neutrófilos (“efferocitose”). Esses SPMs também participam de processos pró-inflamatórios “sequestro” de citocinas e remoção de outros remanescentes, como resíduos de microorganismos invasivos, proporcionando a restauração da estrutura normal e homeostase do tecido. Com sua ação sobre a regulação de mediadores pró-inflamatórios, os SPMs diminuem a magnitude e a duração da inflamação, e estimulam a

reepitelização, a cicatrização de feridas e a regeneração de tecidos em modelos experimentais (TORRINHAS et al., 2021).

#### 4 OS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E A INFLAMAÇÃO

Até recentemente, a resolução da inflamação, ou seja, o processo pelo qual um sistema inflamado retorna à homeostase e reduz a inflamação, era considerado um processo passivo baseado principalmente na diminuição de fatores pró-inflamatórios. A produção de citocinas é parte da resposta inflamatória fisiológica natural e a produção exacerbada pode sugerir uma deficiência da resposta de resolução (TORRINHAS et al., 2021). No entanto, atualmente tem se conhecimento que a resolução da inflamação, na verdade, envolve a participação de algumas citocinas anti-inflamatórias, principalmente isoleucina (IL-10), mas é controlada principalmente pelos SPMs, sendo um processo ativo mediado por moléculas específicas (SOROKIN et al., 2020; TORRINHAS et al., 2021). Os SPMs são distintos de muitas outras moléculas de sinalização imunológica, desde a sua composição, eles são lipídios e não proteínas, como em sua ação no organismo. Embora os mediadores de proteínas pró-inflamatórias sejam altamente envolvidos na ativação de células imunes para identificação e destruição de organismos invasores, os SPMs aceleram o processo de limpeza e regeneração de tecidos, permitindo o retorno da homeostase. Os SPMs, são sintetizados a partir de AGPIs. Estes AGPIs incluem o AA n-6, e ácido EPA n-3 e DHA n-3. Mediadores lipídicos gerados a partir desses AGPIs podem participar tanto na ativação quanto na resolução de resposta do processo inflamatório (TORRINHAS et al., 2021). Portanto, os AGPIs n-3, são precursores da produção de SPMs por macrófagos e neutrófilos e o tratamento com AGPIs n-3 aumenta os níveis de SPMs na circulação. Os principais SPMs derivados dos ácidos graxos ômega-3 incluem mediadores lipídicos, chamados resolvinas da série E a partir do EPA e resolvinas da série D, protectinas e maresinas derivados do DHA. Um mecanismo chave de ação dos SPMs para suprimir a inflamação é a indução de esferocitose, o processo pelo qual macrófagos e outras células envolvem e eliminam as células apoptóticas. Por exemplo, foi demonstrado recentemente que a resolvina E1 derivada de EPA (RvE1) promove a fagocitose de neutrófilos apoptóticos e reduz inflamação pulmonar aguda em um modelo animal. Além disso, a protetina D1 derivada de DHA é um supressor inato da replicação do vírus influenza. (SOROKIN et al., 2020).

## 5 PARTICIPAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS EPA E DHA EM ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA INFLAMAÇÃO

EPA e DHA são conhecidos por desempenhar um papel fundamental na prevenção e tratamento de doença arterial coronariana, diabetes, hipertensão, artrite, e outras doenças inflamatórias e auto-imunes. Por exemplo, De Souza et al. citado por Rogero et al. (2020), avaliaram o efeito da suplementação de óleo de peixe por 8 semanas em pessoas com sobrepeso / obesidade e diabetes tipo 2 e observaram uma redução dos biomarcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) e melhora da sensibilidade à insulina. Estes dados corroboram com os de Moghadam et al citado por Sorokin et al. (2020), observaram redução das concentrações séricas de CRP, IL-2 e TNF- $\alpha$  em pacientes com diabetes tipo II após 8 semanas de suplementação com EPA e DHA. Uma característica da ativação descontrolada da resposta inflamatória, como a que ocorre na “tempestade de citocinas” presente em pacientes infectados com SARS-COV-2 em estado crítico, envolve a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios derivados de lipídios, acompanhados por estresse oxidativo exacerbado. Por esta razão, nos últimos anos, vários estudos têm investigado se EPA e DHA administrados durante a doença crítica podem modular a resposta inflamatória e, por sua vez, beneficiar os pacientes em estado crítico. Até o momento, resultados promissores foram obtidos (SOROKIN et al., 2020; ROGERO et al., 2020). As resolvinas derivadas de EPA e DHA desempenharam um papel importante durante a sepse. Pontes-Arruda et al. citado por Rogero et al. (2020) investigaram o efeito de administrar uma dieta enteral enriquecida com EPA, GLA (ácido gama linolênico) e antioxidantes por 28 dias em pacientes com sepse grave ou choque séptico que necessitavam ventilação mecânica. Os autores observaram que a dieta enriquecida com EPA e GLA contribuíram para melhores resultados clínicos nos indivíduos de UTI e que o grupo tratado apresentou menor taxas de mortalidade quando comparadas ao grupo controle. Curiosamente, Hosny et al. citado por Rogero et al. (2020), avaliaram a eficácia e segurança de altas doses de EPA e DHA suplementação (9 g/dia) em pacientes com estágio inicial sepse por 7 dias, os autores observaram que em comparação com o grupo controle, o grupo suplementado exibiu níveis mais baixos de PCR, IL-6 e pró-calcitonina, além de o grupo suplementado apresentar menor necessidade e duração da ventilação mecânica e redução do desenvolvimento de sepse grave (SOROKIN et al., 2020; ROGERO et al., 2020). AGPIs n-3 podem ser considerado um potencial terapêutico contra doenças associadas à inflamação. Estes ácidos graxos são mediadores da inflamação, influenciando nos processos como a quimiotaxia de leucócitos, a expressão de moléculas de adesão e na produção de eicosanóides. Esta e outras evidências indicam que AGPIs n-3 podem ter a capacidade de modular a resposta imune

adaptativa. Em estudo piloto realizado com 100 pacientes de COVID-19 foi verificado que aqueles com maiores concentração de AGPI n-3 no sangue tiveram um risco menor de morte devido às complicações da COVID-19. A quantidade de AGPIs n-3 no organismo pode afetar a inflamação associada a doenças graves, como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou sepse. A SDRA e a sepse são consideradas sintomas graves e preocupantes relacionados à COVID-19 (LORDAN et al., 2021). Em geral, estudos com administração parenteral de emulsões suplementadas com AGPIs n-3 demonstraram resultados favoráveis em termos de processos inflamatórios, respiratórios e clínicos. Uma meta-análise publicada por Pontes-Arruda, citado por Rogero et al. (2020), relataram uma redução significativa nos dias sem ventilação, falhas de órgãos, tempo de permanência na terapia intensiva e mortalidade em indivíduos com SDRA. Mais recentemente, uma revisão Cochrane citada por Rogero et al. (2020) mostrou que os pacientes com SDRA recebendo suplementos de EPA e DHA mostraram uma melhora significativa na oxigenação do sangue e redução na necessidade de ventilação, falhas de órgãos, tempo de permanência na UTI e mortalidade em 28 dias de suplementação. Assim, a suplementação com EPA e DHA pode ter importantes implicações em pacientes criticamente enfermos com COVID-19. Recentemente, várias revisões de pesquisa corroboraram essa ideia. (ROGERO et al., 2020). Pesquisa relacionada à SDRA sugere que os AGPIs n-3 podem ter algum potencial terapêutico. Um estudo randomizado duplo cego avaliou 16 pacientes com SDRA que receberam uma emulsão lipídica enriquecida com óleo de peixe ou uma emulsão lipídica de controle (composta de 100% de triglicerídeos de cadeia longa), os autores relataram uma redução estatisticamente significativa nos níveis de leucotrieno B4 no grupo que recebeu a emulsão enriquecida com óleo de peixe, sugerindo que a suplementação com óleo de peixe pode ter reduzido a inflamação. Uma recente meta-análise que analisou 10 ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos de AGPIs n-3 em pacientes com SDRA não encontraram evidências de qualquer efeito sobre a mortalidade, embora o efeito sobre desfechos secundários não puderam ser determinados devido à baixa qualidade das evidências. Contudo, outra meta-análise que examinou 24 ensaios clínicos randomizados estudando os efeitos dos AGPIs n-3 na sepse, incluindo sepse induzida por SDRA, foi verificado um efeito sobre a mortalidade quando AGPIs n-3 foram administrados por meio de nutrição enteral (LORDAN et al., 2021). Um estudo realizado por Gutierrez e colegas citado por Hathaway III et al. (2020) mostrou que AGPIs n-3 são incorporados por todo organismo na camada lipídica da membrana celular dos neutrófilos e produzem diferentes mediadores, como prostaglandinas, leucotrienos e maresinas. Estudos anteriores foram feitos para esclarecer o papel do AGPIs n-3 nos mecanismos anti-inflamatório. Por exemplo, Saifullah e colegas citado por Hathaway III et al.

(2020) realizaram um estudo para relacionar o consumo de EPA e DHA na dieta de pacientes em hemodiálise por 3 meses, e verificaram uma redução na proteína C reativa sérica, que é um mediador inflamatório produzido no fígado em resposta à inflamação. A sepse pode ocorrer após infecções e perturbam a homeostase do corpo levando à inflamação descontrolada e, em última instância, à falência de órgãos, choque e morte. Saedisomeolia e colegas citado por Hathaway III et al. (2020), conduziram um estudo para determinar as propriedades anti-inflamatórias de DHA e EPA em células epiteliais das vias aéreas infectado com rinovírus. Neste estudo, os pesquisadores incubaram células epiteliais das vias aéreas com EPA, DHA e AA por 24 horas e depois os infectou com rinovírus por 48 horas. Eles mediram interleucina-6, interleucina-8 e proteína-10, verificando que o DHA reduziu significativamente liberação destes compostos pelas células infectadas com diferentes cepas de rinovírus. Esta pode ser uma explicação da eficiência da AGPIs n-3 na redução da inflamação pela inibição do metabolismo de eicosanóides de AA, e consequente, redução de citocinas pró-inflamatórias (HATHAWAY III et al., 2020). A proteína do vírus de SARS-COV-2 induz ciclooxigenase-2 (COX-2), que é uma das principais enzimas para a síntese dos eicosanóides. Além disso, a indução de COX-2 pode ser necessária para replicação eficiente em estágio inicial do coronavírus. Portanto a inibição da COX-2 por inibidores conhecidos, por exemplo, celecoxib (Celebrex®) no início da infecção seria esperado que reduzisse a replicação viral. Inibidores de COX-2 são eficazes contra a artrite, assim como a suplementação com AGPI n-3, e evidências de ensaios clínicos randomizados indicam que o consumo de salmão rico em ômega-3 no contexto de um “portfólio de dieta antiinflamatória” reduz os sintomas da artrite reumatoide . A maioria dos inibidores seletivos de COX-2 foram removidos do mercado devido a eventos trombóticos intensificados, atribuídos ao reequilíbrio dos eicosanóides, como o aumento de tromboxanos A2 e da via ciclooxigenase 1 (COX-1). Um ambiente equilibrado com AGPI pode ser particularmente importante para evitar uma “tempestade de citocinas” potencializada pela COX-2 ou a hipercoagulopatia com características de uma “tempestade trombótica” (KOTHAPALLI et al.,2020).

## 6 COVID-19 E POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

A correlação entre pneumonia, uma condição inflamatória de alvéolos pulmonares com capacidade comprometida de troca gasosa e complicações cardiovasculares foram bem estabelecidos. Por exemplo, pacientes com doenças cardiovasculares são mais propensos a desenvolver pneumonia adquirida na comunidade e cerca de 8 a 25% dos pacientes com pneumonia desenvolvem pelo menos uma complicação cardíaca durante a internação. Os

episódios cardiovasculares exagerados após a pneumonia foram associados com aumento da mortalidade. Em consonância com essas observações, as complicações cardíacas têm sido relatadas em pacientes com COVID-19, como taquicardia e hipertensão, arritmia, cardiomegalia e disfunção diastólica que foram relatados em pacientes com SARS, além disso, a infecção com MERS-COV foi associada à miocardite aguda, edema do miocárdio e disfunção ventricular esquerda grave (DARWESH et al., 2021). No contexto do COVID-19, os pacientes com ou sem comorbidades cardiovasculares podem desenvolver complicações cardiovasculares secundárias à infecção por SARS-COV-2. Por exemplo, Wang et al. citado por Darwesh et al. (2021), relataram que entre 138 pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China, em 7,2% foram relatadas lesão cardíaca, ou anormalidades ecocardiográficas; destes 22% dos pacientes necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Além disso, a Comissão Nacional de Saúde da China informou que 12 % dos pacientes infectados com SARS-COV-2 e sem doenças cardiovasculares (DCV) conhecidas, tiveram níveis elevados de troponina ou parada cardíaca durante internação. Portanto, há evidências acumuladas de que pacientes com COVID-19 e DCV tem maior risco de desenvolver doenças graves (DARWESH et al., 2021). A taxa de mortalidade entre pacientes com DCV foi declarada como 10,5%, o que é muito maior do que a população em geral. Além disso, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na China, 4,2% dos casos confirmados e 22,7% das mortalidades se observava em pacientes com comorbidades cardiovasculares. Muitos pacientes de COVID-19 sofrem de persistência hipertensão, lesão miocárdica, miocardite, disfunção ventricular esquerda, arritmia e infarto do miocárdio. É importante ressaltar que as amostras de biópsia cardíaca coletadas de pacientes com COVID-19 demonstraram aumento da infiltração intersticial de células inflamatórias mononucleares fornecendo evidência de miocardite em pacientes com COVID-19. Portanto, o dano cardiovascular secundário da COVID-19 está atraindo cada vez mais atenção na prática clínica e o American College of Cardiology emitiu recentemente um relatório clínico para abordar as consequências cardiovasculares da infecção por SARS COV-2 (DARWESH et al., 2021).

## **7 CODIV-19 E O ESTADO NUTRICIONAL**

A deficiência nutricional de vitaminas e minerais tem sido observada em grupos de pacientes com risco de COVID-19, principalmente em idosos (OLIVEIRA et al., 2021; SHAKOOR et al., 2021; PALLATH et al., 2021). Neste grupo, a desnutrição foi identificada como a principal desordem nutricional para o funcionamento normal do organismo. Os resultados de um estudo em 12 regiões geográficas diferentes indicou uma incidência geral de

desnutrição de 23% nos idosos, que aumentou para 38,7% nos pacientes idosos hospitalizados e surpreendentes 50,5% em idosos em instituições de reabilitação. Uma maior incidência de desnutrição foi verificada em pacientes idosos com COVID-19 (PALLATH et al., 2021). Portanto, o estado nutricional é uma condição importante para COVID-19. A infecção causada pelo coronavírus gera uma resposta inflamatória aguda, refletindo em uma diminuição das proteínas actina e miosina que compõem os músculos. Acompanhada pelo aumento geral da inflamação, mapeados pelos indicadores, como proteína C reativa, ferritina, fator alfa de necrose tumoral, e das interleucinas, essas proteínas de fase aguda da inflamação utilizam como substratos albumina e proteína muscular, e portanto estes níveis nos músculos são afetados (PALLATH et al., 2021). Além disso, a diabetes mellitus é muito mais presente em pacientes idosos infectados pelo COVID-19 do que a população em geral. Um aumento na taxa de diabetes mellitus foi identificada como a causa do aumento das taxas de desnutrição em pacientes idosos com COVID-19. Por causa da disfunção glandular interna, os pacientes que sofrem de diabetes apresentam distúrbios no metabolismo dos três nutrientes principais, ou seja proteínas, gorduras e carboidratos, e isso demonstrou ser a principal razão para a desnutrição. Aliada com a diabetes mellitus, outras comorbidades como hipoalbuminemia e diminuição da circunferência da panturrilha (devido à baixa proteína muscular) foram caracterizados como fatores de risco independentes. Deste modo, o suporte nutricional deve ser aprimorado para os pacientes COVID-19 que sofrem de comorbidades (PALLATH et al., 2021). Outra consequência da desnutrição são sintomas gastrointestinais que agravaram a desnutrição em pacientes idosos, como diarreia, dor abdominal leve, náuseas, vômitos e apetite. Por final, como o apetite está relacionada à ansiedade, a pandemia causou ansiedade e estresse entre a população (PALLATH et al., 2021). Os pacientes ficam apreensivos com sua doença e com o isolamento de longo prazo. O desejo de uma interação social normal resultou em ansiedade, diminuindo assim o apetite, levando à desnutrição. Nutrição inadequada também causa uma resposta imunológica enfraquecida. Imediatamente após a internação hospitalar, todos os pacientes infectados devem ser avaliados quanto ao estado nutricional. Pacientes em risco de desnutrição podem aumentar seus níveis de proteína ao consumir suplementos nutricionais orais. Pacientes infectados que não apresentam risco de desnutrição devem manter seu estado nutricional consumindo quantidades adequadas de proteína (1,5 g/dia) e calorias (25- 30 kcal/dia), juntamente com micronutrientes como vitaminas e minerais. A ingestão desses micronutrientes tem demonstrado beneficiar os pacientes infectados devido a suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (PALLATH et al., 2021). Embora nossos genes não tenham mudado em 10.000 anos, grandes mudanças ocorreram em nossa alimentação, que começou há

75 anos na esteira da Segunda Guerra Mundial, com um grande aumento na ingestão de óleos ricos em AGPIs n-6, ocasionando a deficiência de ômega-3 em todo o mundo. Houve também uma mudança significativa na alimentação dos animais, que são fornecedores de carne, ovos e produtos lácteos, estes passaram de uma alimentação baseada em capim (rica em ALA) para uma com a introdução de ração (rica em óleos vegetais - LA). Deste modo os produtos de origem animal também tiveram uma alteração em seu perfil de ácidos graxos, aumentando mais uma vez a proporção de AGPIs ômega-6 / ômega-3, sendo este considerado um fator pró-inflamatório em humanos. Portanto, essa relação pode aumentar a suscetibilidade a COVID-19, particularmente na presença de genes variantes que aumentam a biossíntese do LA em AA e diminuem a conversão de ALA em DHA. Schwarz et al. citado por Simopoulos (2021), mostraram que os fatores de risco (como idade avançada, hipertensão, diabetes, e obesidade) para COVID-19, alteram a relação destas famílias de ácidos graxos e estão associados à doença grave e aumento da mortalidade (SIMOPOULOS, 2021). Os níveis de AGPIs n-3 provenientes dos alimentos nos países ocidentais estão abaixo das recomendações atuais, considerando tanto o ALA precursor da série de ômega-3 quanto derivados de cadeia longa, como o EPA e o DHA. Devido a grandes mudanças na produção agrícola e hábitos de consumo nos últimos 50 anos, o consumo atual de AGPIs n-6 é pelo menos igual à recomendação atual ou dependendo em alguns países é excessivo, enquanto a ingestão de AGPIs n-3 é quase sempre deficitária nos países ocidentais. Este cenário reflete a uma alta (10 vezes mais) na proporção n-6/n-3 desde os anos 80. Na França, por exemplo, a ingestão diária recomendada de ALA é de 2,2 g e 500 mg para EPA e DHA, sendo no mínimo 250 mg de DHA. Contudo, o estudo de consumo francês relatou em 2017 a média de consumo de 1g/dia de ALA e 286 mg/dia de EPA e DHA. Portanto, apenas 15% da população francesa atende a recomendação de ingestão de DHA, 8% para EPA e 1,6% para ALA. A composição do leite materno também é um bom biomarcador para os níveis de ingestão de AGPIs. Como esperado, ele demonstra uma falta de ômega-3 na maioria dos países ocidentais. Em uma grande variedade de outros países (38 países), a ingestão de AGPI n-3 variou de 0,02% da energia total na Bulgária (correspondendo a cerca de 40 mg/dia) a 0,44% da energia total na Islândia (correspondendo a 900 mg/dia). Para os autores deste estudo, apenas alguns poucos países têm uma ingestão ideal de AGPI n-3 acima de 0,2% da energia total (correspondendo a cerca de 410 mg/dia): Portugal (0,203%, ou seja, 420 mg/dia), Coreia do Sul (0,218%, ou seja, 450 mg/dia), Finlândia (0,228%, ou seja, 470 mg/dia), Noruega (0,244%, ou seja, 500 mg/dia), Malásia (0,341%, ou seja, 700 mg/dia), Japão (0,374%, ou seja, 760 mg/dia) e Islândia (0,435%, ou seja, 900 mg / dia). Esses de AGPI n-3 chamam a atenção na análise do contexto dessa pandemia e de suas complicações inflamatórias. De fato, os países

com uma alta ingestão de AGPIs n-3 (0,2% da ingestão energética total) têm um número muito baixo de vítimas em relação à população: mais de 4 vezes menor que a média dos 31 outros países (36 contra 175 mortes por milhão em junho de 2020) (WEILL et al., 2020). O enorme aumento na ingestão de AGPIs n-6 e a diminuição da ingestão de AGPIs n-3, aliado ao aumento na ingestão de frutose e alimentos ultraprocessados levaram à prevalência de doenças metabólicas, obesidade e um estado pró-inflamatório crônico que pode aumentar a suscetibilidade e a gravidade da infecção por COVID-19. A dieta atual é pró-trombótica e pró-inflamatório; e, portanto, prejudicial para a homeostase do organismo. É essencial que alimentação seja equilibrada em AGPIs n-6 e AGPIs n-3, e para isso devemos (1) reduzir a ingestão de óleos rico em AGPIs n-6 (por exemplo, óleo de milho, óleo de girassol, óleo de cártamo e óleo de soja), (2) aumentar a ingestão de óleos ricos em AGPI n-3 (por exemplo, canola, linhaça e chia), (3) aumentar a ingestão de óleos monoinsaturados (azeite, óleo de avelã e óleo de noz de macadâmia), e (4) diminuir o consumo de alimentos ultraprocessados que têm uma relação n-6/n-3 de 4:1. Isto é essencial para manter uma relação destes ácidos graxos saudáveis, a fim de diminuir a baixa inflamação crônica e manter um sistema imunológico normal/menos inflamatório que diminuir o risco de infecção com o COVID-19 (SIMOPOULOS, 2021).

## 8 CONCLUSÕES

Neste estudo foi verificado o potencial benéfico dos AGPI n-3 na pandemia de COVID-19, e pode-se verificar que sua ação no organismo pode auxiliar no combate dos sintomas desta doença, devido a suas propriedades anti-inflamatória e imunomoduladoras, bem como das suas características na nutrição, uma vez que existe um desequilíbrio das séries de n-6/n-3, demonstrando ser um fator de risco para COVID-19. Deste modo, estudos intervencionistas são necessários para corroborar com as evidências apresentadas em relação aos AGPIs n-3 no tratamento e/ou prevenção da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

- Arnardottir H, Pawelzik S, Öhlund W, Artiach G, Hofmann R, Reinholdsson I, et al. Stimulating the Resolution of Inflammation Through Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in COVID-19: Rationale for the COVID-Omega-F Trial. *Front Physiol.* 2021;11:1-7. Doi: 10.3389/fphys.2020.624657
- Asher A, Tintle NL, Myers M, Lockshon L, Bacareza H, Harris WS. Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2021;166:102250. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102250.
- Cavalcante LCL, Cavalcante LCL, Coutinho MVM, Lacerda RM, Arakaki RO, Cruz CM. Análise do perfil de infecção dos pacientes diabéticos infectados pela COVID 19 no período de 2020-2021. *Braz J Health Rev.* 2021;4(5):19930-19940.
- Chang JP, Pariante CM, Su KP. Omega-3 fatty acids in the psychological and physiological resilience against COVID-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2020;161:102177. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102177.
- Darwesh AM, Bassiouni W, Sosnowski DK, Seubert JM. Can N-3 polyunsaturated fatty acids be considered a potential adjuvant therapy for COVID-19-associated cardiovascular complications? *Pharmacol Ther.* 2021;219:107703. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107703.
- Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, Gholamalizadeh M, Bourbour F, Bagheri SE et al.. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *J Transl Med.* 2021;19(1):128. doi: 10.1186/s12967-021-02795-5.
- Hathaway D, Pandav K, Patel M, Riva-Moscoso A, Singh BM, Patel A, Min ZC, et al.. Omega 3 Fatty Acids and COVID-19: A Comprehensive Review. *Infect Chemother.* 2020;52(4):478-495. doi: 10.3947/ic.2020.52.4.478.
- Kothapalli KSD, Park HG, Brenna JT. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2020;162:102183. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102183.
- Kus-Yamashita MMM, Mancini-Filho J. Ácidos graxos. In: (2. ed.) ILSI ed. Série de Publicações ILSI Brasil - Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes. São Paulo: ILSI, v.17, 2017.
- Lordan R, Rando HM; COVID-19 Review Consortium, Greene CS. Dietary Supplements and Nutraceuticals Under Investigation for COVID-19. 2021. Update in: *mSystems.* 2021;6(3): PMID: 33564696; PMCID: PMC7872359.
- Muthuvattur Pallath M, Ahirwar AK, Chandra Tripathi S, Asia P, Sakarde A, Gopal N. COVID-19 and nutritional deficiency: a review of existing knowledge. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021;42(1):77-85. doi: 10.1515/hmbci-2020-0074.

Oliveira LV, Rolim ACP, Silva GF, Santos NR, Araújo LC, Braga VAL, et al. Modificações dos Hábitos Alimentares Relacionadas à Pandemia do Covid-19: uma Revisão de Literatura. *Braz J Health Rev.* 2021;4(2):8464-8477.

Our World in Data. Acesso [2022 Fev 15]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>

Rogero MM, Leão MC, Santana TM, Pimentel MVMB, Carlini GCG, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radic Biol Med.* 2020;20;156:190-199. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005.

Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* 2021;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003.

Simopoulos AP. Genetic Variation, Diet, Inflammation, and the Risk for COVID-19. *Lifestyle Genom.* 2021;14(2):37-42. doi: 10.1159/000513886.

Sorokin AV, Karathanasis SK, Yang ZH, Freeman L, Kotani K, Remaley AT. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.* 2020;34(8):9843-9853. doi: 10.1096/fj.202001451.

Torrinhas RS, Calder PC, Lemos GO, Waitzberg DL. Parenteral fish oil: An adjuvant pharmacotherapy for coronavirus disease 2019? *Nutrition.* 2021;81:110900. doi: 10.1016/j.nut.2020.110900.

Weill P, Plissonneau C, Legrand P, Rioux V, Thibault R. May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients? *Biochimie.* 2020;179:275-280. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.003.

Wikimedia Commons contributors. File:EFA to Eicosanoids-deutsch.svg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Sep 25, 18:12 UTC [acesso 2021 Dec 28]. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:EFA\\_to\\_Eicosanoids-](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:EFA_to_Eicosanoids-)