

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**JOÃO PAULO DOS REIS GONÇALVES NASCIMENTO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A VITAMINA D E A COVID-19: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA.**

Vitória de Santo Antão

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**JOÃO PAULO DOS REIS GONÇALVES NASCIMENTO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A VITAMINA D E A COVID-19: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico da Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento ao requisito da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, ministrada pelo professor Sebastião Rogério de Freitas Silva sob orientação do Professor Dr. Sebastião Rogério de Freitas Silva

Vitória de Santo Antão

2022

Catálogo na Fonte  
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.  
Bibliotecária Jaciane Freire Santana, CRB-4/2018

N244a Nascimento, João Paulo dos Reis Gonçalves.  
Associação entre a vitamina D e a covid-19: uma revisão de literatura/ João Paulo dos Reis Gonçalves Nascimento. - Vitória de Santo Antão, 2022.  
38 f.; il.

Orientador: Sebastião Rogério de Freitas Silva.  
TCC (Nutrição) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2022.  
Inclui referências.

1. Vitamina D. 2. Covid-19. 3. SARS-COV-2. 4. Ergocalciferóis. I. Silva, Sebastião Rogério de Freitas (Orientador). II. Título.

613.286 CDD (23. ed.)                      BIBCAV/UFPE - 108/2022

JOÃO PAULO DOS REIS GONÇALVES NASCIMENTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A VITAMINA D E A COVID-19: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão do curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico da Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, em cumprimento ao requisito para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Data de defesa: 27/05/2022.

**BANCA EXAMINADORA**

Sebastião Rogério de Freitas Silva

Profº. Dr. Sebastião Rogério de Freitas Silva (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

Emerson Peter da Silva Falcão

Profº. Dr. Emerson Peter da Silva Falcão  
(Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

Vinicius Vasconcelos de Oliveira

Profº Dr. Vinicius Vasconcelos de Oliveira (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho a todos que estiveram ao meu lado durante o período de formação. Que sempre me estimularam e me apoiaram em minhas decisões e puderam tornar esse sonho uma realidade.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecer primeiramente a Deus, por ter me conduzido e dado forças durante toda caminhada acadêmica.

À minha família, por sempre ter estado ao meu lado, me apoiando em todas as decisões e me dando ferramentas e orientações para que eu pudesse seguir o meu caminho. Em especial aos meus pais, Marcelo Lima do Nascimento e Luciane dos Reis Gonçalves Nascimento, minha namorada, Joana Carla Alves Leite de Oliveira, por terem sempre me apoiado, me dando suporte, amor e compreensão nessa experiência acadêmica. Aos meus amigos que a Universidade me deu, Emanuel Rodolfo Silva, Luana Bezerra de Sousa, Mirelly Cunha da Silva, Matheus Alves Coelho e todos os outros também.

Ao meu orientador, Sebastião Rogério de Freitas Silva, que desde o começo da graduação me deu apoio e suporte durante toda a jornada.

À Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, por ter me ofertado o melhor ensino acadêmico, me tornando um profissional de excelência para que hoje eu me sinto totalmente preparado para os desafios da vida profissional.

Aos meus professores, sem eles não seria possível a realização desse sonho. Agradeço por toda competência e dedicação.

À banca examinadora, pelo tempo dedicado à avaliação desse trabalho.

A todos, muito obrigado.

“Se pudéssemos dar a cada indivíduo a quantidade certa de nutrição e exercício, nem de menos, nem de mais, teríamos encontrado o caminho mais seguro para a saúde.”

Hipócrates 460-377 a.C.

## RESUMO

Sabe-se que a vitamina D tem um importante papel no sistema imune e vem sendo investigado se a sua suplementação pode ter propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias possíveis de beneficiar pacientes com Covid-19. O presente estudo teve como objetivo de investigar o papel da Vitamina D no tratamento e prevenção da Covid-19. A metodologia utilizada nesta revisão foi desenvolvida pela estratégia PECO (Problema, Exposição, Controle e Desfecho) para elaboração da pergunta de pesquisa: A deficiência de Vitamina D está relacionada com os casos de Covid-19? Os periódicos da CAPES/MEC foram a base de dados utilizada para a realização da busca dos artigos, entre os anos de 2020 e 2022, foi possível encontrar o total de 506 artigos, sendo 452 excluídos por não apresentarem conformidade para o critério de inclusão. Restando 54 artigos. Dessa forma, a partir da leitura dos 54 artigos, foram selecionados apenas 8, publicados entre 2020 e 2021, por representarem estudos populacionais. Com base na análise dos resultados dos artigos podemos concluir que parece existir uma clara correlação entre a deficiência de vitamina D e a evolução clínica com agravamento de pacientes com Covid-19; porém é controverso falar em risco independente da hipovitaminose D no agravamento de pacientes com Covid-19 sem considerar a participação de doenças metabólicas preexistente. Finalmente, a correção da carência nutricional de vitamina D pode melhorar o estado geral de saúde dos indivíduos como uma medida profilática de prevenção ao Covid-19.

**Palavras-chave:** SARS-COV2; Calciferol.

## **ABSTRACT**

It is known that vitamin D plays an important role in the immune system and it has been investigated whether its supplementation may have immunomodulatory and anti-inflammatory properties that could benefit patients with Covid-19. The present study aimed to investigate the role of Vitamin D in the treatment and prevention of Covid-19. The methodology used in this review was developed by the PECO (Problem, Exposure, Control and Outcome) strategy to elaborate the research question: "Is Vitamin D deficiency related to Covid-19 cases?" CAPES/MEC journals were the database used to carry out the search for articles, between the years 2020 and 2022, it was possible to find a total of 506 articles, of which 452 were excluded for not complying with the inclusion criteria. Remaining 54 articles. Thus, from the reading of the 54 articles, only 8 were selected, published between 2020 and 2021, as they represent population studies. Based on the analysis of the results of the articles, we can conclude that there seems to be a clear correlation between vitamin D deficiency and the clinical evolution with worsening of patients with Covid-19; however, it is controversial to speak of an independent risk of hypovitaminosis D in the aggravation of patients with Covid-19 without considering the participation of preexisting metabolic diseases. Finally, correction of nutritional deficiency of vitamin D can improve the general health status of individuals as a prophylactic measure to prevent Covid-19.

**Keywords:** SARS-COV2; Calciferol.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Representação da estrutura química da Vitamina D2 e D3.....17
- Figura 2:** Metabolismo da Vitamina D.....19
- Figura 3:** Participação da vitamina D em mecanismos do sistema imunológico..21

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Alimentos fontes de Vitamina D.....	17
--	----

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Descrição dos componentes de pesquisa da revisão sistemática.....	23
<b>Quadro 2:</b> Descritores do estudo.....	24
<b>Quadro 3:</b> Descrição de cruzamento dos descritores na busca avançada no periódico CAPES.....	26
<b>Quadro 4:</b> Fluxograma de seleção dos 8 artigos selecionados nas bases de dados do portal de periódicos CAPES/MEC.....	27
<b>Quadro 5:</b> Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo o autor do artigo, ano de publicação, país, hipótese/objetivo do artigo, teste aplicado, principais resultados e conclusão.....	28

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>15</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Vitamina D .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Fontes .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3 Metabolismo e Função .....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 Vitamina D e imunidade.....</b>	<b>20</b>
<b>3.5 Covid-19.....</b>	<b>21</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>23</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Desde sua origem em Wuhan, China, em dezembro de 2019, a doença do novo coronavírus, COVID-19, causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), se espalhou rapidamente pelo mundo (WU et al., 2020). No Brasil o primeiro caso foi confirmado no dia 26 de fevereiro de 2020 e em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 uma pandemia global (ASHAD et al., 2020).

Ações imediatas foram necessárias para identificar os fatores de risco do COVID-19. O vírus SARS-CoV-2 possui altos níveis de transmissibilidade, onde as principais vias de transmissão são gotículas respiratórias, contato direto com objetos e superfícies contaminados e com uma duração média de incubação variando de 2 a 14 dias (ADHIKARI et al., 2020).

A atividade e a eficiência do sistema imunológico são determinadas por uma multiplicidade de fatores que podem contribuir para o risco de uma infecção viral (CAO, 2020). A vitamina D tem sido reconhecida como um cofator importante em vários processos fisiológicos ligados ao metabolismo ósseo e do cálcio, e também em diversos desfechos não esqueléticos, incluindo doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, obesidade e declínio cognitivo e infecções (LLEWELLYN, 2020).

A vitamina D pode aumentar a imunidade inata e adaptativa devido às células com antígenos terem a capacidade de sintetizar 1,25-dihidroxi-vitamina D a partir de 25-hidroxivitamina D, recomenda-se a suplementação de Vitamina D para melhorar a função de macrófagos e de células dendríticas melhorando assim a resposta imune geral (BILEZIKIAN et al., 2020). Por conta disso a deficiência de Vitamina D é um fator de risco para doenças no trato respiratório incluindo infecções virais (SABETTA, 2010).

Estudos sugerem que os níveis séricos ideais de 25-hidroxivitamina D podem ter propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias e possivelmente beneficiar pacientes com Covid-19 (MELTZER et al., 2020).

Para investigar essa relação e obter maior clareza sobre esse assunto, a proposta desta revisão sistemática é de avaliar a associação entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da infecção por COVID-19.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Construir uma revisão sobre o papel da Vitamina D no tratamento e prevenção da Covid-19.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Evidenciar a importância da vitamina D
- Demonstrar o papel da vitamina D no sistema imunológico.
- Entender o papel da deficiência de vitamina D nos casos de Covid-19.
- Analisar a suplementação como intervenção nutricional.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

Nessa seção será abordada a Suplementação de Vitamina D como forma de prevenir casos graves de COVID 19.

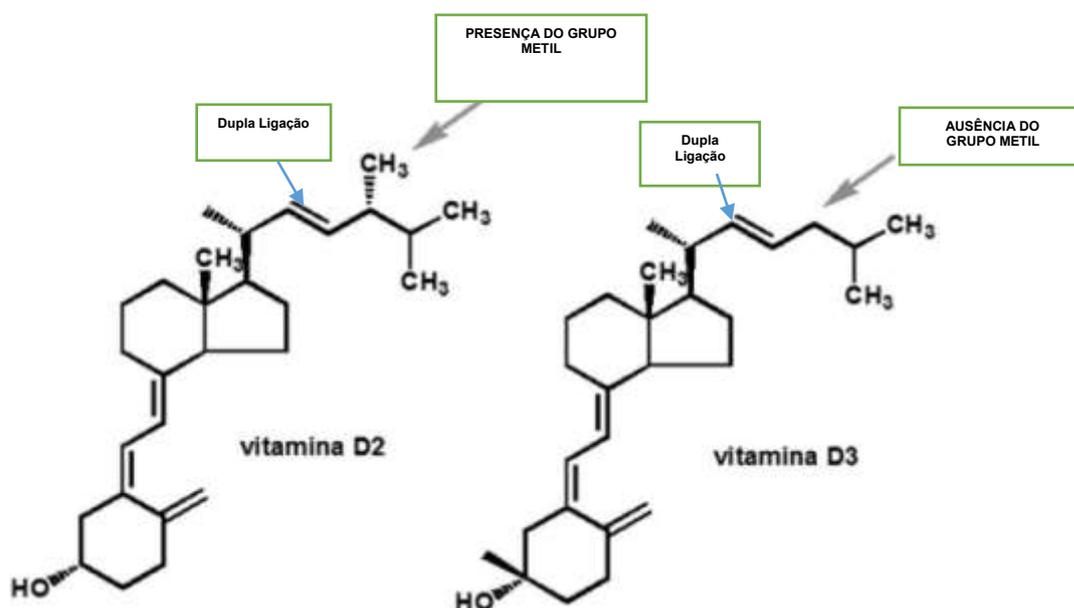
#### 3.1 Vitamina D

As vitaminas são substâncias orgânicas que participam intensamente de todas as etapas do metabolismo, atuando como cofatores de reações biológicas. Em geral, não podem ser sintetizadas pelas células dos tecidos humanos, com exceção das vitaminas D e K, as demais precisam ser obtidas de forma exógena (CHAROENNGAM et al. 2019)

Podem ser classificadas de acordo com sua solubilidade em Vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis. As primeiras são as vitaminas A, D, E e K que dependem da presença da gordura para serem absorvidas, enquanto as vitaminas hidrossolúveis, absorvidas em meio aquoso, correspondem ao grupo de vitaminas do complexo B e a vitamina C (FITZPATRICK et al; 2012).

A vitamina D pode ser produzida na pele a partir do 7-desidrocolesterol, sob a influência da irradiação ultravioleta. Pode ser encontrada no organismo principalmente nas formas de Ergosterol (vitamina D2) e/ou Colecalciferol (vitamina D3) (MATILLA et al., 1996). A vitamina D2 e a vitamina D3 são tipos de esteroides secos, ou seja, esteroides que sofrem uma quebra entre seus dois anéis químicos. A vitamina D2 não é produzida no corpo, porém pode ser obtida através da dieta. Já a vitamina D3 é produzida pelo organismo e pode ser definida como um pré-hormônio (APARNA, 2018). As diferenças entre as duas podem ser observadas na presença de uma ligação dupla entre os carbonos 22 e 23 e um grupo metil no carbono 24 da vitamina D2– Figura 1 (HOLICK, 2007).

**Figura 1:** Representação da estrutura química da Vitamina D2 e D3



Fonte: Peixoto, 2012.

### 3.2 Fontes

Poucos alimentos contêm naturalmente vitamina D, embora alguns alimentos sejam fortificados com essa vitamina, a exemplo do leite industrializado. Alguns exemplos de fontes são óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos como salmão, atum e cavala (Tabela 1).

Tabela 1: Alimentos fontes de Vitamina D

Alimento	Porção	Conteúdo de vitamina D por porção
Salmão	100g	~ 600-1.000 UI de Vitamina D3
Sardinha em conserva	100g	~ 300 UI de vitamina D3
Atum em conserva	100g	~230 UI de Vitamina D3
Óleo de fígado de bacalhau	5 mL	~400-1000 UI de Vitamina D3
Gema de ovo	1 unidade	~20 UI de Vitamina D3

Cogumelos secos ao sol	100g	~1600 UI de Vitamina D2
Leite Ninho em pó	25g	~ 1,9µg vitamina D

Fonte: Adaptado de Holick, 2007.

De acordo com o Instituto de medicina (2011) A ingestão dietética recomendada para vitamina D é de 600 UI/dia, para adultos com idade  $\leq 70$  anos e 800 UI/dia, para aqueles  $>70$ . O limite superior tolerável é de 4.000 UI/dia, havendo riscos de efeitos tóxicos para o consumo superior.

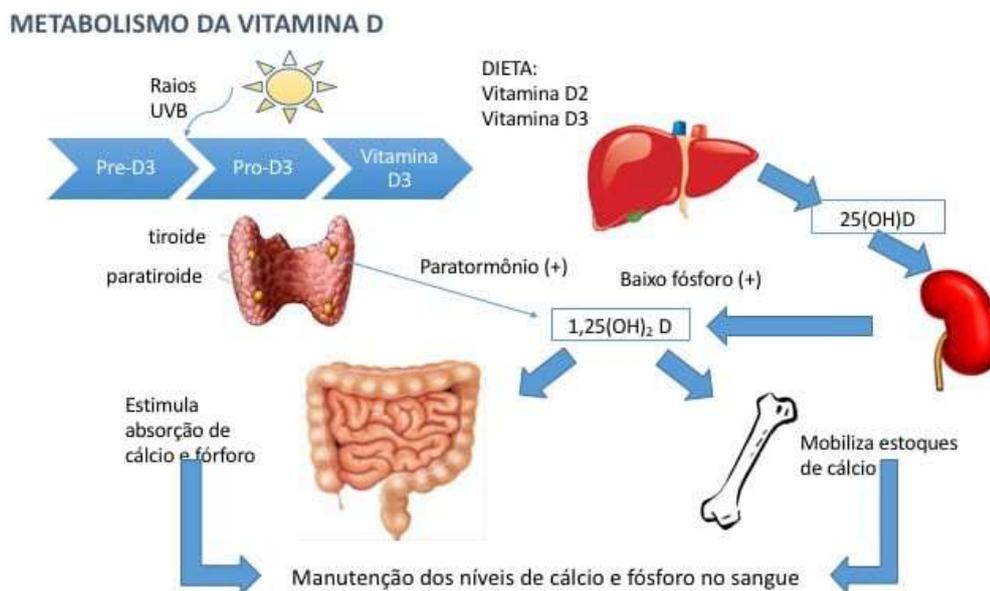
A principal forma natural de obtenção da vitamina D ocorre por exposição a luz solar, sendo recomendado a exposição ao sol por pelo menos 20 minutos ao dia, no início da manhã ou no final da tarde (OMS 2017). Porém muitas pessoas não conseguem atingir os níveis indicados, pois vivem em locais onde a luz solar é limitada e/ou apresentam uma baixa exposição ao sol (CHAROENNGAM et al., 2019). Entretanto, é preciso cautela, evitando a exposição solar prolongada por conta dos raios UV nos horários entre 10 h e 16 h.

### 3.3 Metabolismo e Função

Durante a exposição solar, os fótons ultravioleta B - UVB, na faixa de luz de 290-315nm, penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica da 7-deidrocolesterol para originar o pré-colecalciferol. Através de um processo de isomerização que depende da temperatura o pré-colecalciferol é convertido em colecalciferol. O colecalciferol é transportado para o fígado pela Proteína Ligadora da Vitamina D (PLD). No fígado ocorre uma hidroxilação na qual vai se formar a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), por um processo de controle inibitório por *feedback* e que depende da combinação de suprimentos cutâneos e dietéticos da vitamina D (BERGWITZ, 2010).

A 25-hidroxivitamina D é transportada para os rins, onde é convertida em 1,25-di-hidroxi-vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] nos túbulos proximais dos rins por influência do paratormônio. Este é o metabólito da vitamina D mais ativo e é responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino (ADAMS, et al. 2014).

**Figura 2: Metabolismo da Vitamina D**



Fonte: AUTIER, 2014.

Bilezikian (2004) demonstrou que a concentração plasmática do 1,25-di-hidroxicolecalciferol é inversamente influenciada pela concentração do cálcio no plasma existindo dois motivos. Inicialmente o cálcio iônico apresenta um efeito de impedir a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol. E segundo é a secreção suprimida do PTH caso o nível plasmático do cálcio fique acima de 9 a 10 mg/100 mL. Logo, em concentrações de cálcio abaixo desse nível, o PTH promovendo um retorno do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol nos rins. Em concentrações mais elevadas do cálcio ao suprimir o PTH, o 25-hidroxicolecalciferol é convertido em composto diferente o 24,25-di-hidroxicolecalciferol —que tem efeito quase nulo de vitamina D.

A vitamina D é classicamente conhecida por regular o metabolismo do cálcio e do fósforo favorecendo assim a absorção desses minerais no intestino. Desempenhando um papel essencial na manutenção do esqueleto mineralizado saudável, mas também atuando como um hormônio imunomodulador (PRIETL et al. 2013).

Atualmente, a vitamina D e seus metabólitos têm sido envolvidos em muitos outros processos dentro do corpo, tais como: metabolismo do colágeno e do magnésio, prevenção do diabetes, regulação de processos inflamatórios no corpo e na melhoria da saúde cardiovascular (COZZOLINO, 2012).

A deficiência de vitamina D reduz as taxas de cálcio no organismo, prejudicando a ossificação e crescimento em crianças e a remodelação óssea em adultos, em crianças, os quadros mais graves levam ao raquitismo enquanto nos adultos a osteopênia e osteoporose são observados (MAIA, 2007).

Além das alterações ósseas, há comprometimento dos músculos com redução da força e contratilidade, gerando fraqueza muscular e, em última instância levando a sarcopênia (IARC, 2008).

### **3.4 Vitamina D e imunidade**

Estudos experimentais mostraram que a vitamina D tem atividade biológica significativa no sistema imunológico inato e adaptativo. Estudos em animais demonstraram que a administração de vitamina D ou seus metabólitos leva a alterações na ocorrência e progressão de várias doenças relacionadas ao sistema imunológico (ARANOW, 2011; SHAHMIRI, 2016).

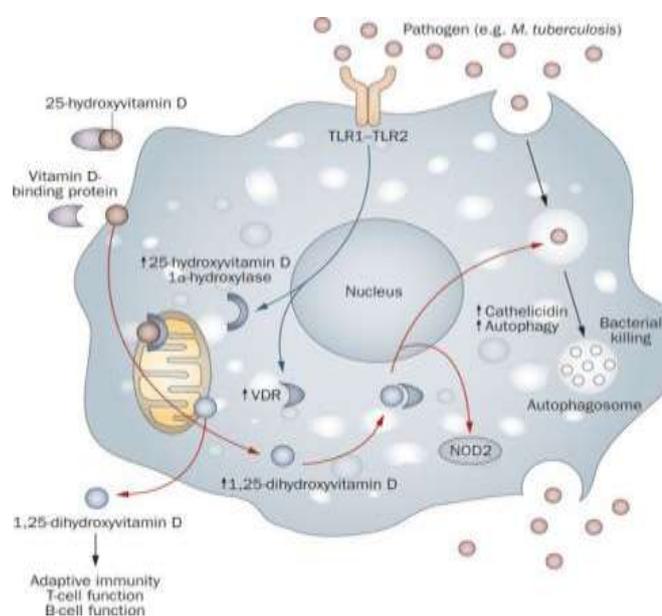
A vitamina D desempenha um papel regulador imunológico através da supressão das respostas imunes adaptativas nas células epiteliais respiratórias durante infecções virais (AZRIELANT; SHOENFELD. 2017). Isso se manifesta predominantemente através da diminuição de proliferação de células T e a mudança resultante de células T auxiliares tipo 1 (Th1) para T auxiliares tipo 2 (Th2) (DANIEL. 2008)

A vitamina D também influencia a maturação das células T e pode desviar o desenvolvimento da massa de células T auxiliares inflamatórias tipo 17 (Th17) para populações de células T reguladoras anti-inflamatórias (AZRIELANT et al. 2017).

Uma propriedade da vitamina D relevante tanto para o mecanismo antibacteriano quanto para o antiviral é de atuar na promoção da autofagia (CAMPBELL, 2012).

A vitamina D modula e regula vários processos, incluindo defesa do hospedeiro, inflamação, imunidade e reparo epitelial. Pacientes com doenças respiratórias frequentemente apresentam deficiência de vitamina D; a suplementação pode proporcionar benefícios substanciais a esta população (ZDRENGHEA, 2017). A vitamina D induz a expressão dos peptídeos antimicrobianos catelicidina e  $\beta$ -defensina 4A e promove a autofagia através da formação do autofagossomo (LIU, 2015).

**Figura 3:** Participação da vitamina D em mecanismos do sistema imunológico



Fonte: Hewison, 2011.

### 3.5 Covid-19

O surto de COVID-19, devido ao vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2), foi detectado pela primeira vez na China em 31 de dezembro de 2019 (WANG et al. 2020). Em um curto espaço de tempo, o SARS-CoV-2 correu o mundo e, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou oficialmente a epidemia de COVID-19 como uma emergência de saúde pública internacional (KARUNASAGAR, 2020 ). O número de casos infectados e mortes por COVID-19 veio aumentando de forma alarmante e em 30 de maio de 2022, havia mais de 528.996.258 casos confirmados com mais de 6.287.786 mortes em todo mundo (OMS, 2022).

De acordo com as evidências recentes, observa-se que o vírus SARS-CoV-2 é transmitido principalmente entre humanos por inalação ou contato com gotículas infectadas com período de incubação variando de 2 a 14 dias (LIN et al. 2020 ; LIU et al. 2020 ; ROHIT et al. 2020 ). A infecção por SARS-CoV-2 tem uma ampla gama de manifestações clínicas, variando de assintomática a sintomática, incluindo sintomas respiratórios, febre, falta de ar, tosse, dispneia e pneumonia viral e, em casos graves, pneumonia, síndrome respiratória aguda grave, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e até morte (HUANG et al. 2020). No entanto, a principal causa de morte relacionada ao COVID-19 é a insuficiência respiratória, seguida de choque séptico, insuficiência renal, hemorragia e insuficiência cardíaca.

A manifestação clínica do novo SARS-CoV-2 (ou COVID-19) é altamente variável de indivíduo para indivíduo, com síndrome do desconforto respiratório assintomático a agudo e falência de múltiplos órgãos. Portanto, o diagnóstico preciso do COVID-19 é um desafio. Para triagem ou diagnóstico precoce da infecção por SARS-CoV-2, geralmente são recomendados testes como swab nasofaríngeo e/ou orofaríngeo, escarro, aspirado brônquico ou sangue (CHAN et al. 2004 ; KIM et al. 2011 ; ZOU et al. 2020).

Finalmente, o cenário desafiador atual imposto pela pandemia de Covid-19 despertou o interesse da comunidade científica, da Organização Mundial de Saúde e dos países no estudo de substâncias potencialmente indicadas para o tratamento da Covid-19. Assim, a proposta do nosso estudo é o de investigar através do levantamento da literatura científica os efeitos da vitamina D na prevenção e tratamento da Covid-19.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo utiliza como método de pesquisa a revisão sistemática da literatura, com a finalidade de sumarizar as evidências existentes por meio de metodologia confiável, rigorosa e reproduzível. A revisão sistemática tem por objetivo localizar, avaliar criticamente e interpretar todos os estudos disponíveis para uma questão de pesquisa, área do conhecimento ou fenômeno de interesse (BRASIL, 2014). Para a construção da presente pesquisa, constituíram-se as seguintes etapas:

### Identificação do tema e pergunta de pesquisa

Empregou-se o método do acrônimo PECO para a elaboração da pergunta de pesquisa e seleção dos descritores que foram utilizados na busca das produções científicas (BRASIL, 2014). O **Quadro 1** descreve os componentes do PECO:

**Quadro 1: Descrição dos componentes de pesquisa da revisão sistemática.**

<b>P</b>	Problema*	Verificar a relação da deficiência de vitamina D e casos de Covid-19.
<b>E</b>	Exposição	Identificar artigos sobre a relação da deficiência de vitamina D e casos de Covid-19.
<b>C</b>	Controle*	Analisar a literatura encontrada sobre a deficiência de vitamina D e os casos de Covid-19.
<b>O</b>	Desfecho	Determinar o papel da Vitamina D na prevenção e no tratamento da Covid-19

\*Adaptado de acordo com a descrição da estratégia PECO.

Com base na aplicação adaptada da estratégia PECO, o artigo pretende responder ao seguinte questionamento: **“A deficiência de Vitamina D está relacionada com os casos de Covid-19?”**

#### a) Estratégia de busca na literatura e elegibilidade

Com o estabelecimento da pergunta de pesquisa, foi adotada a estratégia de busca na literatura. A coleta de dados ocorreu durante os meses de janeiro a abril de 2022. A pesquisa dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados disponibilizadas no portal de periódicos da CAPES/MEC.

A definição dos termos de busca da pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PECO (**quadro 2**). Na plataforma de busca avançada do periódico, utilizaram-se o cruzamento dos descritores nos idiomas: português, inglês e espanhol, reconhecendo o descritor Vitamina D, como universal para os idiomas selecionados, além de delimitar os estudos ao período de 2020 a 2022. (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2022).

**Quadro 2** Descritores do estudo

BASE DE DADOS	DESCRITORES		
	PORTUGUÊS	INGLÊS	ESPAÑHOL
Periódicos CAPES	Vitamina D	Vitamin D	Vitamina D
	Covid-19	Covid-19	Covid-19

\*Descritor universal para os idiomas

Na ferramenta de busca, associaram-se os descritores utilizando o operador booleano “and” que funciona como a palavra “e”, para fornecer a conjugação, e mostrar apenas artigos que continham todos os descritores digitados.

Referentes aos artigos selecionados foram triados conforme as especificidades de inclusão e exclusão, expressas no tópico I e II:

**I- Para critérios de inclusão, foram considerados:**

- Periodicidade dos últimos 2 anos (2020-2022);
- Descrição da metodologia adotada para pesquisa;
- Conter no título e/ou resumo, todos os descritores selecionados por este estudo;
- Estudo no formato de artigo científico completo e original;
- Estudos com metodologia aplicada a pacientes com covid-19 independentemente da gravidade;

**II- Para critérios de exclusão, foram considerados:**

- Artigos científicos em formato de: Revisões bibliográficas, resenhas, cartas, editoriais;
- Artigos incompletos;
- Estudos que não apresentem sua metodologia aplicada a covid-19
- Estudos que não estejam disponíveis online e/ou gratuito para abertura no periódico CAPES/MEC;
- Estudos duplicados.

**c) Avaliação e definição das informações que foram extraídas dos estudos**

Para a avaliação dos estudos, foi realizada uma leitura ampla dos artigos selecionados. Com a finalidade de extrair informações-chave para a organização de tabelas e quadros dos resultados analisados, com o desígnio de obter as respostas ao problema da pesquisa.

**d) Discussão e interpretação dos resultados**

A discussão e interpretação dos resultados teve como princípio responder o problema da presente pesquisa, com base nos dados dispostos. Os resultados foram obtidos após comparação e discussão preservando a imparcialidade nos bancos de dados examinados.

## 5 RESULTADOS

Com a realização da busca de artigos nos periódicos e leitura de título e resumo, foi possível encontrar o total de 506 artigos, sendo 452 excluídos por não apresentarem conformidade para o critério de inclusão. Restando 54 artigos. (Quadro 3).

Quadro 3: Descrição de cruzamento dos descritores na busca avançada no periódico CAPES

CRUZAMENTO DOS DESCRITORES		
PORTUGUÊS	ESPAÑHOL	INGLÊS
Covid-19 e Vitamina D	Covid-19 y Vitamina D	Covid-19 and Vitamin D
1 ARTIGO	7 ARTIGOS	498 ARTIGOS
Covid-19 e Vitamina D	Covid-19 y Vitamina D	Covid-19 and Vitamin D
0 ARTIGO	0 ARTIGOS	54 ARTIGOS
TOTAL DE: 8 Artigos		

Fonte: O Autor, 2022

Conseqüentemente, foi realizada a avaliação dos 506 artigos selecionados, sendo 452 excluídos pelos critérios estabelecidos. Dessa forma, na etapa subsequente foram lidos na íntegra o total de 54 artigos (**quadro 3**).

Dessa forma, a partir da leitura dos 54 artigos, foram selecionados apenas 8, publicados entre 2020 e 2021, por representarem estudos populacionais. Conforme mostra o quadro 4.

**Quadro 4: Fluxograma de seleção dos 8 artigos seleccionados nas bases de dados do portal de periódicos CAPES/MEC.**



Fonte: O Autor 2022

No quadro 5 estão apresentados o detalhamento das principais informações presentes nos 8 artigos seleccionados.

Quadro 5: Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo o autor do artigo, ano de publicação, país, hipótese/objetivo do artigo, teste aplicado, principais resultados e conclusão.

Título/Autor/Ano/País	Objetivo	Teste aplicado	Principais resultados	Conclusão
<p><b>Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study.</b></p> <p>Israel</p> <p>Merzon, et al., 2020</p>	<p>Avaliar baixos níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D no sangue e o aumento das chances de hospitalização dos paciente.</p>	<p>14.000 membros do Leumit Health Services que foram testados para infecção por COVID-19 de 1º de fevereiro a 30 de abril, 2020, e que fizeram pelo menos um exame de sangue anterior para o nível plasmático de 25(OH)D. O nível plasmático de 25(OH)D 'sub-ótimo' ou 'baixo' foi definido como concentração plasmática de 25-hidroxivitamina D, ou 25(OH)D, abaixo do nível de 30 ng/mL. Dos 7.807 indivíduos, 782 (10,02%) foram positivos para COVID-19 e 7.025 (89,98%) negativos para COVID-19.</p>	<p>O nível médio de vitamina D no plasma foi significativamente menor entre aqueles que testaram positivo do que negativo para COVID-19 [19,00 ng/mL (intervalo de confiança de 95% (IC) 18,41-19,59) vs. 20,55 (IC de 95%: 20,32-20,78)]. Concluindo que baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D parecem ser um fator de risco independente para infecção e hospitalização por COVID-19. a idade acima de 50 anos foi positivamente associada à probabilidade de hospitalização por COVID-19.</p>	<p>Que baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D parecem ser um fator de risco independente para infecção e hospitalização por COVID-19.</p>
<p><b>Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19.</b></p> <p>EUA</p> <p>Lau et al., 2020</p>	<p>Associar a Insuficiência de vitamina D é prevalente em casos graves de COVID-19.</p>	<p>Indivíduos foram incluídos para os quais os níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol (25OHD) foram determinados. Dados relevantes para COVID-19 foram compilados e analisados. Determinado a frequência de VDI entre pacientes com COVID-19 para avaliar a probabilidade de uma relação VDI-COVID-19.</p>	<p>Foram identificados 20 pacientes com COVID-19 com níveis séricos de 25OHD baixos; 65,0% necessitaram de internação em UTI. A prevalência de VDI em pacientes de UTI foi de 84,6%, vs. 57,1% em pacientes de enfermaria. Onde 100% dos pacientes de UTI com menos de 75 anos tinham VDI.</p>	<p>A deficiência de vitamina D é altamente prevalente em pacientes graves com COVID-19 e compartilham inúmeras associações, incluindo hipertensão, obesidade, sexo masculino, idade avançada, concentração em climas do norte, coagulopatia e disfunção imunológica.</p>

<p><b>Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19A Randomized Clinical Trial.</b></p> <p>Brasil</p> <p>Murai IH. et al., 2021</p>	<p>Investigar o efeito de uma única dose alta de vitamina D 3 no tempo de internação hospitalar em pacientes com COVID-19.</p>	<p>Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber uma dose oral única de 200.000 UI de vitamina D 3 (n = 120) ou placebo (n = 120)..</p>	<p>De 240 pacientes randomizados, 237 foram incluídos na análise primária (média [SD] idade, 56,2 [14,4] anos; 104 [43,9%] mulheres; média [SD] nível basal de 25-hidroxivitamina D, 20,9 [9,2] ng/ml). A duração mediana (intervalo interquartil) de permanência não foi significativamente diferente entre os grupos de vitamina D 3 (7,0 [4,0-10,0] dias) e placebo (7,0 [5,0-13,0] dias)</p>	<p>Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, uma única dose alta de vitamina D3, em comparação com placebo, não reduziu significativamente o tempo de internação hospitalar. Os resultados não suportam o uso de vitamina D 3 para o tratamento de COVID-19 moderado a grave.</p>
<p><b>Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital.</b></p> <p>Italia</p> <p>Cereda E. et al., 2021</p>	<p>Determinar na admissão: a prevalência de deficiência de 25(OH)vitamina D; a associação entre os níveis de 25(OH) vitamina D e desfechos clínicos e marcadores bioquímicos de gravidade da doença.</p>	<p>Pacientes com COVID-19 (resultado positivo no ensaio de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa em tempo real de swab nasofaríngeo) admitidos em um hospital de referência italiano na região do surto da Lombardia (março- abril de 2020)</p>	<p>A prevalência de insuficiência de 25(OH)vitamina D, deficiência moderada e deficiência grave foi de 13,2%, 22,5% e 54,3%, respectivamente.</p>	<p>Níveis muito baixos de 25(OH) vitamina D foram altamente prevalentes e sugestivos de deficiência entre os pacientes graves hospitalizados com COVID-19, mas níveis baixos de 25(OH) vitamina D não foram associados a variáveis de resultado. Se a adequação de 25(OH)vitamina D pode influenciar os resultados clínicos no COVID-19 e a correlação inesperada entre níveis mais altos de 25(OH)vitamina D e mortalidade requerem investigações adicionais.</p>
<p><b>Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey.</b></p>	<p>Investigar o papel do nível sérico de 25(OH) vitamina D na gravidade da COVID e na mortalidade</p>	<p>Os pacientes foram divididos em diferentes grupos de vitamina D; Normal (nível sérico de 25(OH) vitamina D &gt;30 ng/mL), insuficiência de vitamina D (21-29 ng/mL) e deficiência (&lt;20 ng/mL). A gravidade</p>	<p>O nível sérico médio de 25(OH) vitamina D foi significativamente menor em pacientes com COVID-19 grave-crítico em comparação com COVID-19 moderado (10,1 ± 6,2 vs. 26,3 ± 8,4 ng/mL,</p>	<p>A 25(OH) vitamina D sérica foi independentemente</p>

<p>Turquia</p> <p>Karahan S. 2021</p>	<p>relacionada.</p>	<p>da COVID foi classificada de acordo com a Diretriz Clínica Chinesa para classificação da gravidade da COVID-19.</p>	<p>respectivamente, <math>p &lt; 0,001</math>). A insuficiência de vitamina D estava presente em 93,1% dos pacientes com COVID-19 grave-crítico.</p>	<p>associada à mortalidade em pacientes com COVID-19.</p>
<p><b>Vitamin D deficiency in critically Covid-19 ARDS patients.</b></p> <p>Alemanha.</p> <p>Notz et al, 2021</p>	<p>Analisar os efeitos clínicos e imunológicos dos níveis de vitamina D em pacientes que sofrem de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) induzida pela COVID-19.</p>	<p>Estudo retrospectivo de centro único em pacientes recebendo terapia intensiva com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e SDRA COVID-19. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e 1,25-dihidroxivitamina D, citocinas pró e anti-inflamatórias e subgrupos de células imunes foram medidos na admissão, bem como após 10-15 dias. Os parâmetros clínicos foram extraídos do sistema de gerenciamento de dados do paciente. Os procedimentos operacionais padrão incluíram a administração diária de vitamina D 3 via alimentação enteral.</p>	<p>Um total de 39 pacientes com SDRA COVID-19 foram elegíveis, dos quais 26 foram incluídos neste estudo, pois os dados sobre o status da vitamina D estavam disponíveis. 96% sofriram de SDRA grave COVID-19. Todos os pacientes sem suplementação prévia de vitamina D (<math>n = 22</math>) apresentaram níveis séricos deficientes de 25-hidroxivitamina D. A suplementação de vitamina D resultou em níveis séricos mais elevados de 25-hidroxivitamina D, mas não aumentou os níveis de 1,25-dihidroxivitamina D após 10-15 dias. Os parâmetros clínicos não diferiram entre os pacientes com níveis suficientes ou deficientes de 25-hidroxivitamina D. Pacientes com níveis de 1,25-dihidroxivitamina D abaixo de 20 pg/ml necessitaram de ventilação mecânica mais longa (<math>p = 0</math>).</p>	<p>A grande maioria dos pacientes com SDRA COVID-19 apresentava deficiência de vitamina D. O status de 25-hidroxivitamina D não foi relacionado a alterações no curso clínico, enquanto níveis baixos de 1,25-dihidroxivitamina D foram associados a ventilação mecânica prolongada e pior escore APACHE II.</p>

<p><b>Vitamin D status of Arab Gulf residents screened for SARS-CoV-2 and its association with COVID-19 infection: a multi-centre case-control study.</b></p> <p>Golfo Arabe</p> <p>Al-Daghri et al, 2021</p>	<p>Determinar diferenças nas concentrações séricas de 25(OH)D de residentes adultos do Golfo Árabe rastreados para SARS-CoV-2 e sua associação com risco de infecção por COVID-19 juntamente com outras comorbidades.</p>	<p>Um total de 220 adultos do sexo masculino e feminino que apresentavam sintomas leves a zero foram rastreados para COVID-19 (n = 138 positivos para SARS-CoV-2 confirmados por RT-PCR e 82 controles negativos). amostras de sangue sem jejum foram coletadas para avaliação de glicose, lipídios, marcadores inflamatórios e concentrações séricas de 25(OH)D.</p>	<p>Os níveis séricos de 25(OH)D foram significativamente mais baixos no grupo positivo para SARS-CoV-2 em comparação com o grupo negativo após ajuste para idade e IMC (52,8 nmol/l ± 11,0 versus 64,5 nmol/l ± 11,1; p = 0,009). Ser idoso (&gt; 60 anos) [Odds ratio 6 (Intervalo de Confiança 95%, IC 2–18; p = 0,001) e ter diabetes tipo 2 (DM2) [OR 6 (IC 95% 3–14); p &lt; 0,001]] e colesterol HDL baixo (HDL-c) [OR 6 (IC 95% 3–14); p &lt; 0,001]] foram fatores de risco significativos para infecção por COVID-19, independentemente de idade, sexo e obesidade.</p>	<p>Entre os residentes do Golfo Árabe rastreados para SARS-CoV-2, os níveis séricos de 25 (OH) D foram mais baixos naqueles que testaram positivo do que nos indivíduos negativos, mas foi a presença de idade avançada, diabetes mellitus e baixo HDL-c que foram significativamente associados ao risco de infecção por COVID-19. Grandes ensaios clínicos randomizados de base populacional devem ser conduzidos para avaliar os efeitos protetores da suplementação de vitamina D contra o COVID-19.</p>
<p><b>Evaluation of Vitamin-D Status and Its Association with Clinical Outcomes Among COVID-19 Patients in Pakistan</b></p> <p>Paquistão</p> <p>Asghar MS et al, 2021</p>	<p>Avaliar os níveis de 25(OH)D em pacientes com COVID-19 admitidos em Karachi, Paquistão, e deficiência de vitamina D associada com desfechos primários de mortalidade, tempo de internação, intubação e frequência de sintomas de COVID-19.</p>	<p>Um total de 91 pacientes foram avaliados quanto ao status de 25(OH)D durante o curso da doença COVID-19. Os níveis de 25-hidroxivitamina D foram classificados como deficientes (&lt; 10 ng/mL), insuficientes (10–30 ng/mL) ou suficientes (&gt; 30 ng/mL). A população do estudo foi composta por 68,1% do sexo masculino ( N= 62). A média de idade foi de 52,6 ± 15,7 anos.</p>	<p>A deficiência de vitamina D foi significativamente associada à admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação invasiva, infiltrados pulmonares persistentes) e óbito. Nas curvas de Kaplan Meier, pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram infiltrados pulmonares persistentes e maior probabilidade de necessitar de ventilação mecânica do que pacientes com 25(OH)D ≥ 10</p>	<p>A população com deficiência de 25-hidroxivitamina D teve internações hospitalares mais longas, recuperação mais lenta e piores resultados. A apresentação clínica também diferiu significativamente na população deficiente. Pacientes com</p>

			<p>ng/mL. A ventilação mecânica teve que ser iniciada precocemente no grupo deficiente durante a internação de 30 dias (Qui-quadrado: 4,565, <math>P = 0,033</math>). Pacientes com 25(OH)D <math>\geq 10</math> ng/mL também demonstraram maior probabilidade de sobrevivência do que aqueles com concentrações de 25(OH)D <math>&lt; 10</math> ng/mL.</p>	<p>níveis suficientes de 25(OH)D tiveram menor incidência de intervenções invasivas, complicações e morte, apontando para um possível efeito benéfico da vitamina D no sistema imunológico. É aconselhável por parte dos profissionais de saúde adotar uma abordagem cautelosa ao tratar pacientes com COVID-19 com níveis de 25 (OH) D esgotados até que ensaios clínicos randomizados forneçam evidências suficientes que apoiem a associação.</p>
--	--	--	---	--

## 6 DISCUSSÃO

A partir da análise dos resultados dos 8 artigos selecionados apresentamos a seguinte discussão. O estudo de Merzon et al., (2020) indicou que baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D parecem ser um fator de risco independente de outras comorbidades para a infecção por COVID-19. Estes achados estão em concordância com os trabalhos de Cao et al.,(2020), Garg et al., (2020) e Zemb et al., (2020). Outro fator importante é que pacientes com a idade acima de 50 anos e com deficiência de Vitamina D pode se aumentar à probabilidade de hospitalização por COVID-19.

Lau et al., (2020) explicaram que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente em pacientes graves com COVID-19 porém eles também compartilham de inúmeras associações, incluindo hipertensão, obesidade, sexo masculino, idade avançada, coagulopatia e disfunção imunológica. O que sugere a necessidade de mais estudos para esclarecer o papel da vitamina D na infecção por covid-19.

Murai, et al., (2021) buscaram no seu estudo investigar o efeito de doses de vitamina D influenciando no tempo de internação em pacientes hospitalizados com COVID-19. Como resultado teve que uma única dose elevada de vitamina D, quando comparado o placebo, não reduziu significativamente o tempo de internação e nem teve nenhum sinal de melhora ou outros resultados clinicamente relevantes entre pacientes. Com esses resultados eles não recomendam fazer o uso de vitamina D para o tratamento de COVID-19 moderado a grave.

O estudo de Cereda et al., (2021) relatou que níveis muito baixos de 25(OH) vitamina D foram altamente prevalentes em pacientes graves hospitalizados com COVID-19, contudo, em casos de pacientes com níveis baixos de 25(OH) vitamina D não houve associação. Entretanto, ainda é imprecisa a relação entre os níveis de 25(OH) vitamina D e a morbimortalidade em pacientes com COVID-19, sendo necessárias investigações adicionais.

Karahan (2021) observou uma possível prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D entre pacientes hospitalizados com COVID-19 de estado moderado a grave. Porém, pode se perceber algumas limitações do estudo primeiro por ter sido uma análise retrospectiva, não foram controlados todos

os fatores que potencialmente podem ter impactado a taxa de mortalidade e segundo por conta do pequeno número da amostra.

Notz et al., (2021) fizeram o monitoramento dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e 1,25-dihidroxivitamina D para distinguir a importância de ambas as isoformas em terapia intensiva na SDRA induzida por COVID-19. Os pacientes com níveis mais baixos de 1,25-dihidroxivitamina D foram associados à ventilação mecânica prolongada. Quando realizada a suplementação de vitamina D percebeu aumento significativo nos níveis desse metabólito, contudo não houve alteração no curso clínico da doença entre os pacientes.

Al-Daghri et al, (2021) traz como um questionamento se o baixo nível de 25(OH)D é uma causa ou consequência da infecção por COVID-19. Relataram que os níveis séricos de 25(OH)D foram significativamente mais baixos no grupo positivo para SARS-CoV-2 em comparação com o grupo negativo. Contudo, nesta pesquisa também outros fatores foram levados em consideração e pode concluir que a presença de idade avançada, diabetes mellitus e baixo HDL-c também foram significativamente associados ao risco de infecção por COVID-19.

Um estudo realizado por Asghar et al. (2021), demonstraram os níveis de 25(OH)D em pacientes com COVID-19 admitidos na enfermeira ou UTI e consequentemente seus desfechos clínicos. Foi possível obter resultados onde a deficiência de vitamina D foi significativamente associada à admissão na UTI, ventilação invasiva, infiltrados pulmonares persistentes e ao óbito. E para Pacientes com 25(OH)D  $\geq$  10 ng/mL (insuficientes) também demonstraram maior probabilidade de sobrevivência do que aqueles com concentrações de 25(OH)D  $<$  10 ng/mL (deficientes) que também foi o grupo que precisou de ventilação mecânica. Diante desses resultados eles concluíram que é aconselhável por parte dos profissionais de saúde adotar uma abordagem cautelosa ao tratar pacientes com COVID-19 associada a níveis baixos de Vitamina D até que novos estudos randomizados possam oferecer mais evidências.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da análise dos trabalhos encontrados durante nossa pesquisa bibliográfica apresentamos as seguintes considerações:

- Parece existir uma clara correlação entre a deficiência de vitamina D e a evolução clínica com agravamento de pacientes com Covid-19;
- Porém é controverso falar em risco independente da hipovitaminose D no agravamento de pacientes com Covid-19 sem considerar a participação de doenças metabólicas preexistentes;
- A suplementação de vitamina D no tratamento de pacientes internados, não apresentou resultados convincentes sobre o efeito benéfico dessa medida no tratamento da Covid-19;
- Desta forma, são necessários mais estudos clínicos sobre o papel da vitamina D no tratamento de pacientes internados com Covid-19.
- Finalmente, a correção da carência nutricional de vitamina D pode melhorar o estado geral de saúde dos indivíduos como uma medida profilática de prevenção ao Covid-19.

## REFERÊNCIAS

- Adams JS, Rafison B., Witzel S., Reyes RE, Shieh A., Chun R., Zavala K., Hewison M., Liu PT Regulação da CYP27B1-hidroxilase extrarrenal. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. 144 :22-27. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.009.
- Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, Sun C, Sylvia S, Rozelle S, Raat H et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020. 9(29).
- Al-Daghri, N.M., Amer, O.E., Alotaibi, N.H. et al. Vitamin D status of Arab Gulf residents screened for SARS-CoV-2 and its association with COVID-19 infection: a multi-centre case-control study. *J Transl Med.* 19(166). 2021. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02838-x>
- Alipio Mark. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). 3571484. 2020.
- Aparna P, Muthathal S, Nongkynrih B, Gupta SK. Vitamin D deficiency in India. *J Family Med Prim Care.* 2018. 7(2):324–330.
- Arshad Ali S, Baloch M, Ahmed N, Arshad Ali A & Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-An emerging global health threat. *J Infect Public Health* 2020. 13: 644–646.
- Asghar MS, Yasmin F, Dapke K, et al. Evaluation of Vitamin-D Status and Its Association with Clinical Outcomes Among COVID-19 Patients in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg.* 2021. 106(1):150-155. doi:10.4269/ajtmh.21-0577.
- Autier P, Boniol M, Pizot C et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2011. 2:76–89.
- Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and the immune system. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(8):510–511.
- Bergwitz C., Juppner H. Regulação da homeostase do fosfato por PTH, vitamina D e FGF23. *Anu. Rev. Med.* 2010. 610: 91-104. doi: 10.1146/annurev.med.051308.111339.
- Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):R133-R147. doi:10.1530/EJE-20-0665.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco de prognóstico. Brasília – DF, 2014.
- Campbell G.R., Spector S.A. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages through the induction of autophagy. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002689. doi: 10.1371/journal.ppat.1002689.

Cao Z, Wu Y, Faucon E & Sabatier JM (2020) SARS-CoV-2 & Covid-19: Key-Roles of the 'Renin-Angiotensin' System / Vitamin D Impacting Drug and Vaccine Developments. *Infect Disord Drug Targets* 2020. 20:348–349.

Cereda E, Bogliolo L, Klersy C, et al. Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital. *Clin Nutr.* 2021. 40(4):2469-2472. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.055

Charoenngam N., Shirvani A., Holick MF Vitamina D para a saúde esquelética e não esquelética: O que devemos saber. *J. Clin. Ortop. Trauma.* 2019. 10:1082-1093. doi: 10.1016/j.jcot.2019.07.004.

Cozzolino Silvia. Biodisponibilidade de nutrientes. 4º. Brasil: Manole Ltda, 2012. 343-364.

Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008. 324(1):23–33.

Hewison, M. Antibacterial effects of Vitamin D. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011. 7(6): 337-345.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007.357(3):266-281.

Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets.* 2011.12(1):4-18.

Holmes RP, Kummerow FA. The relationship of adequate and excessive intake of vitamin D to health and disease. *J Am. Coll Nutr.* 1983. 2(2):173-99.

IARC Working Group Reports. Vitamin D and Cancer. v. 5, International Agency for research on Cancer, Lyon. Nov 2008. Disponível em: [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report\\_VitD.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf).

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: 2011.

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):189-196. doi: 10.1007/s12603-020-1479-0. PMID: 33491033; PMCID: PMC7533663.

Lips P. Vitamin D. deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001. 22(4):477-501.

Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, Ferrucci L & Melzer D. Vitamina D e risco de declínio cognitivo em idosos. *Arch Intern Med.* 2010. 170:1135 – 1141.

Maia M, Maeda SS, Marçon C. Correlação entre fotoproteção e concentrações de 25 hidroxí-vitamina D e paratormônio. *An Bras Dermatol.* 2007. 82(3):233-7.

McDonnell DP, Pike JW, O'Malley BW. The vitamin D receptor: a primitive steroid receptor related to thyroid hormone receptor. *J Steroid Biochem.* 1988. 30(1-6):41-6.

Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020. 3(9):e2019722.

Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, Frenkel-Morgenstern M. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020 Sep. 287(17):3693-3702. doi: 10.1111/febs.15495. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32700398; PMCID: PMC7404739.

Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, 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):1053–1060. doi:10.1001/jama.2020.26848

Notz, Q., Herrmann, J., Schlesinger, T., Kranke, P., Sitter, M., Helmer, P., Stumpner, J., Roeder, D., Amrein, K., Stoppe, C., Lotz, C. & Meybohm, P. Deficiência de vitamina D em pacientes gravemente enfermos com ARDS COVID-19. *Nutrição clínica*. 2021. (21):00135- <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.001>.

Peixoto, Paulo & Klem, Marcius & França, Ticiania & Nogueira, Vivian. Vitamin D poisoning in animals. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2012. 32:573-594. 10.1590/S0100-736X2012000700001.

Priegl B., Treiber G., Pieber TR, Amrein K. Vitamina D e função imune. *Nutrientes*. 2013. 5:2502-2521. doi: 10.3390/nu5072502.

Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. doi:10.1371/journal.pone.0011088.

Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020. 579:265–269.

Zemb P, Bergman P, Camargo CA, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M, Hollis B, Joulia F, Minisola S, Pilz S et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020. 22:133–134.