

Relação entre micronutrientes e prognóstico em indivíduos infectados por SARS-CoV-2: uma revisão sistemática

Relationship between micronutrients and prognosis in individuals infected with sars-cov-2: a systematic review

DOI: 0.37111/braspenj.2022.37.3.11

Clarelis Almeida do Nascimento¹
Ayla Nauane Ferreira dos Santos²
Ranna Adrielle Lima Santos³
Carolina Cunha de Oliveira⁴

Unitermos:

Covid-19. Micronutrientes. Suplementos Nutricionais. Prognóstico.

Keywords:

Covid-19. Micronutrients. Dietary Supplements. Prognosis.

Endereço para correspondência

Clarelis Almeida do Nascimento
Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Nutrição
Av. Marcelo Déda, 13 – Centro – Lagarto, SE, Brasil
– CEP: 49400-000
E-mail: clarelisalmeida@hotmail.com

Submissão:

22 de março de 2022

Aceito para publicação:

9 de setembro de 2022

RESUMO

Introdução: O novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi declarado pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia, relacionada a sintomas como febre, tosse, falta de ar e pneumonia. Evidências sugerem o reforço imunológico como atenuador dos sintomas mais graves, especificamente sintomas do trato respiratório, e um melhor desfecho clínico para esses indivíduos. O objetivo deste estudo foi identificar e sintetizar as melhores evidências sobre a associação entre suplementação ou status de micronutrientes e o prognóstico de indivíduos infectados por SARS-CoV-2. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática, realizada a partir dos bancos de dados PubMed, Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde, selecionando estudos transversais, de coorte, caso controle e ensaio clínico randomizado, relacionados a micronutrientes e o prognóstico do SARS-CoV-2. **Resultados:** Foram incluídos 39 estudos, os quais avaliaram a vitaminas D (VD) e C, zinco e cálcio, sendo que 30,7% destes investigaram os efeitos da suplementação e 69,3% avaliaram o status de micronutrientes em pacientes positivos para SARS-CoV-2. Dentre os estudos que avaliaram a suplementação de VD, 75% encontraram resultados positivos no prognóstico da doença. Dentre os estudos que avaliaram o status da VD, 18,5% não encontraram associação com o desfecho clínico. **Conclusão:** As evidências encontradas demonstram necessidade de manter níveis adequados de micronutrientes, como forma de atenuação dos sintomas graves e melhor prognóstico ao SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: The new coronavirus (SARS-CoV-2) was declared by the World Health Organization as a pandemic, related to symptoms such as fever, cough, shortness of breath and pneumonia. Evidence suggests immune reinforcement as a mitigation of more severe symptoms specifically in respiratory tract symptoms and a better clinical outcome for these individuals. The objective of this study was to identify and synthesize the best evidence on the association between supplementation or micronutrient status and the prognosis of individuals infected with SARS-CoV-2. **Methods:** This is a systematic review study carried out using PubMed, Science Direct and Virtual Health Library databases, selecting cross-sectional, cohort, case-control and randomized clinical trials related to micronutrients and the prognosis of SARS-CoV-2. **Results:** Thirty-nine studies were included, which evaluated vitamins D (VD) and C, zinc and calcium, 30.7% of which investigated the effects of supplementation and 69.3% evaluated the micronutrient status in SARS-CoV-2-positive patients. Of the studies that evaluated DV supplementation, 75% found positive results in the prognosis of the disease. Of the studies that evaluated the DV status, 18.5% found no association with the clinical outcome. **Conclusion:** The evidence found demonstrates the need to maintain adequate levels of micronutrients, as a way of mitigating severe symptoms and better prognosis for SARS-CoV-2.

1. Curso em Nutrição, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Lagarto, SE, Brasil.
2. Nutricionista, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Lagarto, SE, Brasil.
3. Nutricionista, Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil.
4. Doutora pela UFBA -Professora Adjunto (Departamento de Nutrição) -Universidade Federal de Sergipe Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Lagarto, SE, Brasil.

INTRODUÇÃO

Caracterizada como uma doença epidêmica emergente, o novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi declarado pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia^{1,2}. Desde então, múltiplos efeitos sintomáticos nos sistemas respiratório, hepático, neurológico e entérico foram relacionados ao vírus do SARS-CoV-2^{3,4}.

Apesar da maioria dos indivíduos cursar com a forma leve da doença, em alguns casos, a infecção pode evoluir para episódios mais graves e apresentar manifestações clínicas que incluem febre, tosse não produtiva, falta de ar, pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e choque séptico^{5,6}. Além disso, a letalidade do SARS-CoV-2 tem sido descrita como fortemente associada a indivíduos com idade superior a 60 anos, com comprometimento do sistema imune e/ou doenças pré-existentes, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, disfunção renal e doença cardiovascular⁷.

A hiperinflamação tem sido descrita como fator fisiopatológico na gravidade da doença e, por isso, o sistema imunológico individual desempenha papel importante na patogênese e suscetibilidade da infecção^{1,3,8}. Dessa forma, o controle inflamatório sistêmico é necessário para benefício da sobrevida global, assim o aporte alimentar e/ou suplementado de micronutrientes a nível satisfatório torna-se interessante⁹.

No entanto, a ingestão dietética de vários minerais e vitaminas é frequentemente insuficiente¹⁰. A imunomodulação surge como uma estratégia potencialmente atraente como redutora dos níveis elevados de citocinas pró-inflamatória em indivíduos infectados e que possuem deficiências nutricionais^{5,11}.

Evidências sugerem que agentes imunomoduladores podem minimizar a hiperinflamação na infecção por SARS-CoV-2^{1,12}. Alguns micronutrientes apresentam efeito protetor em infecções do trato respiratório por ação antioxidante e modulação da imunidade inata e adaptativa, o que pode causar impacto positivo no alívio de lesão pulmonar em infecções do trato respiratório, tornando-os importantes na defesa imunológica em indivíduos infectados pelo novo coronavírus^{5,13-18}. Além disso, os níveis séricos de micronutrientes têm sido relacionados às infecções causadas pelo SARS-CoV-2¹⁹⁻²¹.

Diante do exposto, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática para identificar e sintetizar as melhores evidências sobre a associação entre suplementação ou status de micronutrientes e o prognóstico de indivíduos infectados por SARS-CoV-2.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, que tem como questão a ser respondida: há alguma evidência disponível

sobre a associação entre a suplementação ou o status de micronutrientes e o prognóstico de indivíduos infectados por SARS-CoV-2? Para a elaboração do manuscrito foram seguidas as recomendações propostas pelo guia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²².

Os critérios PICOS (participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho do estudo) usados para definir a questão da pesquisa são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Critérios PICOS para inclusão dos estudos.

Parâmetros	Descrição
Participantes	Indivíduos adultos infectados por SARS-CoV-2
Intervenção/exposição	Suplementação de micronutrientes Deficiência de micronutrientes
Comparação	Indivíduos sem suplementação de micronutrientes Indivíduos sem deficiência de micronutrientes
Desfecho	Indivíduos com necessidade de ventilação mecânica, internação em UTI, tempo de internação e mortalidade
Desenho de estudo	Estudos transversais, de coorte, caso controle e ECR

ECR = ensaio clínico randomizado; UTI = unidade de terapia intensiva.

Estratégia de Busca e Critérios de Elegibilidade

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A pesquisa contemplou artigos publicados até fevereiro de 2022. Os termos de pesquisa incluíram as seguintes palavras-chave no título e/ou no resumo: “SARS-CoV-2” OR “COVID-19” OR “coronavirus” combinados com AND “micronutrients” OR “vitamin” OR “dietary supplements”. Os filtros foram aplicados para selecionar o tipo de documento (artigo) e o desenho dos estudos (transversal, de coorte, caso controle e ensaio clínico randomizado – ECR). Foram excluídas as publicações do tipo: revisão, relato de caso e série de casos.

Seleção dos Estudos

Os estudos foram considerados elegíveis quando relacionados com micronutrientes, infecção pelo SARS-CoV-2 e seu desfecho clínico. Foram considerados inelegíveis os estudos com crianças, avaliação de terapia medicamentosa, relato de casos e ausência de prognósticos.

Dois pesquisadores independentes conduziram uma pesquisa completa nos bancos de dados e avaliaram a lista de títulos e resumos de cada artigo. Se pelo menos um pesquisador considerou uma referência elegível, o artigo foi selecionado para avaliação completa. Em seguida, os pesquisadores avaliaram independentemente os textos

completos dos artigos selecionados para verificar se atendiam aos critérios de elegibilidade. As referências utilizadas nos artigos incluídos nesta revisão foram avaliadas para identificar outros estudos potencialmente elegíveis. Um terceiro autor decidiu qualquer discordância quanto à inclusão ou exclusão de algum artigo. Os artigos em texto completo que atenderam aos critérios de elegibilidade foram selecionados para inclusão na revisão final (Figura 1).

Extração dos Dados

Os dados foram extraídos por 2 pesquisadores, de forma independente, usando um formulário padronizado para coletar as seguintes informações: ano de publicação, país, desenho do estudo, número total de participantes (número de mulheres e homens), idade (média e/ou mediana), número total de indivíduos positivos para SARS-CoV-2, tipo de comparação (suplementação vs. não suplementação com micronutriente ou deficiência vs. sem deficiência de micronutriente) e principais resultados. Além das informações anteriores, para os estudos de suplementação foram identificados: micronutriente, dose e tempo de intervenção, enquanto para estudos comparando indivíduos com e sem

deficiência de micronutrientes foram coletados: ponto de corte para deficiência e quantidade de indivíduos deficientes.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foram utilizadas as ferramentas propostas pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health (NIH)*: 1) *NIH Quality Assessment tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*; 2) *NIH Quality Assessment tool for Case-Control Studies*; e 3) *NIH Quality Assessment of Controlled Intervention Studies*. As ferramentas do NIH classificam os estudos como bons, regulares ou ruins. As Tabelas Suplementares (S1-S3) reúnem as avaliações de qualidades dos estudos incluídos nesta revisão.

RESULTADOS

Foram identificados 157 estudos, destes 8 eram duplicatas. Após análise de título e resumo, 50 estudos foram excluídos, 99 seguiram para etapa de leitura do texto completo, sendo 39 artigos incluídos nesta revisão sistemática.

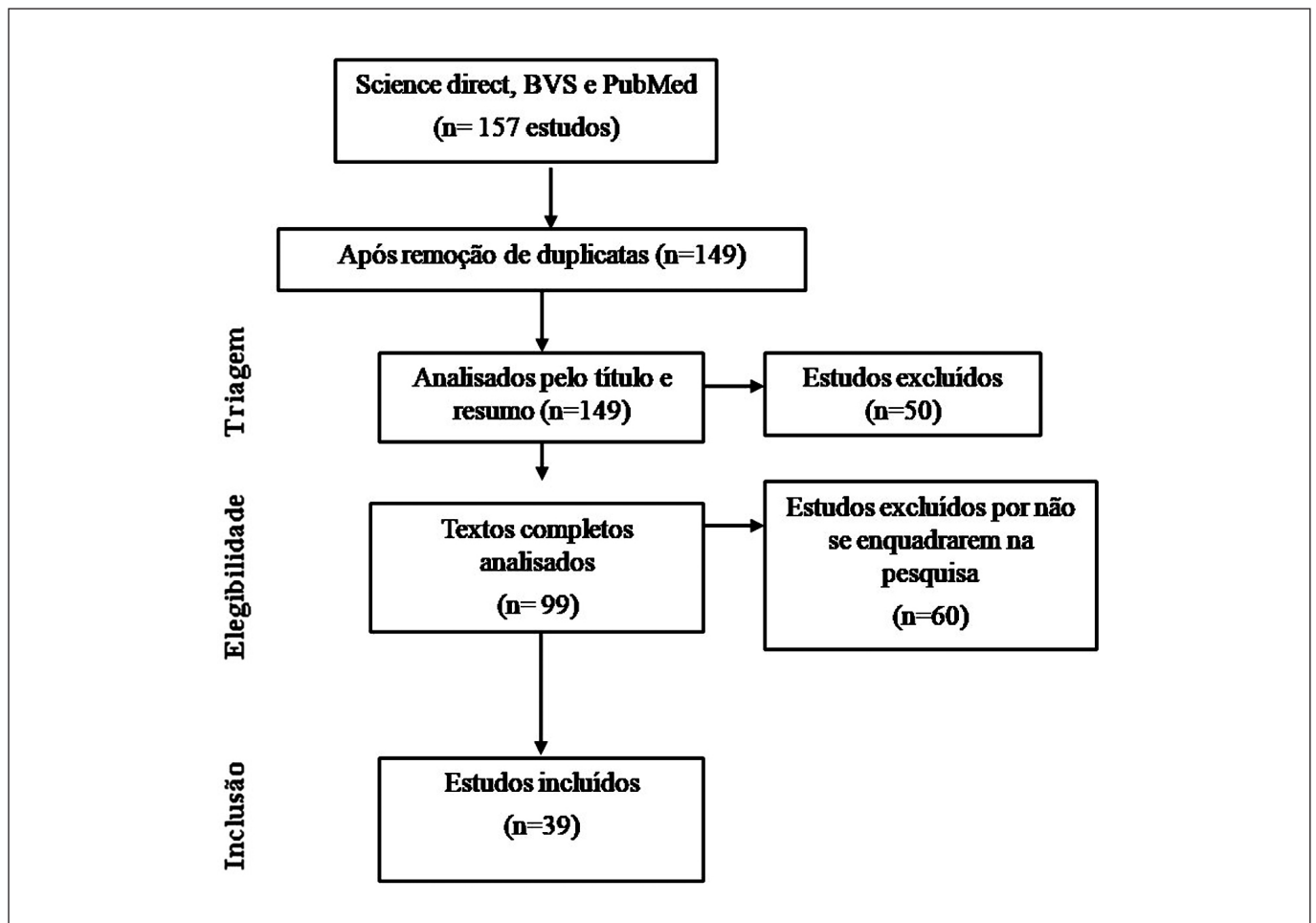


Figura 1 - Fluxograma de estratégia de pesquisa e seleção de estudos.

A Tabela 2 apresenta as características dos estudos incluídos nesta revisão. Quanto ao desenho de estudo, foram identificados estudos do tipo retrospectivo (n=7), prospectivo (n=1), estudos de intervenção controlados e não controlados (n=7), caso controle (n=3), transversais (n=6) e coorte (n=15). A maioria dos estudos foi realizada em países da Europa (n=13) e Ásia (n=13). Os micronutrientes isolados avaliados foram as

vitaminas D (n=28)^{4,6,7,12-16,24-27,29,30-33,35-38,41,42,44-48} e C (n=1)¹⁸ ou essas vitaminas combinadas com outros micronutrientes (n=4)^{2,5,11,23}, assim como o mineral zinco isolado (n=6)^{20,21,34,43,50}. Dentre estes artigos, 30,7% investigaram os efeitos da suplementação de micronutrientes e 69,3% avaliaram o status dos micronutrientes e sua relação com o prognóstico dos indivíduos positivos para SARS-CoV-2 (Tabela 2).

Tabela 2 – Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor (ano)	País	Desenho de estudo	Participantes Nº (H:M); idade (faixa etária)	Pacientes COVID-19	Micronutriente	Comparação
Abrishami et al. ³⁰ , 2020	Irã	Retrospectivo	73 (47:26); 55,18±14,98 anos	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Annweiler et al. ²⁴ , 2020	França	ECR	67 (15:51); 87,7±9,0 anos	100%	Vitamina D	Suplementação
Baktash et al. ³¹ , 2020	Reino Unido	Coorte prospectivo	105 (57:48); 81 anos	66,7%	Vitamina D	Status micronutriente
Castillo et al. ²⁷ , 2020	Espanha	ECR duplo cego	76 (45:31); 53±10 anos	100%	Vitamina D	Suplementação
Cereda et al. ³² , 2020	Itália	Coorte prospectivo	129 (70:59); 73,6±13,9 anos	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Annweiler et al. ²⁵ , 2020	França	ECR	77 (39:38); 88±5 anos	100%	Vitamina D	Suplementação
Frontera et al. ²¹ , 2020	EUA	Coorte multicêntrico	3473 (522:2951); 64 anos (mediana)	100%	Zinco	Suplementação
Gavioli et al. ³³ , 2020	EUA	Coorte retrospectivo	437 (210:217); 67 anos (mediana) (56 – 79 anos)	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Heller et al. ²⁰ , 2020	Alemanha	Transversal	35 (16:19); 77 anos (mediana)	100%	Zinco	Status micronutriente
Hernández et al. ¹³ , 2020	Espanha	Caso controle retrospectivo	413 (253:160); 61 anos (47,5 – 70)	52% (n=216)	Vitamina D	Suplementação
Jothimani et al. ³⁴ , 2020	Índia	Prospectivo	92 (ND); 34 anos	51% (n=47)	Zinco	Status micronutriente
Karahan et al. ³⁵ , 2020	Turquia	Retrospectivo	149 (81:68); 63,5±15,3 anos	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Ling et al. ¹² , 2020	Reino Unido	Transversal multicêntrico	Tameside General Hospital: 444 (245:199); 74 anos Royal Preston Hospital: 231 (125:106); 76 anos	64,5% (n=984)	Vitamina D	Status micronutriente e Suplementação
Luo et al. ³⁶ , 2020	China	Transversal retrospectivo	Amostra total: 895 SARS-CoV-2 (+): 335 (148:187); 56 anos SARS-CoV-2 (-): 560 (257:303); 55 anos	37,4% (n=335)	Vitamina D	Status micronutriente
Murai et al. ¹⁶ , 2020	Brasil	ECR duplo cego	237 (136:104); 56±14,4 anos	100%	Vitamina D	Suplementação
Pizzini et al. ³⁷ , 2020	Áustria	Coorte prospectivo multicêntrico	109 (65:44); 58±14 anos	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Radujkovic et al. ³⁸ , 2020	Alemanha	Coorte retrospectiva	185,95:90, idade média 60 (49-70)	100%	Vitamina D	Status micronutriente

Continuação Tabela 2 – Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor (ano)	País	Desenho de estudo	Participantes Nº (H:M); idade (faixa etária)	Pacientes COVID-19	Micronutriente	Comparação
Rastogi et al. ⁶ , 2020	Índia	ECR controlado por placebo	40 (ND); ND	100%	Vitaminas D	Suplementação
Tan et al. ²³ , 2020	Cingapura	Coorte	43 (26:17); Suplementação: idade média 58,4 (7) controle: idade média 64,1 (7,9)	100%	Vitaminas D e B12 Magnésio	Suplementação
Yao et al. ²⁸ , 2020	EUA	Retrospectivo	242 (138:104); 65 anos (intervenção); 71 anos (controle)	100%	Zinco	Status micronutriente
Ye et al. ³⁹ , 2020	China	Caso controle	142 (55:87); 43 anos (mediana)	43,7% (n=62)	Vitamina D	Status micronutriente
Ali et al. ⁵⁰ , 2021	Ásia (45 países) e Europa (39 países)	Retrospectivo	SI	ND	Zinco	Status micronutriente
Alguwaihes et al. ¹⁴ , 2021	Arábia Saudita	Caso controle retrospectivo	222 (135:87); 56,6 ±16,2	67,6% (n=150)	Vitamina D	Status micronutriente
Angelidi et al. ⁴¹ , 2021	EUA	Coorte retrospectivo	144 (64:80); 66 anos (mediana)	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Bennouar et al. ¹¹ , 2021	Argélia	Coorte prospectivo	120 (83:37); 62,3±17,6 anos	100%	Vitamina D + Cálcio	Status micronutriente
Charoenngam et al. ⁴² , 2021	EUA	Transversal retrospectivo	287 (151:136); 2 grupos (>60 e <60 anos)	100%	Vitamina D	Status micronutriente
González et al. ⁴³ , 2021	Espanha	Coorte	249 (127:122); 65 anos	100%	Zinco	Status micronutriente
Hastie et al. ⁴⁴ , 2021	Reino Unido	Coorte	341.484 (ND); ND	0.2%	Vitamina D	Status micronutriente
Infante et al. ⁴⁵ , 2021	Itália	Coorte retrospectivo	137 (89:48); grupo 1: 65±13 anos e grupo 2: 70±14 anos	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Lohia et al. ⁴⁶ , 2021	EUA	Coorte retrospectivo	270 (117:153); 63,8 anos	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Nasiri et al. ¹⁵ , 2021	Irã	Transversal	329 (167:162); 64,7±18,5 anos	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Notz et al. ²⁶ , 2021	Alemanha	Retrospectivo	26 (17:9); 59,5 anos	100%	Vitamina D	Suplementação
Orchard et al. ⁴⁷ , 2021	Inglaterra	Coorte	165 (ND); ND	100%	Vitamina D	Status micronutriente
Osman et al. ² , 2021	Omã	Coorte	445 (276:169); 50,8 anos	100%	Vitamina D + Cálcio	Status micronutriente
Siahkali et al. ¹⁸ , 2021	Irã	ECR	60 (30:30); ND	100%	Vitamina C	Suplementação
Sulli et al. ⁴ , 2021	Itália	Transversal retrospectivo	130 (60:70); 76±13 anos	50% (n=65)	Vitamina D	Status micronutriente
Thomas et al. ⁵ , 2021	EUA (Ohio e Flórida)	ECR	214 (82:132); 45,2±14,6 anos	100%	Vitamina C + Zinco	Suplementação
Tehrani et al. ⁴⁸ , 2021	Irã	Retrospectivo	205 (126:79); 59,71±14,92 anos	44,9% (n=92)	Vitamina D	Status micronutriente
Unsal et al. ²⁹ , 2021	Turquia	Retrospectivo	56 (18:38); 44 anos	100%	Vitamina D	Status micronutriente

ECR = Ensaio clínico randomizado; ND = Não determinado; SI = sem informação

A Tabela 3 apresenta os estudos com suplementação de micronutrientes, os protocolos e tempo de intervenção. Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, 8 avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D (VD) no desfecho da infecção pelo SARS-CoV-2, destes, 6 estudos encontraram resultados positivos no prognóstico da doença^{6,13,23-27}. Não foram encontrados resultados favoráveis em um estudo¹⁶.

Tabela 3 – Descrição das características e resultados dos estudos sobre a suplementação dos micronutrientes em indivíduos com SARS-CoV-2.

Autor (ano)	Grupo de participantes (suplementação: controle)	Protocolo	Resultado
Annweiler et al. ²⁴ , 2020	57:9	Suplementação oral: 80.000 UI de VD3 Controle: não receberam suplementação Tempo médio: 36±17 dias	O grupo suplementado obteve melhor taxa de sobrevivência em relação ao controle
Annweiler et al. ²⁵ , 2020	45:32	Grupo 1: 50.000 UI de VD3/mês ou doses de 80.000 a 100.000 UI a cada 2-3 meses antes do diagnóstico (n=29) Grupo 2: 80.000 UI de VD3 após o diagnóstico (n=16) Grupo 3 (controle): Sem suplementação (n=32) Tempo: 14 dias	Grupo 1 teve uma melhor taxa de sobrevida em idosos hospitalizados
Castillo et al. ²⁷ , 2020	50:26	Suplementação oral: 0,532 mg (1º dia), 0,266 mg (3º, 7º dia e semanalmente) de VD3 Controle: combinação de hidroxicloroquina e azitromicina Tempo: Até a alta hospitalar	Todos os pacientes tratados com VD3 receberam alta hospitalar Pacientes do grupo controle, 50% necessitaram de internação na UTI e houve 2 óbitos
Frontera et al. ²¹ , 2020	1006:2467	Suplementação: 250 mg Zn elementar Tempo: mediana de 3 dias	A taxa de mortalidade hospitalar foi menor no grupo suplementado
Hernandez et al. ¹³ , 2020	Grupo 1 [SARS-CoV-2 (+) sem suplemento]: 197 Grupo 2: [SARS-CoV-2 (+) com suplemento]: 19 Grupo 3 [SARS-CoV-2 (-) sem suplemento]: 197	Grupo 2: 25.000 UI de VD3/mês (11 pacientes) e 0,266 mg/mês de calcifediol (8 pacientes) Grupo 1 e 3: não receberam suplementação Tempo: ND	Grupo 2 teve menor incidência de UTI e menor tempo de internação
Murai et al. ¹⁶ , 2020	119:118	Suplementação: 200.000 UI de VD3 em 10 mL de óleo de amendoim (dose única) Controle: 10 mL de óleo de amendoim Tempo: alta hospitalar (média de 7 dias)	Uma única dose de VD3 não interferiu significativamente no prognóstico dos pacientes
Rastogi et al. ⁶ , 2020	16:24	Suplementação: 60.000 UI de VD3/dia Grupo controle: Água destilada Tempo: 14 dias	Houve redução do fibrinogênio no grupo suplementado. Não houve diferenças em outros parâmetros
Tan et al. ²³ , 2020	17:26	Suplementação: 1000 UI de VD3 + 150 mg de óxido de magnésio + 500 µg de vitamina B12 Tempo: < 4 dias	Grupo suplementado apresentou menor necessidade de oxigenoterapia e suporte em UTI em comparação com controle (25% vs. 58%)
Yao et al. ²⁸ , 2020	196:46	Suplementação: 440 mg de sulfato de Zn em dose diária (100 mg de Zn elementar). Controle: não receberam suplementação Tempo: ND	A suplementação com sulfato de zinco não foi significativamente associada a uma mudança no risco de mortalidade hospitalar
Notz et al. ²⁶ , 2021	26:ND	Suplementação: 200.000 UI de VD3 e 10.000 UI de VD3/dia via nutrição enteral Controle: ND Tempo: 15 dias	Níveis baixos de VD foram associados à ventilação mecânica prolongada
Siahkali et al. ¹⁸ , 2021	30:30	Suplementação: 6g de VC/dia Controle: não receberam suplementação Tempo: 5 dias	Sintomas como febre e mialgia foram significativamente mais frequentes no grupo controle
Thomas et al. ⁵ , 2021	Grupo 1: VC (n=48) Grupo 2: Zn (n=58) Grupo 3: VC + Zn (n=58) Grupo 4: sem suplementação (n=50)	Grupo 1: 8.000mg de VC (2-3x/dia) Grupo 2: 50mg de gluconato de zinco 1x/dia Grupo 3: ambas as terapias Grupo 4: sem suplementação Tempo: 28 dias	Não houve diferença significativa entre os grupos

ND = não determinado; VC = Vitamina C; VD3 = vitamina D3; UTI = unidade de terapia intensiva; Zn = zinco.

Constatou-se que 4 estudos avaliaram a suplementação de zinco e vitamina C, de forma isolada ou combinada^{5,18,21,28}. A suplementação de vitamina C demonstrou pouca significância na evolução do SARS-CoV-2¹⁸ e nenhuma redução nos sintomas entre os grupos de suplementação e controle no estudo²⁸. Além disso, um estudo evidenciou que a suplementação de zinco reduziu o risco de mortalidade²¹, enquanto outro descreveu que a suplementação de zinco não afetou o risco de mortalidade entre os indivíduos com SARS-CoV-2²⁸.

Para estudos que analisaram o status de micronutrientes, verificou-se que 27 avaliaram o status da VD isolada ou combinada com cálcio e zinco^{2,4,11,12,14,15,20,29-48}. Apenas 18,5% dos estudos (n=5) não encontraram associação entre a deficiência de VD com desfecho clínico^{12,32,37,46,47}. A Tabela 4 apresenta a descrição das características dos estudos, os diferentes pontos de corte para avaliação dos micronutrientes e os principais resultados.

Tabela 4 – Descrição das características e resultados dos estudos que avaliaram o status de micronutrientes em indivíduos com SARS-CoV-2.

Autor (ano)	Nº participantes Def.:Insuf.:Suf.	Status do micronutriente	Resultado
Abrishami et al. ³⁰ , 2020	ND:ND:ND	VD Deficiência: < 25 ng/mL	Níveis de VD foram relativamente menores entre os indivíduos que morreram
Baktash et al. ³¹ , 2020	74:ND:31	VD Deficiência: ≤ 30 nmol/L Tempo: 2 meses	Os níveis de VD foram significativamente menor em indivíduos com SARS-CoV-2, e esteve associado ao pior prognóstico
Cereda et al. ³² , 2020	99:30:ND	VD Deficiência severa: <10 ng/mL Deficiência: 10 a 20 ng/mL Insuficiência: 20 a 30 ng/mL Suficiência: > 30 ng/mL Tempo: ND	A deficiência de VD não demonstrou associação significativa com a mortalidade
Gavioli et al. ³³ , 2020	177:ND:260	VD Deficiência: < 20 ng/ml Suficiência: ≥ 20 ng/ml Tempo: média de 10 dias (6–20 dias)	Pacientes com deficiência de VD necessitam significativamente mais de suporte de oxigênio
Heller et al. ²⁰ , 2020	SI	Zn Deficiência: < 642,5 µg/L Tempo: mediana de até alta hospitalar (15 dias)	Os pacientes não sobreviventes demonstraram níveis mais baixos de Zn do que as amostras dos sobreviventes
Jothimani et al. ³⁴ , 2020	27:ND:20	Zn Deficiência: < 80 µg/dL Tempo: 10 dias	Indivíduos com SARS-CoV-2 eram deficientes em Zn quando comparados a adultos saudáveis. Baixos níveis de Zn em indivíduos com SARS-CoV-2 foram associados a maiores complicações, levando a hospitalização prolongada e aumento da mortalidade
Karahan et al. ³⁵ , 2020	103:34:12	VD Deficiência: <20 ng/mL Insuficiência: 21 – 29 ng/mL Suficiência: 30 ng/mL	A insuficiência de VD estava mais presente em indivíduos com SARS-CoV-2 grave. O nível sérico médio de VD foi significativamente menor em pacientes falecidos em comparação com os pacientes sobreviventes
Ling et al. ¹² , 2020	Hospital Tameside 87:80:63 Hospital Royal Preston 52:73:106 Hospitais Universitários 59:125:110	VD Deficiente: <25 nmol/L Insuficiente: 25-50 nmol/L Suficiente: > 50 nmol/L Tempo: 7 semanas	Os níveis de VD não foram associados à mortalidade por SARS-CoV-2 em nenhum dos hospitais
Luo et al. ³⁶ , 2020	446:ND:449	VD Deficiência: < 30 nmol/L Suficiência: ≥ 30 nmol/L Tempo: 2 meses e 5 dias	Os níveis de VD foram significativamente menores em indivíduos com SARS-CoV-2, e foi associada à gravidade da doença
Pizzini et al. ³⁷ , 2020	41:29:ND	VD Deficiência: < 30 nmol/L Insuficiência: 30 a 50 nmol/L Suficiência: > 100 nmol/L Tempo: 8 semanas	Níveis baixos de VD não predizem a gravidade da doença, sintomas persistentes, anormalidades na tomografia ou teste de função pulmonar prejudicada

Continuação Tabela 4 – Descrição das características e resultados dos estudos que avaliaram o status de micronutrientes em indivíduos com SARS-CoV-2.

Autor (ano)	Nº participantes Def.:Insuf.:Suf.	Status do micronutriente	Resultado
Radujkovic et al. ³⁸ , 2020	41:144:ND	VD Deficiência: < 12 ng/mL Insuficiência: < 20 ng/mL	A deficiência de VD esteve associada a uma maior taxa de hospitalização e necessidade de oxigenoterapia
Ye et al. ³⁹ , 2020		VD Deficiência: < 50 nmol/L Insuficiência: > 50 nmol/L Suficiência: ≥ 75 nmol/L	A deficiência de VD foi mais presente nos indivíduos com SARS-CoV-2, e esteve relacionado à gravidade da doença
Alguwaihes et al. ¹⁴ , 2021	166:ND:ND	VD Deficiência: < 50 nmol/L Deficiência grave: < 12,5 nmol/L	Níveis mais baixos de VD estavam presente em indivíduos com SARS-CoV-2. A deficiência grave de VD esteve relacionada com maior taxa de mortalidade
Ali et al. ⁵⁰ , 2021	ND:ND:ND	Zn Deficiência: não relata o valor de referência. Tempo: 30 dias	Não houve correlação estatisticamente significativa entre a deficiência de Zn e as mortes por SARS-CoV-2 na população asiática. Entretanto, houve correlação negativa estatisticamente significativa na população europeia
Angeliki et al. ⁴¹ , 2021	79: ND:65	VD Deficiência: < 30 ng/mL Suficiência: ≥ 30 ng/mL Tempo: média de 10 dias (5–18 dias)	Indivíduos com suficiência de VD apresentaram menor taxa de mortalidade e menor necessidade de ventilação mecânica
Bennouar et al. ¹¹ , 2021	67:23:30 (VD) 77:ND:43 (Cálcio)	VD Deficiência grave: 10 µg/L Deficiência: 10-20 µg/L Suficiência: >30 µg/L Cálcio Deficiência: < 2,2 mmol/L Tempo: 3 a 28 dias	Houve associação significativa entre deficiência grave de VD e hipocalcemia com mortalidade a curto prazo
Charoenngam et al. ⁴² , 2021	96:91:100	VD Deficiência: < 20 ng/mL	Os pacientes SARS-CoV-2 + com níveis de VD suficiente apresentaram menores taxas de óbitos, baixa admissão na UTI, intubação, SDRA
González et al. ⁴³ , 2021	58:ND:191	Zn Deficiência: < 50 µg/dL Tempo: ND	Deficiência de Zn se relacionou a pior apresentação clínica do SARS-CoV-2, maior tempo de recuperação e maior mortalidade
Hastie et al. ⁴⁴ , 2021	ND:ND:ND	VD Deficiência: < 25 nmol/L Insuficiência: < 50 nmol/L Tempo: ND	A insuficiência e a deficiência de VD foram associadas a maior risco de morte por SARS-CoV-2, porém não após o ajuste para potenciais fatores de confusão
Infante et al. ⁴⁵ , 2021	88:19:ND	VD Deficiência: < 30 ng/mL	Os níveis de VD foram maiores estatisticamente nos sobreviventes
Lohia et al. ⁴⁶ , 2021	95: ND:175	VD Deficiência: < 20 ng/mL Suficiência: ≥ 20 ng/mL Tempo: 50 dias	Não houve associação estatisticamente significativa dos níveis de VD com prognóstico do SARS-CoV-2
Nasiri et al. ¹⁵ , 2021	91:ND:238	VD Deficiência: < 20 ng/mL Insuficiência: 20 a 30 ng/mL Suficiência: > 30 ng/mL Tempo: 120 dias	O tempo de internação foi estatisticamente maior no grupo insuficiente para a VD, não houve associação com a taxa de mortalidade
Orchard et al. ⁴⁷ , 2021	116:ND:49	VD Deficiência: < 50 nmol/L Suficiência: ≥ 50 nmol/L Tempo: ND	A deficiência de VD foi associada a uma maior incidência de admissão na UTI
Osman et al. ² , 2021	VD 22:ND:ND Cálcio 306:ND:ND	VD e Cálcio Deficiência VD: <30 nmol / L. Hipocalcemia: < 2,1 mmol/L Tempo: ND	Houve correlação significativa entre hipocalcemia e internação em UTI e necessidade de oxigênio. Os níveis de VD não apresentaram correlação com o prognóstico

Continuação Tabela 4 – Descrição das características e resultados dos estudos que avaliaram o status de micronutrientes em indivíduos com SARS-CoV-2.

Autor (ano)	Nº participantes Def.:Insuf.:Suf.	Status do micronutriente	Resultado
Sulli et al. ⁴ , 2021	88:21:21	VD Deficiência severa: <10 ng/mL Deficiência: 10 a 20 ng/mL Insuficiência: 20 a 30 ng/mL Suficiência: > 30 ng/mL Tempo: 30 dias	Os níveis séricos de VD foram significativamente mais baixos em indivíduos com SARS-CoV-2
Tehrani et al. ⁴⁸ , 2021	25:85:88	VD Muito baixo: ≤10 ng/mL Insuficiência: 10-30 ng/mL Suficiência: 30-100 ng/mL Tóxico: ≥100 ng/mL Tempo: ND	Pacientes com a doença grave, a deficiência de VD pode afetar o curso da doença e a mortalidade
Unsal et al. ²⁹ , 2021	27: ND:29	VD Deficiência: <20 ng/mL Suficiência: ≥20 ng/mL Tempo: 6 meses	Maior morbidade e mortalidade em indivíduos com SARS-CoV-2 e níveis mais baixos de VD. A suplementação anterior a infecção pelo SARS-CoV-2 de VD apresentaram menor incidência de pneumonia

^a suficiência e insuficiência. Def. = deficiência; Insuf. = insuficiência; Suf. = suficiência.
ND = não determinado; SDRA = Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; SI = sem informação.

A avaliação da qualidade de cada estudo incluído nesta revisão sistemática pode ser acessada nas informações suplementares (Tabelas S1-S3). Dos estudos de coorte e transversais, 41,4% foram classificados como de boa

qualidade, enquanto todos os estudos de caso controle foram classificados como qualidade regular, enquanto dentre os estudos de intervenção, 71,4% apresentaram qualidade regular.

Tabela S1 – Quality assessment of observational cohort and cross sectional studies using The National Institutes of Health (NIH).

Study ID	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Total score	Quality
Abrishami et al. ³⁰ , 2020	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	√	√	11	Good
Baktash et al. ³¹ , 2020	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	x	√	√	12	Good
Cereda et al. ³² , 2020	√	√	NR	√	x	√	√	√	√	x	√	x	x	√	9	Fair
Frontera et al. ²¹ , 2020	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	x	√	10	Fair
Gavioli et al. ³³ , 2020	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	√	√	11	Good
Heller et al. ²⁰ , 2020	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	√	√	√	12	Good
Jothimani et al. ³⁴ , 2020	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	√	√	11	Good
Karahan et al. ³⁵ , 2020	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	x	x	√	11	Good
Ling et al. ¹² , 2020	√	√	√	x	x	√	√	√	x	x	√	x	√	√	9	Fair
Luo et al. ³⁶ , 2020	√	√	√	√	x	x	√	√	√	x	√	x	√	√	10	Fair
Notz et al. ²⁶ , 2020	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	x	12	Good
Pizzini et al. ³⁷ , 2020	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	√	13	Good
Radujkovic et al. ³⁸ , 2020	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	√	x	10	Fair
Tan et al. ²³ , 2020	√	√	√	√	√	x	√	x	√	x	√	x	√	√	10	Fair
Yao et al. ²⁸ , 2020	√	√	√	√	x	x	√	x	√	x	√	x	√	x	7	Fair
Angeliki et al. ⁴¹ , 2021	√	√	√	√	x	x	√	√	√	x	√	x	xx	√	9	Fair
Bennouar et al. ¹¹ , 2021	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	x	x	10	Fair
Gonzalés et al. ⁴³ , 2021	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	√	√	11	Good
Hasties et al. ⁴⁴ , 2021	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	√	√	10	Fair
Infanti et al. ⁴⁵ , 2021	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	√	√	11	Good

Continuação Tabela S1 – Quality assessment of observational cohort and cross sectional studies using The National Institutes of Health (NIH).

Study ID	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Total score	Quality
Lohia et al. ⁴⁶ , 2021	√	√	x	√	√	√	√	√	√	x	√	x	x	√	10	Fair
Nasiri et al. ¹⁵ , 2021	√	√	√	√	x	x	√	√	√	x	√	x	√	√	10	Fair
Charoenngam et al. ⁴² , 2021	√	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	x	√	√	12	Good
Ali et al. ⁵⁰ , 2021	√	x	NR	√	x	√	√	x	√	x	√	x	√	x	6	Fair
Orchard et al. ⁴⁷ , 2021	√	√	x	√	√	√	√	√	√	x	√	x	√	√	11	Good
Osman et al. ² , 2021	√	√	√	√	x	x	√	√	√	x	√	x	√	√	10	Fair
Sulli et al. ⁴ , 2021	√	√	NR	√	NR	√	√	NR	√	NR	√	NR	NR	√	8	Fair
Tehrani et al. ⁴⁸ , 2021	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	x	√	√	10	Fair
Unsal et al. ²⁹ , 2021	√	√	NR	√	√	x	√	√	√	x	√	x	√	√	9	Fair

Quality was rated as poor (0–4 out of 14 questions), fair (5–10 out of 14 questions), or good (11–14 out of 14 questions); NA: not applicable, NR: not reported
 Q1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?; Q2. Was the study population clearly specified and defined?; Q3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?; Q4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?; Q5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?; Q6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?; Q7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?; Q8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?; Q9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?; Q10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?; Q11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?; Q12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?; Q13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?; Q14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?

Tabela S2 – Quality assessment of case control studies using The National Institutes of Health (NIH).

Study ID	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Total score	Quality
Hernández et al. ¹³ , 2020	√	√	NR	√	√	√	√	x	√	√	x	√	9	Fair
Ye et al. ⁷ , 2020	√	√	NR	√	NR	√	√	x	√	√	x	√	8	Fair
Alguwaihes et al. ¹⁴ , 2021	√	√	NR	√	√	√	√	x	√	√	x	√	9	Fair

Q1. Was the research question or objective in this paper clearly stated and appropriate?; Q2. Was the study population clearly specified and defined?; Q3. Did the authors include a sample size justification?; Q4. Were controls selected or recruited from the same or similar population that gave rise to the cases (including the same timeframe)?; Q5. Were the definitions, inclusion and exclusion criteria, algorithms or processes used to identify or select cases and controls valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?; Q6. Were the cases clearly defined and differentiated from controls?; Q7. If less than 100 percent of eligible cases and/or controls were selected for the study, were the cases and/or controls randomly selected from those eligible?; Q8. Was there use of concurrent controls?; Q9. Were the investigators able to confirm that the exposure/risk occurred prior to the development of the condition or event that defined a participant as a case?; Q10. Were the measures of exposure/risk clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently (including the same time period) across all study participants?; Q11. Were the assessors of exposure/risk blinded to the case or control status of participants?; Q12. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically in the analyses? If matching was used, did the investigators account for matching during study analysis?

Tabela S3 – Quality assessment of case control studies using The National Institutes of Health (NIH).

Study ID	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Total score	Quality
Annweiler et al. ²⁴ , 2020	x	x	x	x	x	√	√	√	√	√	√	x	√	√	8	Fair
Castillo et al. ²⁷ , 2020	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	x	√	√	12	Good
Corvaisierr et al. ²⁵ , 2020	x	x	x	x	x	√	√	√	√	√	√	x	√	√	8	Fair
Murai et al. ¹⁶ , 2020	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	x	√	√	12	Good
Rastogi et al. ⁶ , 2020	√	√	x	x	x	√	√	√	√	x	√	x	√	√	9	Fair
Siahkali et al. ¹⁸ , 2021	√	√	x	x	x	√	√	√	√	xx	√	x	√	√	9	Fair
Thomas et al. ⁵ , 2021	√	√	x	x	x	√	√	√	√	√	√	x	√	√	9	Fair

Q1. Was the study described as randomized, a randomized trial, a randomized clinical trial, or an RCT?; Q2. Was the method of randomization adequate (i.e., use of randomly generated assignment)?; Q3. Was the treatment allocation concealed (so that assignments could not be predicted)?; Q4. Were study participants and providers blinded to treatment group assignment?; Q5. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' group assignments?; Q6. Were the groups similar at baseline on important characteristics that could affect outcomes (e.g., demographics, risk factors, co-morbid conditions)?; Q7. Was the overall drop-out rate from the study at endpoint 20% or lower of the number allocated to treatment?; Q8. Was the differential drop-out rate (between treatment groups) at endpoint 15 percentage points or lower?; Q9. Was there high adherence to the intervention protocols for each treatment group?; Q10. Were other interventions avoided or similar in the groups (e.g., similar background treatments)?; Q11. Were outcomes assessed using valid and reliable measures, implemented consistently across all study participants?; Q12. Did the authors report that the sample size was sufficiently large to be able to detect a difference in the main outcome between groups with at least 80% power?; Q13. Were outcomes reported or subgroups analyzed prespecified (i.e., identified before analyses were conducted)?; Q14. Were all randomized participants analyzed in the group to which they were originally assigned, i.e., did they use an intention-to-treat analysis?

DISCUSSÃO

Suplementação de Micronutrientes e Prognóstico

A maioria dos estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de VD no desfecho da infecção pelo SARS-CoV-2 observou resultados positivos no prognóstico da doença. Os estudos que avaliaram os efeitos da suplementação da VD observaram que o grupo suplementado apresentava menores complicações graves em comparação ao grupo controle, como menor necessidade de terapia intensiva e suporte de oxigênio^{6,13,23,26,27}. No entanto, é importante descrever que, no estudo de Tan et al.²³, houve suplementação combinada da VD com a vitamina B12 e magnésio.

A suplementação regular de vitamina D3 foi associada a menor gravidade do SARS-CoV-2 e melhor taxa de sobrevivência em idosos hospitalizados, sugerindo efeito protetor da suplementação a longo prazo, antes da infecção pelo SARS-CoV-2^{24,25}. Murai et al.¹⁶ não encontraram resultados positivos em suplementar uma única dose de 200.000 UI de vitamina D3.

Embora a suplementação de VD tenha apresentado efeitos benéficos no prognóstico do SARS-CoV-2, não houve um padrão no regime de suplementação ideal entre os estudos (dose de administração e tempo de suplementação).

No estudo de Thomas et al.⁵, a suplementação combinada de zinco e vitamina C demonstrou pouca significância na evolução do SARS-CoV-2. Para a suplementação de zinco, apenas em um estudo exerceu influência significativa no prognóstico dos pacientes, com redução de 24% no risco de mortalidade em relação ao grupo não suplementado²¹. Entretanto, Yao et al.²⁸ demonstraram que a suplementação de zinco em idosos SARS-CoV-2 positivos não esteve significativamente associada a uma mudança no risco de mortalidade hospitalar.

Segundo Siahkali et al.¹⁸, pacientes adultos em protocolo de suplementação de 6 g/dia vitamina C por 5 dias apresentaram redução nos sintomas de febre e mialgia. No entanto, no estudo de Yao et al.²⁸, com suplementação da vitamina C isolada e associada ao zinco, não foi identificada diferença significativa na redução dos sintomas em comparação ao tratamento padrão para infecção pelo SARS-CoV-2.

Status de Micronutrientes e Prognóstico

A deficiência de VD em indivíduos com SARS-CoV-2 positivo esteve relacionada com a gravidade da doença, maior tempo de internação, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade. Esses resultados sugerem que o nível de VD deficiente/insuficiente está relacionado a uma maior probabilidade de infecção pelo SARS-CoV-2, como também uma pior evolução clínica.

É importante ressaltar que a prevalência de indivíduos com idade igual ou maior a 60 anos nos estudos pode ter influenciado na possível associação entre a deficiência da VD e pior prognóstico da doença em indivíduos nessa faixa etária. Isso porque é comum os idosos apresentarem baixos níveis de VD, em decorrência do processo de envelhecimento e/ou menor exposição solar, somado à redução da capacidade de sintetizar VD na pele⁴⁹.

Os estudos demonstraram que o nível sérico de VD foi significativamente maior em indivíduos SARS-CoV-2 negativos, como apresentado por Sulli et al.⁴ (16,3 vs. 7,9 ng/mL; $p=0,001$), Chang et al.⁷ (55,6 nmol/L vs. 71,8 nmol/L), Luo et al.³⁶ (65,1% vs. 40,7%; $p<0,0001$), Alguwaihes et al.¹⁴ (35,8 vs. 42,5 nmol/L; $p=0,025$) e Baktash et al.³¹ (52,0 nmol/L vs. 27,0 nmol/L; $p=0,0008$). A deficiência de VD em indivíduos com SARS-CoV-2 positivo esteve relacionada com a gravidade da doença e piores desfechos clínicos^{15,26,29,30,33,35,38,41,42,44,45,48}.

É descrito que, ao avaliar a sobrevivência de indivíduos infectados e sua relação com os níveis de cálcio e VD, houve associação estatisticamente significativa entre a hipocalcemia e a hipovitaminose D, com maior taxa de mortalidade em um curto período de tempo¹¹. Por sua vez, constatou-se que a hipocalcemia em indivíduos SARS-CoV-2 positivos se relacionou com um maior tempo de internação, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), intubação e maior necessidade de oxigênio, porém não houve associação significativa entre o nível de VD e prognóstico².

Em relação ao zinco, indivíduos com níveis adequados desse mineral tiveram melhor evolução clínica e menor mortalidade^{19,20,34,43}. Estudos sugerem que a deficiência de zinco esteve relacionada com maior tempo de internação, pior evolução clínica e morte dos indivíduos com SARS-CoV-2 positivos^{34,43}. Resultados semelhantes foram encontrados por Heller et al.²⁰, em que os indivíduos não sobreviventes demonstraram níveis mais baixos de zinco do que os sobreviventes. Esses achados podem ser explicados devido à importância do zinco na inibição da replicação viral e, conseqüente, redução dos sintomas.

Quando comparada a deficiência de zinco entre a população asiática e europeia com SARS-CoV-2 positivos, observou-se uma prevalência da deficiência de zinco cerca de duas vezes maior na população asiática, o que pode estar relacionado à alimentação nos seus países. No entanto, uma correlação significativa foi constatada entre a deficiência de zinco na população europeia e mortalidade por SARS-CoV-2⁵⁰.

O presente estudo possui algumas limitações. Primeiro o fato de os artigos incluídos nesta revisão não apresentarem informações padronizadas sobre os protocolos de suplementação. Além disso, o tempo de intervenção varia

bastante entre os estudos, o que dificulta a comparação e pode interferir na interpretação dos resultados. Segundo, os pontos de corte utilizados foram diferentes entre os estudos, tornando as comparações difíceis, embora seja possível concluir que a deficiência de VD apresenta pior prognóstico para indivíduos com SARS-CoV-2. Terceiro, a amostra dos estudos variou bastante, especialmente quanto ao tamanho amostral e às características dos indivíduos avaliados. Além disso, a maioria dos estudos era observacional, resultando em um menor grau de evidência.

Nosso estudo apresenta alguns pontos fortes. Esta é a primeira revisão sistemática da literatura sobre a relação da suplementação e/ou status de micronutrientes com a infecção por SARS-CoV-2. Além disso, não houve restrição de busca de micronutriente específico, o que permitiu o levantamento dos principais nutrientes que estão sendo estudados sobre a relação com o prognóstico do SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática reforça a necessidade de manter níveis adequados de micronutrientes, especificamente os que estão relacionados ao sistema imunológico, como forma de prevenção e tratamento do SARS-CoV-2. Sugere que a suplementação pode atenuar os sintomas graves da doença, e que o status adequado de micronutrientes atua como fator protetor, fornecendo evidências sobre o papel dos micronutrientes e melhor prognóstico do SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

- Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020;509:280-7.
- Osman W, Al Fahdi F, Al Salmi I, Al Khalili H, Gokhale A, Khamis F. Serum calcium and vitamin D levels: correlation with severity of COVID-19 in hospitalized patients in Royal Hospital, Oman. *Int J Infect Dis*. 2021;107:153-63.
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020;23;12(4):1181.
- Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and lung outcomes in elderly COVID-19 patients. *Nutrients*. 2021;24;13(3):717.
- Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369.
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2022;98(1156):87-90.
- Chang FY, Chen HC, Chen PJ, Ho MS, Hsieh SL, Lin JC, et al. Immunologic aspects of characteristics, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Biomed Sci*. 2020;27(1):72.
- Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: the inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*. 2020;12(5):1466.
- Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients*. 2020;12(9):2738.
- Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(8):2358.
- Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Vitamin D deficiency and low serum calcium as predictors of poor prognosis in patients with severe COVID-19. *J Am Coll Nutr*. 2021;40(2):104-10.
- Jude EB, Ling SF, Allcock R, Yeap BXY, Pappachan JM. Vitamin D deficiency is associated with higher hospitalization risk from COVID-19: a retrospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4708-15.
- Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;106(3):1343-53.
- Alguwaihes AM, Sabico S, Hasanato R, Al-Sofiani ME, Megdad M, Albader SS, et al. Severe vitamin D deficiency is not related to SARS-CoV-2 infection but may increase mortality risk in hospitalized adults: a retrospective case-control study in an Arab Gulf country. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(5):1415-22.
- Nasiri M, Khodadadi J, Molaei S. Does vitamin D serum level affect prognosis of COVID-19 patients? *Int J Infect Dis*. 2021;107:264-7.
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, 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*. 2021;325(11):1053-60.
- Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C: an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(12):3760.
- Siahkali S, Zarezade B, Koolaji S, Alinaghi S, Zendeheh A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):20.
- Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2241-51.
- Heller L, Mota CR, Greco DB. COVID-19 faecal-oral transmission: are we asking the right questions? *Sci Total Environ*. 2020;729:138919.
- Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, Liu M, Lewis A, de Havenon A, et al. Treatment with zinc is associated with reduced in-hospital mortality among COVID-19 patients: a multi-center cohort study. *Res Sq*. 2020;rs.3.re-94509.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;79-80:111017.
- Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sebatier JM, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;204:105771.
- Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12(11):3377.

26. Notz Q, Herrmann J, Schlesinger T, Kranke P, Sitter M, Helmer P, et al. Vitamin D deficiency in critically ill COVID-19 ARDS patients. *Clin Nutr.* 2021;S0261-5614(21)00135-7.
27. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, 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". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
28. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, Tan HC, Moulick A, Milazzo C, et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest.* 2021;159(1):108-11.
29. Ünsal YA, Gül ÖÖ, Cander S, Ersoy C, Aydemir E, Ates C, et al. Retrospective analysis of vitamin D status on inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(12):2601-7.
30. Abrishami A, Dalili N, Mohammadi Torbati P, Asgari R, Arab-Ahmadi M, Behnam B, et al. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. *Eur J Nutr.* 2021;60(4):2249-57.
31. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalized older patients with COVID-19. *Postgrad Med J.* 2021;97(1149):442-7.
32. Cereda E, Bogliolo L, Klersy C, Lobascio F, Masi S, Crotti S, et al; NUTRI-COVID19 IRCCS San Matteo Pavia Collaborative Group. Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital. *Clin Nutr.* 2021;40(4):2469-72.
33. Gavioli EM, Miyashita H, Hassaneen O, Siau E. An evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with COVID-19 in New York City. *J Am Nutr Assoc.* 2021;41(2):201-6.
34. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020;100:343-9.
35. Karahan S, Katkat F. Impact of serum 25(OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(2):189-96.
36. Luo X, Liao Q, Shen Y, Li H, Cheng L. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 incidence and disease severity in Chinese People. *J Nutr.* 2021;151(1):98-103.
37. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, Böhm A, Egger A, Hoermann G, et al. Impact of vitamin D deficiency on COVID-19: a prospective analysis from the CovILD Registry. *Nutrients.* 2020;12(9):2775.
38. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients.* 2020;12(9):2757.
39. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity? A case-control study. *J Am Coll Nutr.* 2020;40(8):724-31.
40. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020;13(10):1373-80.
41. Angelidi AM, Belanger MJ, Lorinsky MK, Karamanis D, Chamorro-Pareja N, Ognibene J, et al. Vitamin D status is associated with in-hospital mortality and mechanical ventilation: a cohort of COVID-19 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(4):875-86.
42. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocr Pract.* 2021;27(5):484-93.
43. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients.* 2021;13(2):562.
44. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr.* 2021;60(1):545-8.
45. Infante M, Buoso A, Pieri M, Lupisella S, Nuccetelli M, Bernardini S, et al. Low vitamin D status at admission as a risk factor for poor survival in hospitalized patients with COVID-19: an Italian retrospective study. *J Am Nutr Assoc.* 2022;41(3):250-65.
46. Lohia P, Nguyen P, Patel N, Kapur S. Exploring the link between vitamin D and clinical outcomes in COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(3):E520-6.
47. Orchard L, Baldry M, Nasim-Mohi M, Monck C, Saeed K, Grocott MPW, et al. Vitamin-D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(6):1155-63.
48. Tehrani S, Khabiri N, Moradi H, Mosavat MS, Khabiri SS. Evaluation of vitamin D levels in COVID-19 patients referred to Labafinejad hospital in Tehran and its relationship with disease severity and mortality. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;42:313-7.
49. Sousa TGV, Araújo DSC, Santos LR, Melo SRS. Relationship between vitamin D deficiency, Alzheimer's disease, and cognitive dysfunction in the elderly: a systematic review. *RSD.* 2019;8(12):308121737.
50. Ali N, Fariha KA, Islam F, Mohanto NC, Ahmad I, Hosen MJ, et al. Assessment of the role of zinc in the prevention of COVID-19 infections and mortality: a retrospective study in the Asian and European population. *J Med Virol.* 2021;93(7):4326-33.

Local de realização do estudo: Universidade Federal de Sergipe (UFS), Lagarto, SE, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.