

## **Estudo do papel do estresse oxidativo e dos antioxidantes na infecção por SARS-CoV-2: uma revisão sistemática**

**Study of the role of oxidative stress and antioxidants in SARS-CoV-2 infection: a systematic review**

**Estudio del papel del estrés oxidativo y los antioxidantes en la infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática**

Recebido: 03/06/2022 | Revisado: 14/06/2022 | Aceito: 16/06/2022 | Publicado: 28/06/2022

**Pedro Henrique Zatti**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-0557>

Universidade de Caxias do Sul, Brasil

E-mail: [phzatti@ucs.br](mailto:phzatti@ucs.br)

**João Vitor Ferlito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0570-2189>

Universidade de Caxias do Sul, Brasil

E-mail: [jvferlito@ucs.br](mailto:jvferlito@ucs.br)

**Catia dos Santos Branco**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3709-3004>

Universidade de Caxias do Sul, Brasil

E-mail: [csbranc1@ucs.br](mailto:csbranc1@ucs.br)

### **Resumo**

Com a chegada do SARS-CoV-2 o mundo se viu em uma guerra contra a doença causada pelo vírus. Essa pode acarretar o comprometimento de sistemas, como do ciclo celular, do estresse, imunológicos e metabólicos, levando ao comprometimento da renina-angiotensina, que está envolvida no funcionamento de órgãos vitais. Paralelamente, se tem um desequilíbrio do sistema redox, desencadeado pela tempestade de citocinas inflamatórias, típica da doença. Esses desequilíbrios são pontos importantes para um pior prognóstico, além da existência de doenças prévias e a idade avançada. Por essas razões, muito se especulou sobre o uso de antioxidantes para prevenção ou combate viral. Neste contexto, a presente revisão sistemática buscou compreender os efeitos dos antioxidantes diante da infecção por SARS-CoV-2. Usando a base de dados Medline/Pubmed, foram explorados dados de estudos clínicos e observacionais retrospectivos e prospectivos, selecionando um total de 25 estudos. O tamanho amostral variou de 12 a 4314 indivíduos e a idade média foi de  $55,27 \pm 11,82$ . A maioria dos estudos utilizou a vitamina D (n=10) como intervenção, seguido pela vitamina C (n=6), zinco (n=5) e compostos fenólicos (n=4). Quanto a avaliação da qualidade dos estudos, foi encontrado um escore médio de 7,38 pontos para estudos clínicos e 9,28 pontos para estudos observacionais, indicando boa qualidade metodológica. Apesar de haver algumas evidências que apontam para os benefícios do uso de antioxidantes frente à doença, ainda não é possível se ter um consenso sobre seu real papel, motivo dado pela heterogeneidade dos estudos e a discrepância entre os resultados publicados.

**Palavras-chave:** COVID-19; Inflamação; Micronutrientes; Compostos fenólicos.

### **Abstract**

With the arrival of SARS-CoV-2, the world found itself in a war against the virus-caused disease. This can compromise systems such as the cell cycle, stress, immunological, and metabolic systems, leading to impairment of renin-angiotensin, which is involved in the functioning of vital organs. At the same time, there is an imbalance in the redox system, which is triggered by the disease's typical storm of inflammatory cytokines. These imbalances, along with the presence of previous diseases and advanced age, contribute to a poor prognosis of the disease. For these reasons, much has been speculated about the use of antioxidants to prevent or eliminate the virus. In this context, the purpose of this systematic review was to better understand the effects of antioxidants on SARS-CoV-2 infection. Using the Medline/Pubmed database, data from clinical and observational retrospective and prospective studies were explored, selecting a total of 25 studies. The sample size ranged from 12 to 4314 individuals and the average age was  $55.27 \pm 11.82$ . The majority of studies used vitamin D (n=10) as an intervention, followed by vitamin C (n=6), zinc (n=5), and phenolic compounds (n=4). Regarding the evaluation of the quality of the studies, an average score of 7.38 points for clinical studies and 9.28 points for observational studies was found, indicating good methodological quality. Despite some evidence pointing to the benefits of antioxidants against the disease, there is still no agreement on its true role, owing to a lack of robust evidence and discrepancy between published results.

**Keywords:** COVID-19; Inflammation; Micronutrient; Phenolic compounds.

## Resumen

Con la llegada del SARS-CoV-2, el mundo se encontró en una guerra contra la enfermedad causada por el virus. Este puede llevar al compromiso de sistemas, como el ciclo celular, el estrés, los sistemas inmunológico y metabólico, conduciendo al deterioro de la renina-angiotensina, que está involucrada en el funcionamiento de los órganos vitales. Al mismo tiempo, existe un desequilibrio en el sistema redox, provocado por la tormenta de citocinas inflamatorias, típica de la enfermedad. Estos desequilibrios son puntos importantes para un peor pronóstico de la enfermedad, además de la existencia de enfermedades previas y edad avanzada. Por estas razones, se ha especulado mucho sobre el uso de antioxidantes para prevenir o combatir lo virus. En este contexto, esta revisión sistemática buscó comprender los efectos de los antioxidantes en la infección por SARS-CoV-2. Utilizando la base de datos Medline/Pubmed, se exploraron datos de estudios clínicos y observacionales retrospectivos y prospectivos, seleccionando un total de 25 estudios. El tamaño de la muestra varió de 12 a 4314 individuos y la edad promedio fue de  $55,27 \pm 11,82$ . La mayoría de los estudios usaron vitamina D ( $n = 10$ ) como intervención, seguida de vitamina C ( $n = 6$ ), zinc ( $n = 5$ ), y compuestos fenólicos ( $n=4$ ). En cuanto a la valoración de la calidad de los estudios, se encontró un promedio de 7,38 puntos para los estudios clínicos y 9,28 puntos para los estudios observacionales, lo que indica una buena calidad metodológica. Aunque existe alguna evidencia que apunta a los beneficios del uso de antioxidantes contra la enfermedad, todavía no es posible llegar a un consenso sobre su papel real, lo que se debe a la heterogeneidad de los estudios y a la discrepancia entre los resultados publicados.

**Palabras clave:** COVID-19; Inflamación; Micronutrientes; Compuestos fenólicos.

## 1. Introdução

Desde a antiguidade, a humanidade vem buscando constantemente estratégias para superar a ameaça de doenças infecciosas, principalmente as virais, capazes de causar morbimortalidade em grande escala, como é o caso do vírus SARS-CoV-2 (Pike et al., 2014; Roychoudhury et al., 2020). Pertencente ao grupo dos coronavírus, esse ocasiona a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em humanos (Blanco-Melo et al., 2020), e atualmente já causou mais de 4 milhões de óbitos em todo o mundo (World Health Organization., 2021). A doença causada por esse vírus recebe a designação de COVID-19 e seus sintomas podem variar de um resfriado, a uma síndrome gripal ou até para uma pneumonia severa (Brasil, 2021). Pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 podem apresentar diferentes sintomas que incluem febre, tosse, apneia, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda de olfato e/ou paladar, entre outros (US, 2021).

Pesquisas demonstram que vias imunológicas, metabólicas e de estresse são ativadas pela infecção do SARS-CoV-2 (McIntosh et al., 2021) e a inflamação exacerbada, típica da doença, é considerada uma predição de mortalidade intra-hospitalar (Fu et al., 2020). Diante da interação viral com a enzima conversora angiotensina (ACE 2), ocorre o comprometimento do sistema renina-angiotensina, que está envolvido no funcionamento de órgãos vitais como os pulmões (Goyal et al., 2020).

Nessas condições, evidenciam-se infiltrações de neutrófilos nos capilares pulmonares, com extravasamento para os espaços alveolares e mucosite neutrofílica (Barnes et al., 2020). Paralelamente com a infiltração dos neutrófilos ocorre a liberação de citocinas inflamatórias, concomitante com a liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO). A exposição a essas espécies, tende a levar a translocação do Fator Nuclear Relacionado ao Eritróide 2 (Nrf2), que ativa as defesas endógenas antioxidantes, restaurando a homeostase redox (McCord et al., 2020). A ativação do Nrf2, diante da infecção viral, visa reduzir a expressão das enzimas de ligação que o coronavírus utiliza, a exemplo da ACE2 (Mendonca & Soliman, 2020). No entanto, tem sido mostrado que a proteína N do SARS-CoV-2 inibe essa ativação, provocando ainda mais inflamação e dano oxidativo (Laforge et al., 2020).

O controle do estresse oxidativo desencadeado pelo excesso de ERO é feito pelos sistemas antioxidantes. Esses incluem, predominantemente, enzimas antioxidantes com seus cofatores (inorgânicos - minerais) e coenzimas (orgânicos - vitaminas), além de outros compostos endógenos de baixo peso molecular (Sies, 2020). As defesas não enzimáticas devem ser obtidas da dieta e incluem as vitaminas E e C, glutathiona (GSH), carotenoides, compostos fenólicos (Bhatti et al., 2017), entre outros. Esses sistemas constituem a defesa natural contra o estresse oxidativo causado por diversas fontes, incluindo a infecção por SARS-CoV-2 (El-Missiry et al., 2021).

Empiricamente, alguns micronutrientes com ação antioxidante têm sido utilizados pela população frente à COVID-19. Minerais como zinco e magnésio, e as vitaminas B12, C e D são alguns exemplos. A explicação para seu uso seria a possível modulação imunológica positiva e controle do estresse oxidativo desencadeados por tais substâncias, como observado em um recente estudo transversal (Muhammad et al., 2021). Nesse estudo foi mostrado que pacientes com COVID-19 apresentavam concentrações de selênio, zinco, magnésio, cobre, vitaminas A, C e E, além das enzimas GSH, GPx, SOD e CAT menores que em indivíduos saudáveis. Em outro estudo transversal foi relatado que pacientes com níveis de vitamina D abaixo de 12 ng/ml, exibiam maior risco de desenvolver a forma grave da doença e evoluir a óbito. Os autores também relacionaram a gravidade da doença com o aumento da idade (Alsafar et al., 2021).

Apesar dessas evidências, até o momento, não há consenso sobre a efetividade dos antioxidantes na redução do risco do desenvolvimento da doença, assim como no seu tratamento. Neste contexto, nossa revisão buscou sistematicamente compreender se há efetividade no uso de antioxidantes diante da infecção por SARS-CoV-2.

## 2. Metodologia

Essa revisão sistemática foi desenvolvida usando a atualização *The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020, publicada em 2021 (Page et al., 2021).

### 2.1 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade desta revisão foram baseados na estratégia PICOS: P — Seres Humanos diagnosticados com COVID-19 (independentemente do grau de severidade da doença); I — Intervenção com antioxidantes; C — uso de antioxidantes *versus* placebo/controle/qualquer tipo de intervenção; O — melhora dos sintomas/redução do desfecho de morte; S — Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais retrospectivos ou prospectivos. Estudos realizados em animais, revisões sistemáticas, relatos de casos, opinião de especialistas, capítulos de livros, monografias, dissertações e teses foram excluídos.

### 2.2 Identificação e seleção dos estudos

Foi utilizada a base de dados Medline/Pubmed para busca dos estudos elegíveis publicados em 2020-2021 e sem restrição de idioma. A estratégia de busca e os descritores utilizados estão detalhadas na Figura 1. Dois revisores (PHZ; JVF) de forma independente realizaram as buscas e examinaram todos os títulos e resumos recuperados pela pesquisa para identificar artigos potencialmente elegíveis (Etapa 1). Quando houvesse divergência sobre a inclusão de algum registro considerado potencialmente elegível entre os dois revisores, um terceiro revisor (CSB) foi solicitado para determinar a inclusão do estudo.

Para os artigos considerados potencialmente elegíveis, após o processo de triagem inicial foi realizada a leitura na íntegra (Etapa 2). Os revisores então julgaram se o manuscrito poderia ser incluído na revisão a partir desta leitura completa. Ao final, pesquisas manuais foram realizadas nas listas de referência dos estudos incluídos na presente revisão. No caso de trabalhos indisponíveis para leitura na íntegra, os autores correspondentes foram contatados via e-mail.

### 2.3 Extração de dados

A extração de dados foi realizada a partir da leitura completa dos estudos selecionados por apenas um revisor (PHZ), enquanto outro revisor (JVF) foi responsável por revisar as informações extraídas. Os dados coletados dos estudos incluídos foram: (a) características dos voluntários (idade, sexo, gravidade da doença); (b) detalhes das intervenções; (c) medidas de desfecho e (d) resultados encontrados.

## 2.4 Qualidade metodológica/risco de viés

Para analisar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão, a escala PEDro foi utilizada. Esta escala possui a pontuação de 0 a 10 através da avaliação de 11 critérios, onde os critérios atendidos recebiam o escore de 1 ponto, caso um dos critérios não fossem atingidos a pontuação era 0. O primeiro item não contribuiu para a pontuação total e, portanto, a pontuação final está fora de 10. Desta forma, na escala PEDro pontuações mais altas indicam qualidade metodológica superior. Os documentos inclusos com uma pontuação < 4 pontos foram considerados “ruins”, 4-5 pontos são “regulares”, 6-8 são classificados como “bons”, e os escores de 9-10 pontos foram considerados “excelentes”. Os estudos observacionais foram avaliados através da escala *National Heart, Lung e Blood Institute*. Esta escala é composta por 14 critérios, e as questões 6, 7, 10 e 13 são aplicáveis apenas a estudos de coorte. Cada critério possui o escore de um ponto, quando o critério é atendido recebe um ponto, porém quando não atendido a pontuação zero foi atribuída, além disso os critérios podem ser "não aplicáveis", "não relatadas" ou "não é possível determinar".

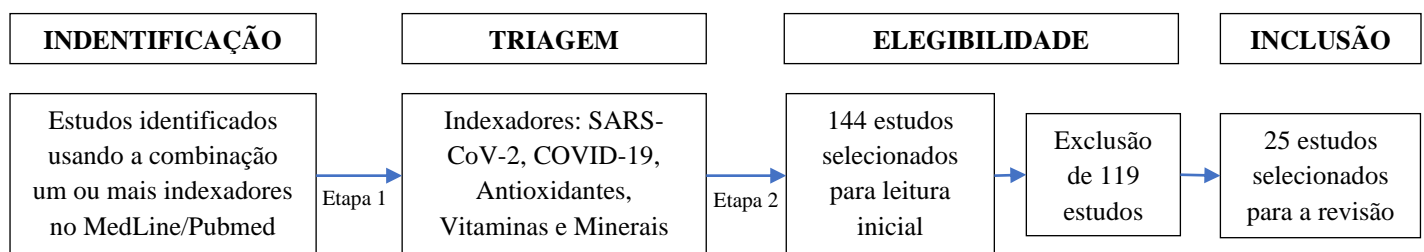
Esta avaliação foi considerada de forma independente por dois avaliadores (PHZ e JVF), caso houvesse discrepâncias entre eles, um terceiro avaliador (CSB) determinava se o critério foi ou não atendido.

## 3. Resultados

### 3.1 Busca dos artigos

Foram identificados 144 registros na base de dados MedLine/PubMed, sendo a última busca realizada em 13 de setembro de 2021. Após a leitura de títulos e resumos, 119 estudos foram excluídos. Finalmente, 25 estudos foram elegíveis para serem incluídos na revisão sistemática (Figura 1).

**Figura 1:** Fluxograma da estratégia de busca.



Fonte: Elaborado pelos autores.

### 3.2 Características dos artigos incluídos

As características dos estudos incluídos na presente revisão estão descritas no Quadro 1. Dentre os 25 registros selecionados, 18 possuíam o desenho de ensaios clínicos randomizados e sete estudos observacionais. O tamanho da amostra incluída na presente revisão variou de 12 até 4314 participantes. Em relação à população amostral, dois estudos conduziram a pesquisa com indivíduos da faixa etária de 30-39 anos, oito recrutaram sujeitos com 40-49 anos, sete possuíam voluntários entre 50-59 anos e oito com indivíduos  $\geq 60$  anos.

A respeito da origem dos estudos, quatro foram conduzidos na Índia e três nos Emirados Árabes. Países como o Brasil, Egito, Espanha, Estados Unidos, Itália, Irã, China e Paquistão contabilizaram dois estudos cada. Singapura e Reino Unido, um estudo.

Em relação ao critério de diagnóstico adotado, 20 utilizaram RT-PCR, um usou o teste de antígeno e um teste de sorologia (ELISA) e RT-PCR, enquanto três estudos não disponibilizaram essa informação. Em relação à severidade dos sintomas, dois estudos contemplaram pacientes leves à assintomáticos, nove leve à moderado, quatro graves à críticos, seguido por dois estudos contemplando pacientes leve à grave e dois estudos com moderado à grave. Os outros estudos não

classificaram desta forma seus pacientes.

Na maioria dos estudos, mais de um marcador clínico foi utilizado, com destaque para PCR (n=16), hemograma completo (n=14), d-dímeros (n=10), lactato desidrogenase (n=9) e marcadores hepáticos (n=8). Marcadores renais, parâmetros respiratórios e interleucina-6 foram empregados em seis estudos. Além destes, o escore *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA), marcadores séricos de ferritina, creatinina, ureia, zinco e marcadores de estresse oxidativo também foram mensurados, porém em menor frequência.

Dentre as intervenções, os antioxidantes mais investigados foram a vitamina D (n=10 estudos) e a vitamina C (n=6), seguido por zinco (n=5) e compostos fenólicos (n=4). Outros antioxidantes estudados em menor proporção foram as vitaminas B12 e E, curcumina, magnésio, selênio e N-acetilcisteína.

**Quadro 1:** Características dos estudos clínicos (n=18) e observacionais (n=7) incluídos na revisão sistemática.

TIPO DE ESTUDO	AUTOR E ANO	PARTICIPANTES	METODOLOGIA	PARÂMETROS AVALIADOS	INTERVENÇÃO	DESFECHOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Clínico	Taher et al., 2021	n=92 (47 intervenções; 45 placebos)  Faixa etária (57±18,7 anos)	Prospectivo randomizado (duplo-cego); pacientes hospitalizados leve/moderado	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>  SOFA  Tempo de permanência em UTI	40 mg/kg/dia de N-Acetilcisteína IV durante 3 dias	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Sem diferenças na melhora clínica, no tempo médio de permanência na UTI e óbitos
Clínico	Di Pierro, Derosa, et al., 2021	n= 42 (21 intervenções; 21 placebo)  Faixa etária (49,3±16,5 anos)	Randomizado; pacientes não hospitalizados leve/moderado	LDH, ferritina, d-dímeros, hemograma  Marcador de inflamação (PCR)	500 mg de quercetina (3 comprimidos nos 7 primeiros dias e 1 comprimido nos outros 7 dias)	Melhora clínica	Melhora dos sintomas e redução da permanência viral
Clínico	Devpura et al., 2020	n=95 (45 intervenções (grupo 1); 50 placebos (grupo 2)  Faixa etária (33,4 ± 9,4 versus 35,4 ± 10,4 anos)	Randomizado (duplo-cego); pacientes assintomáticos/sintomas leves	Contagem de leucócitos, VSG, ALT, AST, albumina, creatinina, bilirrubina  Marcadores de inflamação (PCR e IL-6)	Tratamento ayurvédico extrato vegetal 3,5 g 2x/d por 7 d + 4 gotas de óleo essencial, via nasal	Melhora clínica	100% de melhora clínica (grupo 1)  60% de melhora clínica (grupo 2)
Clínico	Elalfy et al., 2021	n= 113 (51 braço branco; 62 braços amarelo)  Faixa etária (37,5 e 37,9 anos)	Não randomizado; pacientes com sintomas moderados	Hemograma completo  Avaliação hepática  Depuração viral	Braço branco: Zinco (30 mg, 2 x ao dia)  Braço amarelo: nitazoxanida, ribavirina, ivermectina e zinco (30 mg, 2 x ao dia)	Melhora clínica	Sem diferenças no hemograma e avaliação hepática  Diferenças significativas na depuração viral
Clínico	Murai et al., 2021	n=240  Faixa etária (56,2 ± 14,4 anos)	Randomizado (duplo-cego); pacientes com sintomas moderado a grave	Hemograma completo D-dímeros, albumina, ureia, PTH, cálcio, perfil lipídico, creatinina. Marcadores de inflamação (VSG, PCR)	Intervenção (200.000 UI VIT D3 v.o.)  Placebo (10 ml óleo de amendoim)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Sem diferenças nos parâmetros bioquímicos e inflamatórios, melhora clínica e/ou mortalidade

Clínico	De Alencar et al., 2021	n=135 (68 intervenções; 67 placebos)  Faixa etária (47 a 70 anos)	Randomizado (duplo-cego); pacientes com sintomas graves	Leucograma, d- dímeros, LDH, eletrólitos  Marcador de inflamação (PCR)	Intervenção (21g NAC IV)  Placebo (dextrose 5% IV)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Sem diferenças na melhora clínica e/ou mortalidade
Clínico	Pawar et al., 2021	n= 140 (70 intervenções; 70 placebos)  Faixa etária (51,5 ± 33,5 <i>versus</i> 54,5 ± 29,5 anos)	Randomizado (duplo-cego); pacientes com sintomas leves a graves	Hemograma, d- dímeros  Marcador de inflamação (PCR)	Intervenção (525 mg curcumina + 2,5 mg de piperina v.o.)  Placebo (lactobacillus + VIT B)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Melhora clínica, redução do tempo de internação e mortalidade
Clínico	Lakkireddy et al., 2021	n=87  Faixa etária (45 ± 13 anos)	Randomizado (duplo cego); pacientes com sintomas leves/moderados	Hemograma completo  Níveis de VIT D, ferritina  Marcadores de inflamação (PCR, IL-6)	Intervenção (60.000 UI de VIT D; 1 x/d por até 10 dias)  Placebo (tratamento padrão)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Melhora nos parâmetros séricos  Sem diferença na duração média de internação  Sem diferença na mortalidade
Clínico	Entrenas Castillo et al., 2020	n= 76 (50 intervenções; 26 placebos)  Faixa etária (53 ± 10 anos)	Randomizado (duplo cego); pacientes hospitalizados	Hemograma, d- dímeros, marcadores renais e hepáticos, LDH, Marcadores de inflamação (PCR, IL-6)	Intervenção (calcifediol 0,532 mg no dia da internação, 0,266 mg no dia 3 e 7 até alta, UTI ou óbito; v.o.)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Melhora na necessidade de UTI e mortalidade
Clínico	Kumari et al., 2020	n=150 (75 intervenções; 75 placebos)  Faixa etária (52 ± 11 <i>versus</i> 53 ± 12 anos)	Randomizado (duplo cego); pacientes com sintomas graves	LDH  Marcador de inflamação (PCR)	VIT C (50 mg/kg/dia IV)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Melhora do tempo de internação  Sem diferença na mortalidade
Clínico	JamaliMog hadamSiah kali et al., 2021	n=60 (30 intervenções; 30 placebos)  Faixa etária (57,53 ± 53 <i>versus</i> 61 ± 15,90 anos)	Randomizado (duplo cego); pacientes hospitalizados com sintomas moderados	Hemograma  Marcador de inflamação (PCR)	VIT C (1,5 g IV a cada 6 horas, por 5 dias)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Sem diferenças no tempo de internação, permanência na UTI e mortalidade
Clínico	Sabico et al., 2021	n=73 (35 grupos 1); 38 grupos 2)  Faixa etária (49,8 ± 14,3 anos)	Randomizado; pacientes com sintomas leves a moderados	Hemograma, LDH, d-dímeros, perfil lipídico  Função hepática e renal  Marcador de inflamação (PCR)	VIT D3 por 14 dias  Grupo 1 (1000 UI)  Grupo 2 (5000 UI)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Sem diferenças no tempo de internação e mortalidade  Melhora frente a tosse e perda de paladar no grupo 2
Clínico	Abd-El salam et al., 2021	n=191 (96 intervenções; 95 placebos)  Faixa etária (43,48 ± 14,62 <i>versus</i> 43,64 ± 13,17 anos)	Randomizado (duplo cego); pacientes leves à críticos	Função renal e hepática, ferritina e albumina  Marcador de inflamação (PCR)	Intervenção (Zinco 220 mg 2x/d por 5 dias)  Placebo (hidroxicloroquin a)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Sem diferenças na melhora dos sintomas e mortalidade

Clínico	Thomas et al., 2021	n= 241 (48 grupos 1; 58 grupos 2; 58 grupos 3; 50 grupos 4)  Faixa etária (45,2 ± 14,6 anos)	Randomizado; pacientes com sintomas leves	n.a.	Grupo 1 (VIT C 8000 mg 10 dias)  Grupo 2 (Zinco: 50 mg 10 dias)  Grupo 3 (VIT C 8000 mg + Zinco 50 mg 10 dias)  Grupo 4 (placebo)	Internação  Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Sem diferenças na melhora clínica, número de internações e mortalidade
Clínico	Di Pierro, Iqtadar, et al., 2021	n= 152 (76 intervenções; 76 placebos)  Faixa etária (18 a 80 anos)	Randomizado; pacientes com sintomas leves a moderados	n.a.	Intervenção (quercetina 400 mg/d por 30 dias)	Necessidade e tempo de internação e oxigenoterapia  Mortalidade	Melhora na necessidade de UTI, oxigenoterapia e mortalidade
Clínico	Abulmeaty et al., 2021	n= 34 (18 intervenções; 16 placebo)  Faixa etária (45,08 ± 9,19 <i>versus</i> 52,80 ± 10,84 anos)	Randomizado; pacientes com sintomas moderados	Hemograma completo, ferritina  Função hepática e renal  Marcadores de inflamação (PCR, IL-6 e TNF-alfa)	Intervenção VIT A 1500 µg, VIT E 90 mg, VIT C 250 mg, selênio 15 µg, zinco 7,5 µg por 10 dias	Melhora clínica	Melhora na avaliação hepática e na inflamação
Clínico	Zhang et al., 2021	n= 56 (27 intervenções; 29 placebos)  Faixa etária (67 ± 14,3 <i>versus</i> 66,7 ± 12,7 anos)	Randomizado; pacientes com sintomas graves	Hemograma, d- dímeros  SOFA  Marcadores de inflamação (PCR, IL-6)	VIT C 24 g IV; 12/12 h; 7 d)	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Sem diferenças na pontuação SOFA  Melhora do marcador IL-6  Tendência de redução do tempo de mortalidade
Clínico	Tan et al., 2020	n= 43 (17 intervenções; 26 controles)  Faixa etária (58,4 ± 7 <i>versus</i> 64,1 ± 7,9 anos)	Pacientes hospitalizados; sintomas leves a moderados	Saturação (SpO2)	1000 UI/d de VIT D3 + 150 mg/d de magnésio + 500 mcg de VIT B12 v.o. por 30 dias	Melhora clínica	Melhora nos parâmetros respiratórios
Observacion al	Meltzer et al., 2020	n= 4314  Faixa etária (45,9 ± 17,6 <i>versus</i> 51 ± 18,6 anos)	Dados obtidos dos registros de saúde do país  grupo 1 (<20 ng/mL VIT D)  grupo 2 (>20 ng/ml VIT D)	Níveis séricos de VIT D	n.a.	Diagnóstico para COVID-19	grupo 1 (19%) testaram positivo  grupo 2 (12%) testaram positivo  Aumento da incidência relacionada à idade
Observacion al	Giannini et al., 2021	n=91  Faixa etária (74 ± 13 anos)	Retrospectivo; pacientes tratados com VIT D 400,000 UI / dia por 2 dias	Níveis séricos de VIT D	n.a.	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Mortalidade e necessidade de UTI associados positivamente com baixos níveis de VIT D

Observacion al	Alcala-diaz et al., 2021	n=537 (79 intervenções; 458 controles)  Faixa etária (69,15 ± 15 versus 65 ± 16 anos)	Retrospectivo; pacientes hospitalizados tratados com calcifediol (0,266 mg V.O.; 1 x/s até alta)	Hemograma completo + coagulação, LDH, ferritina  Função hepática e renal  PCR, IL-6, SaO2	n.a.	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Redução da mortalidade no grupo intervenção
Observacion al	Zhao et al., 2021	n=12  (6 graves e 6 críticos)  Faixa etária (56 e 63 anos, respectivamente)	Retrospectivo; pacientes hospitalizados tratados com VIT C IV (162,7 mg/kg/dia (graves) e 178,6 mg/kg/dia (críticos)	Células T, d- dímeros, plaquetas, LDH, bilirrubinas e creatinina  PaO2/FiO2  SOFA	n.a.	Melhora clínica	Melhora na resposta imunológica e parâmetros respiratórios
Observacion al	Sulli et al., 2021	n=130  (65 pacientes COVID-19; 65 controles) Faixa etária pareada (76 ± 13 anos)	Retrospectivo; pacientes hospitalizados em oxigenoterapia	Níveis séricos de VIT D  D-dímeros, PCR, ferritina, LDH, hemograma, calcio, fósforo, paratireoide, função hepática renal  PaO2	n.a.	Melhora clínica  Taxa de mortalidade	Correlação negativa entre VIT D com inflamação, agravamento da doença e óbito
Observacion al	Ménager et al., 2021	n=82  Faixa etária (88 ± 4,5 anos)	Retrospectivo; pacientes hospitalizados graves/críticos tratados com antagonista de VIT K (AVK)	n.a.	n.a.	Taxa de mortalidade	AVK foi associado a aumento da mortalidade
Observacion al	Ling et al., 2020	n=444  Faixa etária (63 - 83 anos)	Retrospectivo; pacientes hospitalizados em terapia com calcifediol 30.000 UI/semana	Dosagem sérica de VIT D	n.a.	Taxa de mortalidade	Níveis séricos de VIT D associados a um risco reduzido da mortalidade, após ajuste

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CAT: catalase; Cr: cromo; Cu: cobre; GPX: glutatona peroxidase; GSH: glutatona; IL-6: interleucina-6; IV: intravenosa; LDH: desidrogenase láctica; Mg: magnésio; n.a.: não se aplica; NAC: N-acetilcisteína; PCR: proteína-c-reativa; PTH: paratormônio; RT-PCR: reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase; SaO2: saturação de oxigênio; Se: selênio; SOD: superóxido dismutase; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment - avaliação da gravidade e morbidade, predição de mortalidade; VIT B: vitamina complexo B; VIT C: vitamina C; VIT D: vitamina D; V.O: via oral; VSG: velocidade de sedimentação globular; Zn: zinco. Fonte: Elaborado com os dados da pesquisa pelos autores.

### 3.3 Resultados individuais dos estudos

#### 3.3.1 Efeitos da Vitamina D

Sulli et al. (2021), em um estudo retrospectivo, correlacionou a concentração sérica de vitamina D com mortalidade e melhora clínica em pacientes hospitalizados. Os autores observaram correlação positiva entre vitamina D e parâmetros respiratórios satisfatórios, bem como correlação negativa entre d-dímero e PCR. Por fim, os autores observaram que sujeitos que evoluíram para óbito apresentavam menores níveis de vitamina D. Em outro estudo, Murai et al. (2021), randomizaram 240 pacientes para receber 200.000 UI de vitamina D3, avaliando a melhora clínica e a taxa de mortalidade em pacientes moderados a grave. Não foram encontradas diferenças significativas no hemograma, bem como nos marcadores de inflamação (VSG e PCR), d-dímeros, albumina, ureia, PTH, cálcio, colesterol total e frações no grupo tratado e não tratado. Em síntese, não foi possível demonstrar eficácia da suplementação com D3 na melhora clínica e mortalidade dos pacientes.



Em outro ensaio clínico, Sabico et al. (2021), randomizou 73 pacientes com sintomas leves a moderados, a receber 1000 UI ou 5000 UI de calcifediol, a fim de avaliar a melhora clínica e taxa de mortalidade. Os autores puderam perceber que aqueles pacientes que receberam 5000 UI apresentaram melhora na tosse e na perda de paladar, porém não observaram diferenças no tempo de internação e mortalidade nos dois grupos.

A vitamina D3 também foi objeto de investigação de outro grupo de pesquisa. Lakkireddy et al. (2021), em um ensaio randomizado, avaliaram seus efeitos em pacientes com COVID-19 leve/moderado. Os autores encontraram uma melhora no hemograma, no nível de ferritina e em marcadores de inflamação (PCR e IL-6), porém, sem diferenças no tempo médio de internação e/ou óbitos. O mesmo desfecho foi observado no estudo retrospectivo de Giannini et al. (2021), após intervenção com altas doses (400.000 UI) de vitamina D3. Esses resultados divergem dos encontrados por Ling et al., (2020), no qual os autores encontraram associação entre o reforço de calcifediol e a redução da mortalidade, após ajuste com análise multivariada.

Em outro estudo retrospectivo, Meltzer et al., (2020), observou dados de 4314 pacientes, mostrando uma leve redução dos casos positivos para aqueles que apresentavam vitamina D >20 ng/ml, em comparação com aqueles que apresentaram níveis <20 ng/ml. Além disso, puderam notar um aumento da incidência da doença relacionada à idade. Corroborando esses achados, (Alcala-diaz et al., 2021) demonstraram que a ingestão de VIT D contribuiu para a melhora clínica e redução da incidência de mortalidade em pacientes hospitalizados. Resultados semelhantes foram descritos por Entrenas Castillo et al. (2020) em 76 pacientes após suplementação oral de VIT D. Além da diminuição da mortalidade, os autores encontraram também a redução da necessidade de internação em unidade intensiva no grupo tratado.

### **3.3.2 Efeitos da Vitamina K**

Apesar da vitamina D ser a mais estudada frente à COVID-19, outras vitaminas foram estudadas. É o caso da vitamina K. Ménager et al. (2021), em um estudo retrospectivo, avaliou a relação do uso de antagonista da vitamina K com a melhora clínica e a taxa de mortalidade em pacientes graves e críticos. Uma associação entre o uso regular de antagonista de vitamina K e uma maior taxa de mortalidade foi encontrada, podendo sugerir que a vitamina K poderia ter algum efeito benéfico nesses pacientes.

### **3.3.3 Efeitos da Vitamina C**

Além das vitaminas lipossolúveis, a vitamina C também foi objeto de pesquisa no enfrentamento da COVID-19. Zhao et al. (2021), em um estudo retrospectivo, avaliaram sua relação com a melhora clínica em 12 pacientes graves e/ou críticos. Foi reportada uma redução da PCR, assim como dos marcadores de resposta imunológica (contagem de linfócitos e CD4) e d-dímeros nos pacientes tratados. Além disso, houve melhora na escore SOFA e nos parâmetros respiratórios. Corroborando esses achados, Zhang et al. (2021), reportaram uma tendência de redução do tempo de mortalidade em pacientes randomizados tratados com vitamina C via oral.

O efeito da administração IV de vitamina C foi também investigado. Kumari et al. (2020) randomizaram 150 pacientes com sintomas graves. Houve melhora dos sintomas e do tempo de internação dos pacientes, porém não observaram diferenças significativas na mortalidade. O mesmo foi observado por JamaliMoghadamSiahkali et al. (2021) em pacientes com quadro moderado. Os autores não observaram diferenças no tempo de internação, permanência na UTI e mortalidade.

### **3.3.4 Efeitos da N-acetilcisteína (NAC)**

A acetilcisteína é um derivado do aminoácido cisteína, que serve como substrato para a síntese de glutathiona (GSH) no organismo, portanto, tem atividade antioxidante.

Taher et al. (2021), em um estudo prospectivo, avaliou o efeito da NAC na melhora clínica e taxa de mortalidade. Os

resultados demonstraram que não houve diferenças significativas nos parâmetros respiratórios, no escore SOFA, no tempo médio de internação e óbitos entre os grupos. O mesmo foi reportado por De Alencar et al. (2021) após administração IV de NAC nos pacientes graves. Ao final da intervenção, nenhuma diferença significativa foi encontrada.

### **3.3.5 Efeitos dos compostos fenólicos**

Di Pierro, Derosa, et al. (2021) avaliaram se a ingestão oral do flavonoide quercetina seria capaz de melhorar a clínica de 42 pacientes em quadro leve a moderado. Foi encontrada uma redução significativa nos níveis de LDH e ferritina, além da melhora dos sintomas e redução expressiva da permanência viral. Os mesmos autores, em outro estudo clínico, randomizaram 152 pacientes a receber ou não quercetina, a fim de avaliar se o composto seria capaz de reduzir o tempo de internação, necessidade de oxigenoterapia e mortalidade. Foi encontrado um menor índice de mortalidade, tempo de internação e oxigenoterapia no grupo tratado (Di Pierro, Iqtadar, et al., 2021).

Um combo de plantas indianas conhecidas por seu alto conteúdo fenólico, que inclui ácido gálico, e flavonoides como a quercetina (Dar et al., 2015; Balkrishna et al., 2020; Chaudhary et al., 2020; Meena et al., 2021), também foi avaliado na COVID-19. Devpura et al. (2021) avaliou seu uso oral na melhora clínica dos pacientes assintomáticos ou com sintomas leves. Os autores observaram uma redução expressiva nos níveis de PCR, IL-6 e TNF-alfa no grupo tratado.

### **3.3.6 Efeitos do zinco (Zn)**

O Zn exerce um papel fundamental na regulação e ação da enzima Superóxido dismutase (SOD), contribuindo para sua atividade antioxidante. Elalfy et al. (2021) randomizaram seus 113 pacientes para receber Zn ou Zn mais nitazoxanida, ribavirina e ivermectina. Os resultados demonstraram que houve efeito na depuração viral, porém sem melhora bioquímica e hepática entre os grupos tratados.

Em outro estudo, 191 pacientes foram randomizados para receber Zn. Os autores não encontraram diferenças na melhora dos sintomas e na mortalidade no grupo tratado (Abd-Elsalam et al., 2021).

### **3.3.7 Efeitos da combinação de antioxidantes**

A co-administração de vitaminas e minerais no enfrentamento da COVID-19 também foi estudada. Abulmeaty et al. (2021), selecionaram 34 indivíduos para receber um composto de vitamina A, E, C e selênio, a fim de avaliar sua efetividade na melhora da sintomatologia clínica. Os autores reportaram redução significativa de marcadores inflamatórios (PCR, IL-6 e TNA-alfa) e marcadores de danos hepáticos nos pacientes tratados.

Em outro estudo, Tan et al. (2020), utilizaram um combo de vitaminas D3 e B12 e magnésio. Foi observada melhora nos parâmetros respiratórios, havendo redução da necessidade de oxigenoterapia. Resultados semelhantes foram observados por Pawar et al. (2021) em 140 pacientes randomizados tratados com curcumina (polifenol) e piperina (alcaloide) ou lactobacillus e vitamina B. Foi observada redução no tempo de internação e mortalidade no grupo que recebeu curcumina e piperina.

Outro exemplo de co-administração foi estudado por Thomas et al. (2021) que randomizaram 241 pacientes a receber vitamina C, vitamina C + Zn ou apenas Zn. Nenhuma diferença estatística foi encontrada no tempo de resolução dos sintomas, número de internações ou mortalidade entre os grupos avaliados.

### 3.4 Avaliação da qualidade dos estudos envolvidos

Dentre os estudos observacionais analisados nesta revisão (Tabela 1), todos apresentaram escore maior que 7 pontos indicando boa qualidade metodológica. Entretanto observamos que nenhum deles preencheu os itens 5, 8 e 12 da escala. Além disso, 16,6% dos artigos não descreveram com clareza e especificaram a população do estudo (item 2) e os desfechos de interesse (item 11), 33,3% apresentaram amostras heterogêneas ao iniciar o estudo (item 4), e 66,6% não descreveram com clareza frequência do tratamento observado (item 11). Quanto a avaliação da qualidade dos estudos clínicos (Tabela 2), o escore médio foi de 7,38 pontos, variando entre 5 a 10 pontos. Destes 18 artigos, um ensaio foi classificado com regular qualidade metodológica, 13 como boa qualidade metodológica e apenas quatro estudos com qualidade metodológica excelente. Por outro lado, 61,11 %, 88,88 % e 50 % dos estudos não foram eficazes em cegar os participantes, terapeutas e avaliadores, respectivamente. A alocação sigilosa foi quebrada em 57.89 % dos artigos clínicos desta revisão.

**Tabela 1:** Score da escala *National Heart, Lung, and Blood Institute* para estudos observacionais.

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	TOTAL
Sulli	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	S	N	N	S	9
Zhao	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N	S	10
Ménager	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	N	N	S	S	9
Meltzer	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	S	S	11
Ling	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	N	S	S	10
Alcala-Diaz	S	N	S	N	N	S	S	N	S	N	S	N	S	S	8
Giannini	S	S	S	S	N	S	N	N	S	N	S	N	N	S	8

S: Sim; N: não aplicável, não reportado, não foi possível determinar. Fonte: Autores

**Tabela 2:** Score PEDro dos ensaios clínicos incluídos na revisão.

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
Taher	S	S	S	S	S	N	S	S	S	Y	Y	9
Di Pierro Derosa	S	S	S	S	N	N	S	S	S	Y	Y	8
Di Pierro Iqtadar	S	S	N	S	N	N	S	S	S	Y	Y	7
Devpura	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Y	S	8
Elalfy	S	N	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Murai	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	8
Zhang	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	9
De Alencar	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	9
Pawar	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10
Lakkireddy	S	S	S	S	N	N	N	S	N	S	S	6
Abulmeaty	S	S	N	N	S	N	S	S	N	S	S	7
Entrenas Castillo	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	8
Kumari	S	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	7
JamaliMoghadamSiahkali	S	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Sabico	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	6
Abd-El salam	S	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Thomas	S	S	N	S	N	N	N	S	N	S	S	6
Tan	S	N	N	S	N	N	N	S	S	S	S	6

S: Sim; N: não aplicável, não reportado, não foi possível determinar. Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

Estudos prévios têm demonstrado a ação antiviral, antioxidante e anti-inflamatória de vitaminas e compostos fenólicos (Zhou et al., 2016; Riccio & Rossano, 2018; Reddavid et al., 2018; Román et al., 2019; Farré et al., 2020). Em relação à COVID-19, apesar de haver algumas pesquisas que apontem o papel preventivo ou terapêutico dos micronutrientes (Bae & Kim, 2020; Calder, 2020), as evidências são controversas.

No nosso melhor conhecimento esta é a primeira revisão sistemática a compilar estudos clínicos randomizados e observacionais que investigaram a suplementação de vitaminas lipossolúveis (D, E, K, A), hidrossolúveis (C e complexo B), minerais (Zn e Se), compostos fenólicos (quercetina) e de NAC na infecção por SARS-CoV-2.

A vitamina A já foi associada ao equilíbrio do estresse oxidativo e processos inflamatórios. Sua deficiência grave implica em complicações oculares e distúrbios pulmonares e alveolares (Checkley et al., 2010; Timoneda et al., 2018). A vitamina C, quando encontrada em concentrações ideais, pode reduzir metais como cobre e ferro, mediando proteção sobre a degradação oxidativa celular, além de estar associada a funções do sistema imune (Padayatty & Levine, 2016; Wang et al., 2018). A vitamina D está relacionada à imunomodulação e sua deficiência foi ligada a doenças agudas e crônicas, como doenças cardiovasculares, complicações respiratórias e infecções virais (Sassi et al., 2018). Especificamente em relação ao SARS-CoV-2, a vitamina D parece influenciar de maneira benéfica a expressão de ACE2 (Jovic et al., 2020), a porta de entrada viral nas células. A vitamina E exerce forte ação frente aos radicais peróxido, especialmente sobre o processo de inibição da peroxidação lipídica dos ácidos graxos poli-insaturados, também apresenta ação anti-inflamatória em doenças como a aterosclerose (Huang et al., 2012; Mustacich et al., 2007). Para minerais, alguns achados associam a deficiência de compostos como zinco e ferro com o risco aumentado de função pulmonar prejudicada. Além disso, há evidências sugestivas de sua eficácia no combate de complicações inflamatórias, tais como observado na infecção por SARS-CoV-2 (James et al., 2021).

O estudo de Entrenas Castillo et al. (2020) concluiu que a suplementação de vitamina D conferiu uma menor taxa de mortalidade e necessidade de UTI. Os resultados estão de acordo com os achados de Alcalá-díaz et al. (2021) e Zhang et al. (2021). Tan et al. (2020) também encontrou uma melhora clínica nos pacientes selecionados para a intervenção com vitamina D, B12 e magnésio. Da mesma forma, outros seis estudos também reportaram efeitos benéficos sobre a inflamação, melhora dos sintomas e função respiratória em pacientes tratados com o combo de polifenóis indiano, vitamina D, C e quercetina. Esses achados reforçam o papel terapêutico dos antioxidantes, como também a importância de se estar com os níveis de vitaminas D dentro do recomendado (Meltzer et al., 2020).

Diferente dos estudos compilados acima, 14 estudos não chegaram a um consenso e/ou não encontraram diferenças significativas na mortalidade e/ou melhora clínica dos pacientes que receberam algum tipo de intervenção com antioxidantes. Portanto, foi possível constatar que a maioria dos artigos não encontrou evidências robustas de melhora após intervenção. Esses resultados podem ser explicados pela heterogeneidade dos estudos avaliados no que se refere ao grau de severidade da doença, a idade e tamanho amostral, o não pareamento dos grupos de comparação, bem como a falta de padronização nos marcadores clínicos e de diagnóstico. Além disso, se pode destacar que alguns dos estudos não seguiram as recomendações da CONSORT para ensaios clínicos e apenas um estudo observacional seguiu as recomendações da STROBE.

Dentre os artigos que encontraram evidências de efetividade, esses mesmos vieses impõem limitações às suas inferências. No entanto, os dados permitem hipotetizar que os pacientes que exibiram melhora clínica foram aqueles com menores índices de comorbidades. É consenso que indivíduos com doenças prévias, tais como obesidade, síndrome metabólica, diabetes *mellitus* e hipertensão apresentam elevado grau de estresse oxidativo (Martin-Subero et al., 2016; Pouvreau et al., 2018; Luca et al., 2019). Esse desequilíbrio está relacionado com a piora da resposta imunológica (Frias et al., 2020; Mendonça & Soliman, 2020), um ponto importante no combate de infecções virais, como a COVID-19. Nesse contexto, é possível destacar o importante papel da nutrição e de hábitos saudáveis na redução da inflamação crônica e do desequilíbrio

redox associados com a doença.

## 5. Conclusão

Examinando e discutindo os resultados aqui apresentados, podemos concluir que, até o atual momento, não há consenso sobre o papel do uso de antioxidantes no tratamento ou prevenção da infecção por SARS-CoV-2. Podemos especular sobre a importância nutricional antioxidante como estratégia de prevenção à comorbidades metabólicas e associadas à idade, as quais têm relação com prognósticos piores frente à doença.

É importante destacar a necessidade de novos estudos, com ferramentas metodológicas mais robustas, para uma melhor compreensão das relações e mecanismos envolvidos nos processos de proteção dos antioxidantes na COVID-19, uma vez que os trabalhos contemplados na presente revisão apresentam diferentes metodologias, são provenientes de diferentes origens e apresentam tamanho amostral discrepante.

Entendemos a dificuldade de se realizar trabalhos como esse durante uma pandemia, visto que muitos dos estudos aqui apresentados destacaram os obstáculos enfrentados na avaliação dos efeitos reais das intervenções. Outrossim, acreditamos que com a chegada de imunizantes eficientes e a diminuição das lotações intra-hospitalares, seja um melhor momento para avaliação dos efeitos dos antioxidantes frente a doença.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e a Coordenação de Apoio de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## Referências

- Abd-Elsalam, S., Soliman, S., Esmail, E. S., Khalaf, M., Mostafa, E. F., Medhat, M. A., Ahmed, O. A., El Ghafar, M. S. A., Alborai, M., & Hassany, S. M. (2021). Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial. *Biological Trace Element Research*, 199(10), 3642–3646. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02512-1>
- Abulmeaty, M. M. A., Aljuraiban, G. S., Shaikh, S. M., Aleid, N. E., Al Mazrou, L. R., Turjoman, A. A., Aldosari, M. S., Razak, S., El-Sayed, M. M., Areabi, T. M., Alsalafi, R. M., Al-Helio, Y. S., Almutairy, A. B., & Molla, H. N. (2021). The efficacy of antioxidant oral supplements on the progression of COVID-19 in non-critically ill patients: A randomized controlled trial. *Antioxidants*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/antiox10050804>
- Alcala-diaz, J. F., Limia-perez, L., Gomez-huelgas, R., Martin-escalante, M. D., Cortes-rodriguez, B., Zambrana-garcia, J. L., Entrenas-castillo, M., Perez-caballero, A. I., López-carmona, M. D., Garcia-alegria, J., Rodríguez-mancheño, A. L., Arenas-De Larriva, M. D. S., Pérez-belmonte, L. M., Jungreis, I., Bouillon, R., Quesada-gomez, J. M., & Lopez-miranda, J. (2021). Calcifediol treatment and hospital mortality due to covid-19: A cohort study. *Nutrients*, 13(6), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu13061760>
- Alsafar, H., Grant, W. B., Hijazi, R., Uddin, M., Alkaabi, N., Tay, G., Mahboub, B., & Al Anouti, F. (2021). COVID-19 disease severity and death in relation to vitamin D status among SARS-CoV-2-positive UAE residents. *Nutrients*, 13(5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu13051714>
- Bae, M., & Kim, H. (2020). Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(22), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
- Balkrishna, A., Solleti, S. K., Singh, H., Tomer, M., Sharma, N., & Varshney, A. (2020). Calcio-herbal formulation, Divya-Swasari-Ras, alleviates chronic inflammation and suppresses airway remodelling in mouse model of allergic asthma by modulating pro-inflammatory cytokine response. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 126(February), 110063. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110063>
- Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., Daßler-Plenker, J., Guerci, P., Huynh, C., Knight, J. S., Loda, M., Looney, M. R., McAllister, F., Rayes, R., Renaud, S., Rousseau, S., Salvatore, S., Schwartz, R. E., Spicer, J. D., & Egeblad, M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, 217(6), 1–7. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- Bhatti, J. S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders — A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(5), 1066–1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., Wang, T. T., Schwartz, R. E., Lim, J. K., Albrecht, R. A., & TenOever, B. R. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036–1045.e9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009286742030489X>

- Brasil. (2021). *COVID-19: sobre a doença*. <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#sintomas>
- Calder, P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(1), 74–92. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>
- Chaudhary, A., Sharma, S., Mittal, A., Gupta, S., & Dua, A. (2020). Phytochemical and antioxidant profiling of *Ocimum sanctum*. *Journal of Food Science and Technology*, 57(10), 3852–3863. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04417-2>
- Checkley, W., West, K. P., Wise, R. A., Baldwin, M. R., Wu, L., LeClerq, S. C., Christian, P., Katz, J., Tielsch, J. M., Khatry, S., & Sommer, A. (2010). Maternal Vitamin A Supplementation and Lung Function in Offspring. *New England Journal of Medicine*, 362(19), 1784–1794. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907441>
- Dar, N. J., Hamid, A., & Ahmad, M. (2015). Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(23), 4445–4460. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2012-1>
- De Alencar, J. C. G., Moreira, C. de L., Müller, A. D., Chaves, C. E., Fukuhara, M. A., Da Silva, E. A., Miyamoto, M. de F. S., Pinto, V. B., Bueno, C. G., Lazar Neto, F., Gomez Gomez, L. M., Menezes, M. C. S., Marchini, J. F. M., Marino, L. O., Brandão Neto, R. A., Souza, H. P., Valente, F. S., Rahhal, H., Pereira, J. B. R., & Da Costa Ribeiro, S. C. (2021). Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial with N-acetylcysteine for Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 72(11), E736–E741. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1443>
- Devpura, G., Tomar, B. S., Nathiya, D., Sharma, A., Bhandari, D., Haldar, S., Balkrishna, A., & Varshney, A. (2021). Randomized placebo-controlled pilot clinical trial on the efficacy of ayurvedic treatment regime on COVID-19 positive patients. *Phytomedicine*, 84, 153494. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153494>
- Di Pierro, F., Derosa, G., Maffioli, P., Bertuccioli, A., Togni, S., Riva, A., Allegrini, P., Khan, A., Khan, S., Khan, B. A., Altaf, N., Zahid, M., Ujjan, I. D., Nigar, R., Khushk, M. I., Phulpoto, M., Lail, A., Devrajani, B. R., & Ahmed, S. (2021). Possible therapeutic effects of adjuvant quercetin supplementation against early-stage covid-19 infection: A prospective, randomized, controlled, and open-label study. *International Journal of General Medicine*, 14, 2359–2366. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318720>
- Di Pierro, F., Iqtadar, S., Khan, A., Ullah Mumtaz, S., Masud Chaudhry, M., Bertuccioli, A., Derosa, G., Maffioli, P., Togni, S., Riva, A., Allegrini, P., & Khan, S. (2021). Potential clinical benefits of quercetin in the early stage of COVID-19: Results of a second, pilot, randomized, controlled and open-label clinical trial. *International Journal of General Medicine*, 14, 2807–2816. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318949>
- El-Missiry, M. A., Fekri, A., Kesar, L. A., & Othman, A. I. (2021). Polyphenols are potential nutritional adjuvants for targeting COVID-19. *Phytotherapy Research*, 35(6), 2879–2889. <https://doi.org/10.1002/ptr.6992>
- Elalfy, H., Besheer, T., El-Mesery, A., El-Gilany, A. H., Soliman, M. A. A., Alhawarey, A., Alegezy, M., Elhadidy, T., Hewidy, A. A., Zaghoul, H., Neamatallah, M. A. M., Raafat, D., El-Emshaty, W. M., Abo El Kheir, N. Y., & El-Bendary, M. (2021). Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(5), 3176–3183. <https://doi.org/10.1002/jmv.26880>
- Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L. M., Vaquero Barrios, J. M., Alcalá Díaz, J. F., López Miranda, J., Bouillon, R., & Quesada Gomez, J. M. (2020). “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.” *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 203, 105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
- Farré, R., Fiorani, M., Rahiman, S. A., & Matteoli, G. (2020). Intestinal permeability, inflammation and the role of nutrients. *Nutrients*, 12(4), 1–18. <https://doi.org/10.3390/nu12041185>
- Frias, D. P., Gomes, R. L. N., Yoshizaki, K., Carvalho-Oliveira, R., Matsuda, M., Junqueira, M. de S., Teodoro, W. R., Vasconcellos, P. de C., Pereira, D. C. de A., Conceição, P. R. da, Saldiva, P. H. N., Mauad, T., & Macchione, M. (2020). Nrf2 positively regulates autophagy antioxidant response in human bronchial epithelial cells exposed to diesel exhaust particles. *Scientific Reports*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59930-3>
- Fu, J., Kong, J., Wang, W., Wu, M., Yao, L., Wang, Z., Jin, J., Wu, D., & Yu, X. (2020). The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research*, 192(January), 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>
- Giannini, S., Passeri, G., Tripepi, G., Sella, S., Fusaro, M., Arcidiacono, G., Torres, M. O., Michielin, A., Prandini, T., Baffa, V., Aghi, A., Egan, C. G., Brigo, M., Zaninotto, M., Plebani, M., Vettor, R., Fioretto, P., Rossini, M., Vignali, A., & Bertoldo, F. (2021). Effectiveness of in-hospital cholecalciferol use on clinical outcomes in comorbid covid-19 patients: A hypothesis-generating study. *Nutrients*, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu13010219>
- Goyal, R. K., Majeed, J., Tonk, R., Dhobi, M., Patel, B., Sharma, K., & Apparsundaram, S. (2020). Current targets and drug candidates for prevention and treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 21(3), 365–3984. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.118>
- Huang, Z.-G., Liang, C., Han, S.-F., & Wu, Z.-G. (2012). Vitamin E ameliorates ox-LDL-induced foam cells formation through modulating the activities of oxidative stress-induced NF- $\kappa$ B pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 363(1–2), 11–19. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1153-2>
- JamaliMoghadamSiahkali, S., Zarezade, B., Koolaji, S., SeyedAlinaghi, S. A., Zendejdel, A., Tabarestani, M., Sekhavati Moghadam, E., Abbasian, L., Dehghan Manshadi, S. A., Salehi, M., Hasannezhad, M., Ghaderkhani, S., Meidani, M., Salahshour, F., Jafari, F., Manafi, N., & Ghiasvand, F. (2021). Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *European Journal of Medical Research*, 26(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00490-1>
- James, P. T., Ali, Z., Armitage, A. E., Bonell, A., Cerami, C., Drakesmith, H., Jobe, M., Jones, K. S., Liew, Z., Moore, S. E., Morales-Berstein, F., Nabwera, H. M., Nadjm, B., Pasricha, S.-R., Scheelbeek, P., Silver, M. J., Teh, M. R., & Prentice, A. M. (2021). The Role of Nutrition in COVID-19 Susceptibility and Severity of Disease: A Systematic Review. *The Journal of Nutrition*, 151(7), 1854–1878. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab059>
- Jovic, T. H., Ali, S. R., Ibrahim, N., Jessop, Z. M., Tarassoli, S. P., Dobbs, T. D., Holford, P., Thornton, C. A., & Whitaker, I. S. (2020). Could Vitamins Help

in the Fight Against COVID-19? *Nutrients*, 12(9), 2550. <https://doi.org/10.3390/nu12092550>

Kumari, P., Dembra, S., Dembra, P., Bhawna, F., Gul, A., Ali, B., Sohail, H., Kumar, B., Memon, M. K., & Rizwan, A. (2020). The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*, 12(11), 10–13. <https://doi.org/10.7759/cureus.11779>

Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémadi, M., Massaad, C., Nuss, P., Benoliel, J. J., & Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 515–516. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0407-1>

Lakkireddy, M., Gadiga, S. G., Malathi, R. D., Karra, M. L., Raju, I. S. S. V. P. M., Ragini, Chinapaka, S., Baba, K. S. S. S., & Kandakatla, M. (2021). Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Scientific Reports*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90189-4>

Ling, S. F., Broad, E., Murphy, R., Pappachan, J. M., Pardesi-Newton, S., Kong, M. F., & Jude, E. B. (2020). High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with covid-19: A cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients*, 12(12), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu12123799>

Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, M., & Luca, A. (2019). Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/4730539>

Martin-Subero, M., Anderson, G., Kanchanatawan, B., Berk, M., & Maes, M. (2016). Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut–brain pathways. *CNS Spectrums*, 21(2), 184–198. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000449>

McCord, J. M., Hybertson, B. M., Cota-Gomez, A., Geraci, K. P., & Gao, B. (2020). Nrf2 activator pb125® as a potential therapeutic agent against covid-19. *Antioxidants*, 9(6), 1–15. <https://doi.org/10.3390/antiox9060518>

McIntosh, Kenneth, Martin S Hirsch, A. B. (2021). *COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention*. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H3392906512>

Meena, A. K., Rekha, P., Perumal, A., Ilavarasan, R., Singh, R., Srikant, N., & Dhiman, K. S. (2021). Identification and estimation of bioactive constituents Negundoside, Berberine chloride, and Marmelosin by HPLC and HPTLC for development of quality control protocols for Ayurvedic medicated oil formulation. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00322-3>

Meltzer, D. O., Best, T. J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., & Solway, J. (2020). Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Network Open*, 3(9). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>

Ménager, P., Brière, O., Gautier, J., Riou, J., Sacco, G., Brangier, A., & Annweiler, C. (2021). Regular use of vka prior to covid-19 associated with lower 7-day survival in hospitalized frail elderly covid-19 patients: The geria-covid cohort study. *Nutrients*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.3390/nu13010039>

Mendonca, P., & Soliman, K. F. A. (2020). Flavonoids activation of the transcription factor NRF2 as a hypothesis approach for the prevention and modulation of SARS-CoV-2 infection severity. *Antioxidants*, 9(8), 1–28. <https://doi.org/10.3390/antiox9080659>

Muhammad, Y., Kani, Y. A., Iliya, S., Muhammad, J. B., Binji, A., El-Fulaty Ahmad, A., Kabir, M. B., Umar Bindawa, K., & Ahmed, A. (2021). Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Medicine*, 9, 205031212199124. <https://doi.org/10.1177/2050312121991246>

Murai, I. H., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Duran, C. S. C., Silva, C. B. R., Franco, A. S., MacEdo, M. B., Dalmolin, H. H. H., Baggio, J., Balbi, G. G. M., Reis, B. Z., Antonangelo, L., Caparbo, V. F., Gualano, B., & Pereira, R. M. R. (2021). Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(11), 1053–1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>

Mustachich, D. J., Bruno, R. S., & Traber, M. G. (2007). Vitamin E. *Vitamins and Hormones*, 76(07), 1–21. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(07\)76001-6](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(07)76001-6)

Padayatty, S. J., & Levine, M. (2016). Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Diseases*, 22(6), 463–493. <https://doi.org/10.1111/odi.12446>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pawar, K. S., Mastud, R. N., Pawar, S. K., Pawar, S. S., Bhoite, R. R., Bhoite, R. R., Kulkarni, M. V., & Deshpande, A. R. (2021). Oral Curcumin With Piperine as Adjuvant Therapy for the Treatment of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Pharmacology*, 12(May), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.669362>

Pike, J., Bogich, T., Elwood, S., Finnoff, D. C., & Daszak, P. (2014). Economic optimization of a global strategy to address the pandemic threat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(52), 18519–18523. <https://doi.org/10.1073/pnas.1412661112>

Pouvreau, C., Dayre, A., Butkowski, E., de Jong, B., & Jelinek, H. F. (2018). Inflammation and oxidative stress markers in diabetes and hypertension. *Journal of Inflammation Research*, Volume 11, 61–68. <https://doi.org/10.2147/JIR.S148911>

Reddavid, R., Rotolo, O., Caruso, M. G., Stasi, E., Notarnicola, M., Miraglia, C., Nouvenne, A., Meschi, T., De' Angelis, G. L., Di Mario, F., & Leandro, G. (2018). The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomedica*, 89(2), 60–75. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7952>

Riccio, P., & Rossano, R. (2018). Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 15(1), 75–91. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0581-4>

- Román, G. C., Jackson, R. E., Gadhia, R., Román, A. N., & Reis, J. (2019). Mediterranean diet: The role of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Revue Neurologique*, 175(10), 724–741. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.005>
- Roychoudhury, S., Das, A., Sengupta, P., Dutta, S., Roychoudhury, S., Choudhury, A. P., Fuzayel Ahmed, A. B., Bhattacharjee, S., & Slama, P. (2020). Viral pandemics of the last four decades: Pathophysiology, health impacts and perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 1–39. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249411>
- Sabico, S., Enani, M. A., Sheshah, E., Aljohani, N. J., Aldisi, D. A., Alotaibi, N. H., Alshingetti, N., Alomar, S. Y., Alnaami, A. M., Amer, O. E., Hussain, S. D., & Al-Daghri, N. M. (2021). Effects of a 2-week 5000 iu versus 1000 iu vitamin d3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate covid-19: A randomized clinical trial. *Nutrients*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/nu13072170>
- Sassi, F., Tamone, C., & D'amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- Sies, H. (2020). Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants*, 9(9), 1–6. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>
- Sulli, A., Gotelli, E., Casabella, A., Paolino, S., Pizzorni, C., Alessandri, E., Grosso, M., Ferone, D., Smith, V., & Cutolo, M. (2021). Vitamin d and lung outcomes in elderly covid-19 patients. *Nutrients*, 13(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu13030717>
- Taher, A., Lashgari, M., Sedighi, L., Rahimi-bashar, F., Poorolajal, J., & Mehrpooya, M. (2021). A pilot study on intravenous N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID19-associated acute respiratory distress syndrome. *Pharmacological Reports*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00296-2>
- Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., Wong, H. M., Tern, P. J. W., Chandran, M., Chay, J. W. M., Nagarajan, C., Sultana, R., Low, J. G. H., & Ng, H. J. (2020). 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*, 79–80, 111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
- Thomas, S., Patel, D., Bittel, B., Wolski, K., Wang, Q., Kumar, A., Il'Giovine, Z. J., Mehra, R., McWilliams, C., Nissen, S. E., & Desai, M. Y. (2021). 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 Network Open*, 4(2), 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
- Timoneda, J., Rodríguez-Fernández, L., Zaragoza, R., Marín, M. P., Cabezuelo, M. T., Torres, L., Viña, J. R., & Barber, T. (2018). Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/nu10091132>
- (US), C. F. D. C. A. P. (2021). *COVID-19: symptoms*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- Wang, Q., Zhu, Z., Liu, Y., Tu, X., & He, J. (2018). Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain and Behavior*, 8(2), 1–11. <https://doi.org/10.1002/brb3.885>
- World Health Organization. (2021). *Who Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>
- Zhang, J., Rao, X., Li, Y., Zhu, Y., Liu, F., Guo, G., Luo, G., Meng, Z., De Backer, D., Xiang, H., & Peng, Z. (2021). Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Annals of Intensive Care*, 11(1), 3–14. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00792-3>
- Zhao, B., Ling, Y., Li, J., Peng, Y., Huang, J., Wang, Y., Qu, H., Gao, Y., Li, Y., Hu, B., Lu, S., Lu, H., Zhang, W., & Mao, E. (2021). Beneficial aspects of high dose intravenous vitamin C on patients with COVID-19 pneumonia in severe condition: a retrospective case series study. *Annals of Palliative Medicine*, 10(2), 1599–1609. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1387>
- Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, D. P., Li, S., Chen, Y. M., & Li, H. Bin. (2016). Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/nu8080515>