

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

**VITAMINA D EM PACIENTES COM COVID-19:
ATUAIS PERSPECTIVAS**

ANA BEATRIZ BESSA DE ALBUQUERQUE

NATAL/RN
2021

VITAMINA D EM PACIENTES COM COVID-19: ATUAIS PERSPECTIVAS

*Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Nutrição da Universidade
Federal do Rio Grande do Norte como requisito final
para a obtenção do grau de Nutricionista*

*Orientadora: Prof^ª. Dra. Bruna Zavarize Reis
Co-orientador: Prof. Dr. Alan Lins Fernandes*

NATAL/RN
2021

ANA BEATRIZ BESSA DE ALBUQUERQUE

**VITAMINA D EM PACIENTES COM COVID-19:
ATUAIS PERSPECTIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição da
Universidade Federal do Rio Grande do Norte como requisito final para a obtenção do grau
de Nutricionista

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Bruna Zavarize Reis - (Orientador)

Prof. Dr. Alan Lins Fernandes - (Co-orientador)

Dra. Lucia de Fatima Campos Pedrosa - (3º Membro)

Dedico este trabalho à minha Mãe, que é minha base de formação como ser humano. Agradeço-a pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha trajetória acadêmica, ela que nunca mediu esforços na realização do meu sonho. Seu exemplo de força e dedicação foram o meu combustível.

AGRADECIMENTOS

E o que era para ser quatro anos e meio, transformaram-se em cinco.... Como o tempo passa rápido e quão gratificante é chegar a finalização dessa trajetória. Foi um caminho árduo, cheio de obstáculos, com dias longos e difíceis, mas necessários para finalmente realizar um sonho tão esperado. Os aprendizados adquiridos e os desafios diários superados foram essenciais para minha construção e evolução como pessoa e futura profissional.

Assim, meus sinceros agradecimentos em primeiro lugar a Deus, Ele que é o autor da minha vida, que me proporcionou ânimo, determinação e coragem durante todos esses anos de estudos. A Ele toda honra!

Agradeço a minha mãe Ceíça Bessa, pelo seu amor incondicional, carinho, entrega e dedicação durante todos esses anos. Mesmo longe por quilômetros de distância sempre se fez presente, me dando apoio, torcendo e em alguns momentos abrindo mão de suas vontades para sonhar o meu sonho. A você Mainha, meu eterno agradecimento, essa conquista é Nossa.

Grata também, ao meu irmão Ítalo Emanuel por todo apoio, ajuda e incentivo que muito contribuiu para a realização desse sonho.

Agradeço as minhas amigas e a minha “mãe de coração” Cristiane Freire, pessoas especiais que a graduação me presenteou. Obrigada pela amizade, cumplicidade, irmandade e pela parceria durante esses anos. Nossas vidas se cruzaram com um propósito que vai além da nossa formação, vocês são essenciais na minha vida, unidas desde o primeiro semestre compartilhando os mesmos objetivos, seguraram firme a minha mão e tornaram a caminhada mais leve e prazerosa. A vocês: Luana Freire, Jálissa Karla, Liana Letícia e Eneida Pires meu respeito, admiração e amor, é uma honra estarmos vivenciando juntas essa grande conquista, em dose quántupla. Meu muito obrigada!

Aos meus amigos de vida, que são quase minha família, por quem tenho grande apreço e admiração, que sempre estiveram ao meu lado, que me incentivaram nos dias difíceis e que compreenderam a minha ausência em muitos momentos especiais, hoje comemoram junto a mim, serei eternamente grata a todos.

Grata a minha orientadora, Bruna Reis, que sem me conhecer fisicamente abraçou comigo essa causa, nosso laço desde o primeiro momento foi natural, leve e isso refletiu na construção desse trabalho. Também, estendo minha gratidão ao meu co-orientador Alan Lins pela dedicação, empenho e paciência. Agradeço a ambos imensamente por partilhar seus conhecimentos, tempo e disponibilidade. Foi incrível trabalhar com vocês!

Nesse momento, as palavras são insuficientes para expressar minha gratidão e felicidade por estar concretizando esse grande sonho. A todos que contribuíram direta ou indiretamente para essa conquista, meu muito obrigada.

VITAMINA D EM PACIENTES COM COVID-19: ATUAIS PERSPECTIVAS

Ana Beatriz Bessa de Albuquerque

RESUMO:

A intensa busca terapêutica capaz de prevenir e/ou tratar a COVID-19 sugere a vitamina D como um possível recurso. Sabe-se que a vitamina D desempenha diversos papéis extra esqueléticos no organismo, com destaque no sistema imunológico. O objetivo deste trabalho é construir uma revisão narrativa da literatura no que se refere as atribuições e perspectivas atuais de utilização da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19. A estratégia de busca ocorreu em duas ocasiões, em meses distintos, utilizando-se das evidências científicas disponíveis na base de dados PubMed (MEDLINE) para a elaboração da presente revisão narrativa. No que tange os papéis fisiológicos e imunológicos da vitamina D e mecanismos de ação, em infecções respiratórias, principalmente em relação à COVID-19. Um limitado número de ensaios clínicos e estudos observacionais sugerem uma possível associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D e o quadro clínico da COVID-19 (mortalidade, inflamação, gravidade da doença, necessidade de ventilação mecânica ou admissão em UTI), contudo, tais estudos diferem quanto aos delineamentos experimental, tamanho amostral e os desfechos avaliados, o que impossibilita, dentre outros aspectos, uma acurada análise comparativa no corpo de evidências. Portanto, estudos bem delineados que evidenciem de forma clara e objetiva o papel da vitamina D na prevenção e/ou tratamento da COVID-19 ainda faz-se necessário.

PALAVRAS-CHAVE: vitamina D3; vitamina D; 25OHD; colecalciferol; ergocalciferol; SARS-CoV-2; coronavírus e COVID-19.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO.....	8
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1. COVID-19.....	9
3.2. VITAMINA D.....	10
3.3. VITAMINA D EM PACIENTES COM COVID-19.....	12
4. METODOLOGIA.....	14
5. RESULTADOS.....	15
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

1. INTRODUÇÃO

O vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), pertencente à família dos *Beta*-coronavírus, é responsável por desencadear a doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Por sua característica altamente transmissível e letal, o SARS-CoV-2 foi considerado um agente etiológico pandêmico, responsável por uma das mais alarmantes propagações da história (HARISSON, LIN e WANG, 2020). Em alusão ao seu início, dezembro de 2019, a COVID-19 rapidamente disseminou-se pelo mundo tornando-se um dos principais problemas de saúde pública global (HU et al, 2020). Graças ao conhecimento prévio, e as semelhanças observadas entre o SARS-CoV-2 e os vírus SARS-CoV (2002) e MERS-CoV (i.e., vírus da síndrome respiratória do oriente médio, 2012), foi possível obter uma rápida codificação do material genético que permitiu à comunidade científica notórios avanços concernentes às medidas terapêuticas de prevenção e tratamento (JIN et al, 2020).

No tocante à terapêutica, a vitamina D tem sido evidenciada por sua estabelecida função na homeostase óssea, embora, outros papéis além do sítio esquelético têm se mostrado associado ao seu campo de atuação (BIKLE, 2016). Neste sentido, um crescente número de evidências sugere uma importante função imunomoduladora da vitamina D, essencial à ativação de respostas inatas e adaptativas, particularmente mediada por citocinas (BILEZIKIAN et al, 2020; KAUFMAN et al, 2020). Alguns estudos têm demonstrado o papel da vitamina D na prevenção e no combate as infecções agudas do trato respiratório (SABETTA et al, 2010; BRENNER, HOLLECZEK e SCHÖTTKER, 2020), contemplando-a, inclusive, como eventual risco associado às infecções virais pelo SARS-CoV-2 (MELTZER et al, 2020).

Apesar das recentes investigações sobre a possível relação entre a vitamina D sérica e a gravidade da COVID-19, conjecturada a partir de observações do estado de deficiência de vitamina D em pacientes com COVID-19 grave (KAUFMAN et al, 2020; HERNÁNDEZ et al, 2020; CEREDA et al, 2020), permanece inconclusivo o papel preditor da vitamina D no prognóstico da doença (REIS, et al, 2021). Assim, considerando os potenciais efeitos imunomoduladores da vitamina D na redução dos riscos de infecções respiratórias e supressão da cascata de citocinas pró-inflamatórias (KAUFMAN et al, 2020), faz-se indispensável analisar as estratégias terapêuticas que visam diminuir a incidência ou agravamento da COVID-19. Portanto, dada a crescente notoriedade do tema, o presente estudo teve por objetivo revisar o corpo de evidências da literatura no que tange as supostas atribuições e perspectivas da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19.

2. OBJETIVO

Construir uma revisão narrativa da literatura no que se refere aos prováveis efeitos e perspectivas de utilização da vitamina D com provável utilização em pacientes diagnosticados com COVID-19.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 COVID-19

SARS-CoV-2 é de origem zoonótica, um novo tipo de *Beta*-coronavírus, que acomete humanos e possui alta transmissibilidade, cujas evidências apontam sua origem no Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, localizado em Wuhan na China (HARISSON, LIN e WANG, 2020). Os primeiros relatos de caso datam de dezembro de 2019, em que os pacientes hospitalizados eram diagnosticados com “pneumonia de etiologia desconhecida” (LI et al, 2020). Entretanto, somente em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a doença e a nomeou como COVID-19 (GAO et al, 2020).

Este vírus assemelha-se a outros vírus pré-existentes, a exemplo do SARS-CoV e do MERS-CoV. Contudo, apesar das semelhanças biológicas, algumas características são divergentes, a saber: as formas de transmissão, o processo das respostas imunes frente à infecção e o rápido agravamento dos quadros clínicos (HARISSON, LIN e WANG, 2020).

A forma de contaminação pelo SARS-CoV-2 ocorre através do aparelho respiratório, principalmente nos casos de contato direto com gotículas respiratórias de pacientes já infectados. Uma vez contaminado, o SARS-CoV-2 liga-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), conhecida por ser a principal porta de entrada do vírus e, em seguida, à transmembrana serina protease 2 (TMPRSS2), enzima responsável por endocitar o vírus e promover os meios de replicação, causando a COVID-19 e contribuindo para a sua transmissibilidade (KAUR et al, 2020).

O receptor da ECA-2 está presente em diversos tecidos e órgãos do corpo, dentre os quais destacam-se os pulmões, brônquios, coração, rins, estômago e íleo. Possivelmente, a presença destes receptores em diversas estruturas seria uma das principais hipóteses que justificaria os efeitos sistêmicos tão rápidos e letais da COVID-19 (KAUR et al, 2020). Embora existam casos assintomáticos (cerca de 20%) (IZDA, JEFFRIES e SAWALHA, 2020), há um predomínio de manifestações sintomáticas, as quais têm como sintomas mais comuns a febre, tosse, mialgia, fadiga, dispneia e anosmia (perda do olfato), que pode estar ou não acompanhada de agusia (perda do sentido do paladar). Ainda, em proporções menores, existem pacientes que podem manifestar quadros de diarreia e cefaleia. Contudo, cumpre destacar que os indivíduos infectados, ainda que assintomáticos, podem atuar como agentes transmissores, elevando, portanto, os índices de disseminação (GAO et al, 2020).

Para identificar a gravidade dos quadros de COVID-19 destacam-se os achados radiográficos (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada), pelos quais é possível

visualizar o comprometimento pulmonar. Existem ainda os parâmetros laboratoriais comumente observados em pacientes com COVID-19, como leucopenia, linfopenia e hipoalbuminemia. Além disso, alguns pacientes apresentam também aumento de alguns marcadores inflamatórios, destacando-se a proteína C-reativa e o dímero-D. Tais achados podem indicar que existe a possibilidade do paciente desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou até mesmo o aumento nos índices de mortalidade. Já em pacientes no estado grave da doença, observa-se frequentemente o aumento dos leucócitos e da razão entre neutrófilos e linfócitos (NLR), indicando alta probabilidade para cuidados mais intensivos, a exemplo da ventilação mecânica (IZDA, JEFFRIES e SAWALHA, 2020).

A COVID-19 apresenta diferentes parâmetros de gravidade que podem estar relacionados tanto com a carga viral em que o indivíduo foi exposto quanto à capacidade responsiva do hospedeiro, influenciando, portanto, o curso da doença (WIERSINGA et al, 2020). O aspecto multifatorial da COVID-19 relaciona-se com alguns fatores de risco importantes, como a idade avançada, tabagismo, obesidade, doenças crônicas (ex.: diabetes mellitus e hipertensão) e sexo, sendo mais comum em homens (ZHOU et al, 2020; GARIBALDI et al, 2020). Dentre os fatores citados anteriormente, a idade parece ser o mais relevante, haja visto o pior prognóstico da doença em pacientes mais velhos (CHEN et al, 2020).

Desde o aparecimento da COVID-19, a comunidade médica e científica vem buscando soluções terapêuticas e preventivas que sejam eficazes contra a COVID-19, minimizando a disseminação do vírus e, conseqüentemente, os índices de mortalidade. Algumas vacinas já foram desenvolvidas e vêm sendo amplamente testadas, embora ainda existam consideráveis dificuldades que variam desde a sua aquisição até a efetiva aplicação populacional (IZDA, JEFFRIES e SAWALHA, 2020). Quanto aos medicamentos existentes, nenhum deles se mostrou totalmente eficaz e, por esta razão, muitas abordagens estão sendo testadas na intenção de ampliar as possibilidades de êxito contra a COVID-19.

3.2 VITAMINA D

A vitamina D é um composto lipossolúvel com função hormonal. Este nutriente pode ser adquirido pela ingestão dietética de alimentos de origem animal e vegetal, nas formas de colecalciferol ou vitamina D₃ e ergocalciferol ou vitamina D₂, respectivamente. Entretanto, a principal forma de aquisição da vitamina D no organismo dá-se à partir da síntese cutânea (cerca de 90%), em que através da exposição solar aos raios ultravioleta-B (UVB) ocorrem reações fotolíticas formando a pré-vitamina D₃ (CHANG e LEE, 2019).

O metabolismo e conversão da vitamina D inicia na epiderme, por meio da conversão do 7-deidrocolesterol a pré-vitamina D₃. Este composto possui características termoinstáveis e sofre um processo de isomerização induzida pelo calor, produzindo a vitamina D₃ (colecalciferol). Tanto o colecalciferol (endógeno ou dietético) quanto o ergocalciferol (dietético) são transportados na corrente sanguínea pela proteína ligadora da vitamina D (DBP). No fígado, ambas as isoformas sofrem uma hidroxilação no carbono 25, dando origem à 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol (CHANG e LEE, 2019; GRUBER-BZURA, 2018).

Desse modo, a 25(OH)D, novamente acoplada à DBP no sangue, é transportada para vários órgãos. Diversos tecidos possuem em suas células a 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), enzima responsável por proporcionar uma segunda hidroxilação, agora na posição do carbono 1, formando o metabólito ativo da vitamina D, conhecido por 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)2D] ou calcitriol. Contudo, a enzima CYP27B1 encontra-se em maiores quantidades nos rins, local, este, que concentra a maior parte da síntese do calcitriol (CHANG e LEE, 2019; GRUBER-BZURA, 2018).

A avaliação do estado nutricional em relação à vitamina D é realizada no soro por meio da dosagem do metabólito 25(OH)D (calcidiol), pela razão de possuir uma maior meia-vida (2 a 3 semanas) e uma concentração mil vezes maior que a forma ativa de calcitriol. Embora a maior parte dessa vitamina seja sintetizada endogenamente, a deficiência de vitamina D (hipovitaminose D) é um problema recorrente na população, e possui alguns fatores de risco principais, a saber: idade, obesidade, cor da pele, utilização de protetor solar, roupas agasalhadas, exposição solar diminuída, uso de medicamentos específicos, pessoas que possuem doenças renais e hepáticas (MOREIRA et al, 2020).

A hipervitaminose D é um quadro menos recorrente e se dá pelo excesso de vitamina D presente no soro, é responsável por desencadear um aumento na absorção intestinal de cálcio e por propiciar uma reabsorção tubular renal de cálcio, o que pode vir a ocasionar tanto quadros de hipercalcemia quanto outros sintomas como: vômitos, náuseas, fraqueza, desidratação e até insuficiência renal aguda (SHARMA et al, 2017).

A vitamina D é amplamente conhecida por desempenhar funções essenciais no organismo, dentre as quais destaca-se a atuação na saúde óssea e manutenção de sua homeostase. Neste sentido, a vitamina D age aumentando a absorção de cálcio e fósforo no intestino, o que propicia adequados processos de mineralização óssea (BEARD, BEARDEN e STRIKER, 2011), desempenhando um papel importante na prevenção e no tratamento de doenças ósseas, a exemplo da osteoporose, do raquitismo e da osteomalácia (BIKLE, 2016).

A vitamina D possui outras funções ou ações extra esqueléticas, graças à presença do receptor de vitamina D (VDR) em diferentes órgãos e sistemas corporais, possibilitando múltiplas ações fisiológicas (BIKLE, 2016; GRUBER-BZURA, 2018). Dentre essas funções, destaca-se o papel na ativação das respostas imunes inata e adaptativa, mediando processos funcionais do sistema imunológico (BIKLE, 2016).

As recomendações nutricionais diárias de vitamina D propostas pelo *Institute Of Medicine* (IOM, 2011) através das *Dietary Reference Intakes* (DRI), recomendam uma necessidade média estimada (EAR) de 10 µg/d, o que equivale a 400 UI para todas as faixas etárias. Já a ingestão diária recomendada (RDA) para indivíduos adultos até 70 anos de idade é de 15 µg/d, equivalente a 600 UI; para pessoas idosas com idade superior a 70 anos, é recomendado uma ingestão de 20 µg/d, equivalente a 800 UI. Por fim, o nível de ingestão superior tolerável (UL) de vitamina D baseia-se em 100 µg/d, o que equivale a 4.000 UI.

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM, 2020) e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC, 2020), recomendam que o diagnóstico do *status* de vitamina D seja realizado por meio dos valores de concentração de 25(OH)D no soro, que são divididos por faixas etárias. Os valores de referência para o diagnóstico são: Deficiência < 20 ng/mL e Adequado (< 65 anos) 20 a 60 ng/mL. Os valores considerados ideais para a população estão situados entre 30 e 60 ng/mL e o risco de intoxicação é observado com valores >100 ng/mL.

3.3 VITAMINA D EM PACIENTES COM COVID-19

A vitamina D desempenha papéis importantes no sistema imunológico, possuindo a propriedade de ativação da resposta imune inata e adaptativa. No entanto, a deficiência de vitamina D implica em prejuízos na síntese de 1,25(OH)2D e, conseqüentemente, pode interferir no funcionamento do sistema imune (BILEZIKIAN et al, 2020).

Em situações de infecção orgânica, a primeira reação de combate é a ativação do sistema imunológico por meio de uma resposta inata, identificando o invasor com auxílio dos receptores do tipo *toll* (TLR). Em seguida, peptídeos antimicrobianos recrutam monócitos, macrófagos e neutrófilos, visando destruir o patógeno e ativar a resposta imune adaptativa. Esta segunda resposta imunológica é mais específica e atua restringindo células dendríticas, ocasionando mudanças no perfil de diferenciação de linfócitos T auxiliares 1 (T *helper* 1, Th1) e 2 (Th2). Estes processos podem ser mediados de acordo com as concentrações do metabólito ativo da vitamina D (calcitriol) (BILEZIKIAN et al, 2020). Assim, sugere-se que a deficiência

de vitamina D poderia estar relacionada com maiores riscos de desenvolvimento de infecções respiratórias, dentre elas a COVID-19 (QUESADA-GOMEZ, ENTRENAS-CASTILLO e BOUILLON, 2020).

Existem muitos parâmetros laboratoriais de 25(OH)D que definem o diagnóstico do *status* de vitamina D. Todavia, de acordo com a *Endocrine Society* as concentrações de 25(OH)D são estratificadas em quatro categorias principais, dentre elas: Deficiência grave (< 10 ng/mL); Deficiência (10 a 20 ng/mL); Insuficiência (20 a 30 ng/mL) e Suficiência (> 30 ng/mL) (LIPS et al, 2019). Os estudos que avaliam pacientes com COVID-19 utilizam diferentes pontos de corte na avaliação do *status* de vitamina D, dificultando a comparação entre eles.

No início de 2020 foi realizado um estudo do tipo retrospectivo em que 212 indivíduos com COVID-19 foram investigados, fazendo uso de um banco de dados de três hospitais localizados no sul da Ásia (ALIPIO, 2020). Neste estudo foi analisada a possível associação entre o *status* de vitamina D e os desfechos clínicos de pacientes com COVID-19. Os autores observaram uma correlação positiva significativa, em que a elevação dos níveis de 25(OH)D influenciou em um melhor desfecho clínico na COVID-19 (ALIPIO, 2020).

Uma revisão sistemática com meta-análise objetivou investigar se a deficiência de vitamina D agravava o quadro clínico de pacientes com COVID-19 (PEREIRA et al, 2020). Observou-se que havia uma alta prevalência de deficiência de vitamina D nestes pacientes, principalmente em pessoas idosas, contribuindo significativamente para agravar os sintomas da doença (PEREIRA et al, 2020).

Outro estudo, realizado com 235 pacientes diagnosticados com COVID-19 no Irã, observou uma associação significativa entre as concentrações de 25(OH)D e os marcadores de gravidade da doença (MAGHBOOLI et al, 2020). Este trabalho demonstrou que concentrações adequadas de 25(OH)D no soro (≥ 30 ng/mL), além de indicarem menores índices de mortalidade, correlacionou-se também com níveis de PCR diminuídos e linfócitos aumentados, permitindo aos autores concluir que o *status* de vitamina D poderia desempenhar melhores repostas imunológicas. Todavia, os autores ressaltaram a importância de realizar outros estudos que melhor avaliem a relação da vitamina D com a COVID-19 (MAGHBOOLI et al, 2020).

Recentemente, foi realizado um ensaio clínico randomizado, no qual participaram da pesquisa 240 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave. O estudo tinha como objetivo avaliar o efeito da suplementação de uma dose única de vitamina D₃ (200.000 UI) ou placebo no tempo de internação destes pacientes. Os resultados não demonstraram redução significativa no tempo de internação ou outros desfechos clínicos (mortalidade, admissão em

unidade de terapia intensiva ou necessidade de ventilação mecânica) em favor da estratégia de suplementação com vitamina D₃ (MURAI et al, 2021).

Assim, apesar do potencial efeito imunomodulador da vitamina D, ainda não há evidências que comprovem a eficácia do seu uso como uma estratégia terapêutica para casos moderados ou graves de COVID-19, fazendo-se necessário novos estudos que avaliem diferentes estratégias de suplementação.

4. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa com base nas evidências científicas disponíveis. A busca foi feita a partir da literatura dedicada a atuação da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19. Para tanto, foram utilizadas a base de dados PubMed, com seleção ativa dos artigos científicos publicados entre os anos de 2020 e 2021 que estavam disponíveis online e com textos completos nos idiomas inglês e português. O processo de pesquisa utilizou-se dos seguintes termos em português, ou seus equivalentes em inglês, a saber: “*cholecalciferol*”, “*ergocalciferol*”, “*vitamin D2*”, “*vitamin D3*”, “*vitamin D*”, “*25OHD*” em associação com “*SARS-CoV-2*”, “*coronavírus*”, “*COVID*” e “*COVID-19*”, as pesquisas foram realizadas entre 10 de maio e 25 de julho de 2021.

As estratégias de busca para a pesquisa abordam publicações voltadas para espécie humana, restritas a indivíduos adultos; ademais, foram estabelecidos filtros de busca para o tipo de publicação como: ensaio clínico, ensaio clínico controlado, carta, estudo observacional, teste controlado e aleatório.

Posterior às buscas, foi efetuada uma análise quanto aos títulos e resumos dos artigos encontrados, a fim de permitir a adequada seleção dos que foram empregados na presente revisão de literatura. Foram considerados como critério de inclusão os materiais com abordagens pertinentes ao tema vitamina D e/ou COVID-19, sendo, portanto, excluídos aqueles que fugissem a essa premissa; assim como duplicatas, erratas e cartas que não apresentassem resultados originais, também foram retirados. Os resultados e discussões foram elaborados conforme os achados, narrando a atividade da vitamina D nos quadros de COVID-19, seus possíveis benefícios, malefícios ou neutralidade.

Para fins da produção do documento de revisão de literatura, foi realizada uma leitura analítica com o objetivo de ordenar e compilar as principais informações de maneira clara, no exercício da coerência e coesão, de modo a responder a problemática apontada.

5. RESULTADOS

Foram encontrados um total de 744 estudos utilizando os termos supracitados. Após a aplicação dos filtros, foram identificados um total de 125 publicações (artigos), dentre as quais foram excluídos títulos em duplicidade (n = 4), erratas (n = 3) ou conteúdo não relevantes a presente revisão (n = 1).

Em seguida, foi feita uma triagem utilizando-se da leitura dos resumos (n = 117), no qual foram excluídas as cartas em que constavam apenas os comentários de publicações prévias sem reportar dados originais (n = 60), as revisões sistemáticas (n = 16), as metanálises (n = 10), os estudos estritamente descritivos (n = 5), os que apresentaram resultados do COVID-19 *per se* (n = 5), ou aqueles que apresentaram apenas o grupo vitamina D sem grupo controle (n = 4),

Após as referidas exclusões, 17 estudos foram lidos na íntegra e, com base em suas referências, foram adicionados 4 estudos, totalizando 21 estudos. Por fim, de acordo com o objetivo proposto, os 21 estudos individuais (16 estudos observacionais, 4 ensaios clínicos e 1 caso controle), foram contemplados conforme descritos na Figura 1 e sumarizados em ordem alfabética de autoria na Tabela 1.

Figura 1. Diagrama PRISMA elencando estratégias da revisão.

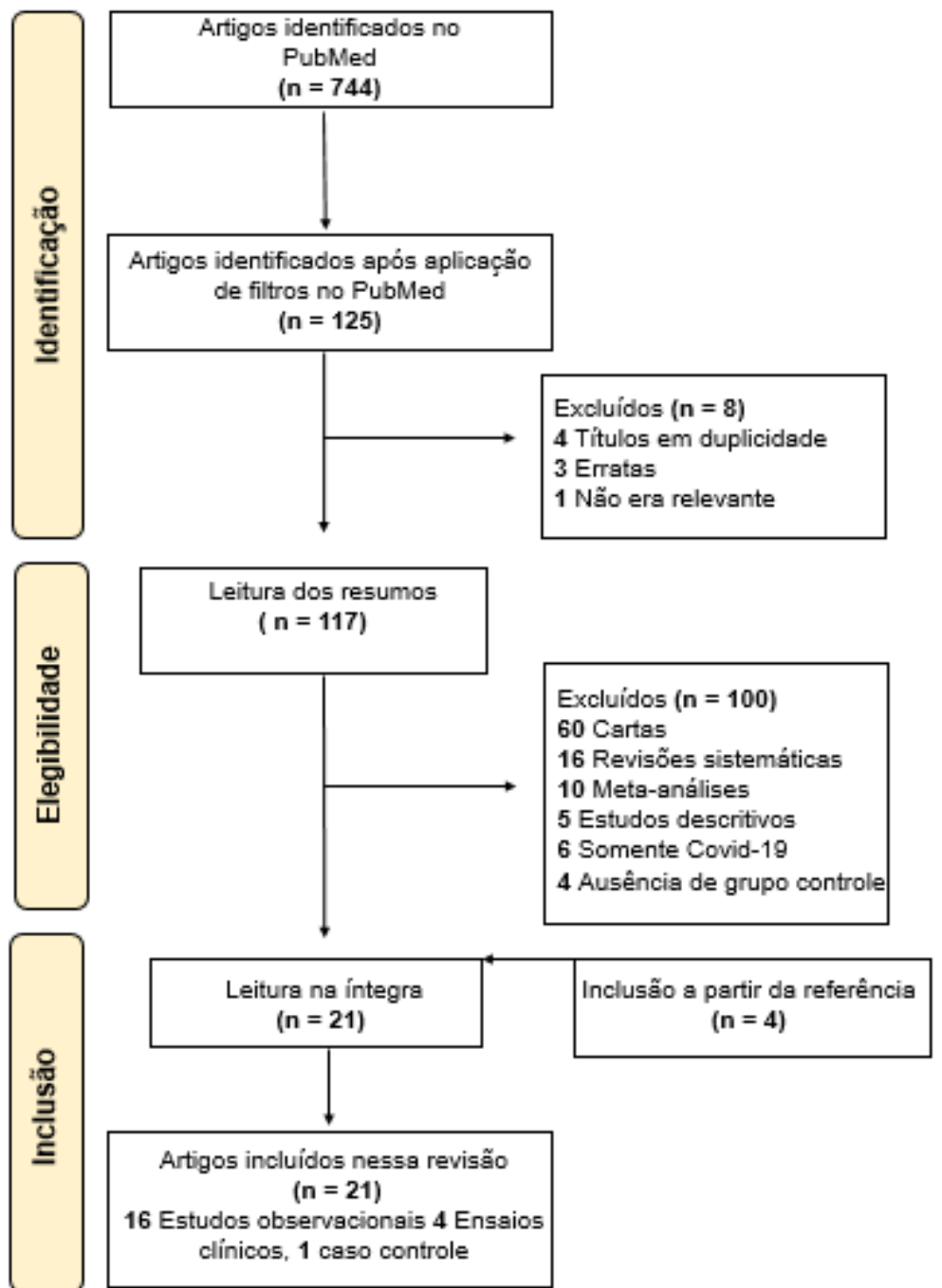


Tabela 1. Ensaios clínicos e estudos observacionais sobre vitamina D em pacientes com COVID-19.

Autores	País	Ano	Desenho do estudo	População	Medidas de exposição	Desfechos	Resultados
Alcala-Diaz et al., 2021.	Espanha	2021	Coorte retrospectivo multicêntrico	537 pacientes hospitalizados e diagnosticados com COVID-19 e quadro de infecção respiratória aguda	Suplementação com calcifediol para grupo 1 (0,266 mg) – 2 cápsulas na admissão e 1 cápsula nos dias 3, 7, 14, 21 e 28 ou nenhuma suplementação para grupo 2	Mortalidade hospitalar nos primeiros 30 dias	Menor mortalidade em pacientes suplementados vs. não suplementados (5% vs. 20%, P < 0,01)
Alsafar et al., 2021.	Dubai.	2021	Observacional retrospectivo multicêntrico	464 pacientes (\geq 18 anos) diagnosticados com COVID-19 assintomáticos, leve, moderado ou grave	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência <12 ng/ml, insuficiência 12 a 20 ng/ml e suficiência \geq 20 ng/ml)	Gravidade da doença e mortalidade	Deficiência de vitamina D (<12 ng/mL) foi significativamente associada com maior risco de infecção grave por COVID-19 (OR: 1,76; 95%IC: 1,19 - 2,61) e maior risco de morte. (OR: 2,5; 95%IC: 1,0, 6,62)
Angelidi et al., 2021.	Estados Unidos.	2021	Coorte retrospectivo multicêntrico	144 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19	Nível sérico de 25(OH)D durante a admissão ou até 6 meses antes do início do estudo (se não fosse obtido durante a hospitalização)	Mortalidade e necessidade de ventilação mecânica	Associação inversamente significativa da concentração sérica de 25(OH)D com a mortalidade (OR: 0,91; 95%IC: 0,85-0,97) e necessidade de ventilação

							mecânica (OR: 0,94; 95%IC 0,91-0,98)
Carpagnano et al., 2021.	Itália.	2021	Observacional retrospectivo	42 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Sem hipovitaminose \geq 30 ng/mL, insuficiência \geq 20 ng/mL, deficiência moderada \geq 10 ng/mL e deficiência grave $<$ 10 ng/mL)	Gravidade da doença e prognóstico (internação em UTI e mortalidade)	Deficiência grave de vitamina D ($<$ 10 ng/mL) 50% probabilidade de morte vs. 5% nos demais (P = 0,019)
Castillo et al., 2020.	Espanha	2020	Ensaio clínico randomizado (estudo piloto aberto, COVIDIOL)	76 pacientes (\geq 18 anos) hospitalizados com COVID-19	Alocação em proporção de 2 calcifediol: 1 não calcifediol. Grupo com calcifediol (n = 50): admissão (dose oral de 0,532 mg), dias 3, 7, e semanal até alta ou admissão na UTI (dose oral de 0,266 mg)	Taxa de admissão na UTI e taxa de mortalidade	Menor admissão na UTI no grupo calcifediol (P $<$ 0,001). Ausência de óbitos no grupo calcifediol em comparação ao grupo sem calcifediol (2/26 [7,7%])
De Smet et al., 2021.	Bélgica.	2021	Observacional retrospectivo	186 pacientes hospitalizados por pneumonia por COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência $<$ 20 ng/mL)	Gravidade da doença e mortalidade	Baixos níveis de 25(OH)D estão associados à maior gravidade da doença em homens (P = 0,001). Nível sérico de 25(OH)D foi independentemente associado à mortalidade por COVID-19

							(OR: 3,87; 95%IC: 1,30 - 11,55)
Jain et al., 2020.	Índia.	2020	Observacional prospectivo	154 pacientes adultos (30-60 anos) hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência < 20 ng/mL)	Gravidade da doença e inflamação	Associação significativa entre a deficiência de 25(OH)D (< 20 ng/mL) e maior gravidade da doença (P < 0,001) e maiores concentrações séricas de IL-6 (P = 0,03) e ferritina (P < 0,001)
Jevalikar et al., 2020.	Índia.	2021	Coorte prospectivo	410 pacientes hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência < 20 ng/mL)	Gravidade da doença, necessidade de oxigênio, admissão em UTI, desenvolvimento de lesão renal aguda, marcadores inflamatórios e mortalidade	Não houve associação entre os desfechos avaliados e o nível basal de 25(OH)D
Karahan, Katkat, 2021.	Turquia.	2021	Observacional retrospectivo	149 adultos hospitalizados com COVID-19 de moderado a grave-crítico	Nível sérico basal de 25(OH)D (Normal > 30 ng/mL, insuficiência 21 a 29 ng/mL e deficiência ≤ 20 ng/mL)	Mortalidade por COVID-19	Nível sérico de 25(OH)D foi independentemente associado à mortalidade por COVID-19 (OR: 0,927; 95%IC: 0,875 - 0,982)

Lakkireddy et al., 2021.	Índia.	2021	Ensaio clínico randomizado aberto	87 pacientes (\geq 18 anos) hospitalizados diagnosticados com COVID-19 e hipovitaminose D	Suplementação diária com altas doses de vitamina D (60.000 UI) por 8 ou 10 dias ou nenhuma intervenção (grupo controle)	Biomarcadores inflamatórios (Proteína C reativa, Lactato desidrogenase, Interleucina-6, razão neutrófilos/linfócitos)	Redução significativa em todos os marcadores inflamatórios no grupo suplementado ($P < 0,01$) em comparação com o grupo controle
Ling et al., 2020.	Reino Unido.	2020	Observacional retrospectivo multicêntrico	986 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D e terapia com altas doses de colecalciferol (Deficiência \leq 25 nmol/L)	Mortalidade	Pacientes que receberam terapia com altas doses de colecalciferol apresentaram menor risco de morte (OR: 0,25; 95%IC: 0,12–0,49)
Meltzer et al., 2020.	Estados Unidos.	2020	Coorte retrospectivo	489 pacientes testados para COVID-19	Nível sérico de 25(OH)D antes da infecção por COVID-19 (Deficiência $<$ 20 ng/mL e suficientes \geq 20 ng/mL)	Status de vitamina D sobre a incidência nos testes positivos de COVID-19	Pacientes com provável deficiência de 25(OH)D no momento do teste apresentaram maior risco do teste do COVID-19 dar positivo (OR: 1,77; 95%IC 1,12,2,81)
Murai et al., 2021.	Brasil.	2021	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado (duplo-cego e controlado por placebo)	240 pacientes adultos e idosos hospitalizados com COVID-19 moderado a grave	Suplementação dose única de vitamina D3 (200.000 UI) ou placebo	Tempo de internação hospitalar, mortalidade, admissão em UTI, uso/tempo de	A suplementação com vitamina D não reduziu o tempo de internação, a mortalidade, a admissão em UTI nem o uso/tempo de ventilação mecânica

						ventilação mecânica	
Orchard et al., 2021.	Reino Unido.	2021	Coorte prospectivo	165 pacientes hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Baixo < 50 nmol/L e normal ≥ 50 nmol/L)	Necessidade de ventilação mecânica, desenvolvimento de lesão renal aguda, tempo de internação hospitalar e mortalidade	Não houve associação entre os desfechos avaliados e o nível basal de 25(OH)D
Pizzini et al., 2020.	Áustria.	2020	Observacional prospectivo multicêntrico	22 pacientes (≥ 18 anos) ambulatoriais e 87 pacientes hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência < 30 nmol/L, insuficiência 30 a 50 nmol/L e normais > 100 nmol/L)	Gravidade da doença, inflamação e acometimento pulmonar	Não houve associação entre os desfechos avaliados e o nível basal de 25(OH)D
Reis et al., 2021.	Brasil.	2021	Coorte prospectivo multicêntrico	220 pacientes adultos e idosos hospitalizados com COVID-19 moderada ou grave	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência grave < 10 ng/mL, Deficiência moderada 10 a 19 ng/mL, Insuficiente 20 a 29 ng/mL e suficiente ≥ 30 ng/mL)	Tempo de internação hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade	Pacientes com deficiência grave de 25(OH)D (<10 ng/mL) apresentaram uma tendência para maior tempo de internação (P = 0,057). Entretanto, as análises multivariadas não demonstraram qualquer associação entre a 25(OH)D e os desfechos avaliados

Sabico et al., 2021.	Arábia Saudita.	2021	Ensaio clínico multicêntrico randomizado aberto	69 pacientes (20-75 anos) hospitalizados com COVID-19 leve ou moderado	Suplementação por 14 dias com vitamina D3 (5000 UI) ou suplementação padrão de vitamina D3 (1000 UI – grupo controle)	Recuperação dos sintomas da COVID-19	Menor tempo de recuperação do grupo suplementado (5000 UI) para tosse ($P = 0,007$) e para ageusia ($P = 0,035$) em comparação ao grupo controle
Sulli et al., 2021.	Itália.	2021	Caso-controle	65 pacientes idosos hospitalizados com COVID-19 e 65 controles não hospitalizados (sem COVID-19)	Nível sérico basal de 25(OH)D (Suficiência > 30 ng/mL, insuficiência 20 a 30 ng/mL, deficiência 10 a 19 ng/mL, deficiência grave <10 ng/mL)	Parâmetros clínicos de comprometimento pulmonar e mortalidade	Menor nível sérico de 25(OH)D em Pacientes COVID-19 comparados aos controles ($P = 0,001$). Correlação positiva entre 25(OH)D e PaO ₂ ($r = 0,37$; $P = 0,03$), SO ₂ ($r = 0,37$; $P = 0,05$), PaO ₂ /FIO ₂ ($r = 0,41$; $P = 0,02$). Correlação negativa entre 25(OH)D e dígito D ($r = -0,37$; $P = 0,04$), proteína C reativa ($r = -0,38$; $P = 0,04$) e duração total da doença ($r = -0,37$; $P = 0,05$)
Szeto et al., 2020.	Estados Unidos	2020	Coorte retrospectivo	93 pacientes (≥ 18 anos) hospitalizados e diagnosticados com COVID-19	Nível sérico de 25(OH)D antes da infecção por COVID-19 - obtido 1-365 dias antes da admissão hospitalar (Deficiência < 20 ng/mL)	Gravidade de complicações respiratórias e inflamação	Não houve associação entre os desfechos avaliados e o nível sérico de 25(OH)D prévio à hospitalização

Tan et al., 2020.	Singapura.	2020	Coorte prospectiva, entre 15 de janeiro de 2020 e 15 de abril de 2020. A partir de 6 de abril de 2020, todos os pacientes engajados sofreram intervenção com vitamina D3, magnésio, e vitamina B12 (DMB)	43 pacientes (\geq 50 anos) hospitalizados com COVID-19	26 pacientes iniciais que não receberam DMB. A partir de 06 de abril de 2020, 17 pacientes receberam DMB (1000 UI de vitamina D3, 150 mg de magnésio, e 500 mcg de vitamina B12) em dose única, diária, por até 14 dias. O DMB foi descontinuado em caso de deterioração do paciente ou melhora observada por PCR negativo	Necessidade de oxigenoterapia, necessidade de UTI ou ambos	<p>Necessitaram de oxigenoterapia (%): tratados com DMB (17,6%) vs. Controle (61,5%), $P = 0,006$.</p> <p>A exposição com DMB para oxigenoterapia (OR: 0,13; 95%IC: 0,03-0,59) vs. Suporte de terapia intensiva (OR: 0,20; 95%IC: 0,04-0,93)</p>
Vassiliou et al., 2020.	Grécia.	2020	Observacional prospectivo	30 pacientes diagnosticados com COVID-19 admitidos em UTI	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência < 20 ng/mL, insuficiência 20 a 29,9 ng/mL e suficiência \geq 30 ng/mL)	Mortalidade de 28 dias na UTI	Pacientes com 25(OH)D < 15,2 ng/mL apresentaram maior mortalidade em comparação àqueles com concentrações maiores ($P = 0,01$)

Verifica-se que a maioria dos estudos observacionais analisados apresentou associação da deficiência de vitamina D nos quadros de COVID-19 com diferentes perspectivas e desfechos. Em relação a mortalidade, Angelidi et al (2021), De Smet et al (2021), Karahan Katkat (2021), Orchard et al (2021), Reis et al (2021) e Sulli et al (2021) não mostraram associação significativa quando comparados com concentrações séricas de 25(OH)D. No entanto, Alcalá-Díaz et al (2021), Alsafar et al (2021), Carpagnano et al (2021) e Vassiliou et al (2020) relataram que pacientes com deficiência grave de 25(OH)D possuem um maior risco de mortalidade pela COVID-19, principalmente quando comparados àqueles com maiores concentrações de 25(OH)D. Ademais, pacientes hospitalizados com COVID-19 submetidos à terapia com altas doses de colecalciferol sugerem menor risco de morte no estudo observacional retrospectivo (LING et al., 2020).

Quando se trata do uso de ventilação mecânica ou comprometimento pulmonar comparados com baixos níveis de 25(OH)D em pacientes com COVID-19 evidencia-se que possivelmente não há uma relação positiva entre tais (ANGELIDI et al., 2021; ORCHARD et al., 2021; REIS et al., 2021; PIZZINI et al., 2020). Por outro lado, Sulli et al (2021) comparando baixas concentrações de 25(OH)D no soro em pacientes com COVID-19 com os casos controles, destacou uma relação positiva frente ao comprometimento pulmonar.

Quanto a gravidade da doença e os baixos níveis de 25(OH)D, Alsafar et al (2021), De Smet et al (2021) e Jain et al (2020) relataram alta associação entre estes parâmetros. Todavia, Carpagnano et al (2021), Jevalikar et al (2020), Pizzini et al (2020) e Szeto et al (2020) encontraram associações negativas quando comparados os mesmos parâmetros. No que diz respeito aos marcadores inflamatórios Jain et al (2020) destacou uma associação significativa, a exemplo do aumento do IL-6; em contrapartida Jevalikar et al (2020), Pizzini et al (2020) e Szeto et al (2020) relataram não haver associação entre esse desfecho e os parâmetros basais de 25(OH)D.

Já Meltzer et al (2020) sugere que pacientes com COVID-19 que possuem prováveis níveis reduzidos de 25(OH)D antes da infecção pelo SARSCoV-2 possuem maior risco de testarem positivo para o COVID-19. Entretanto, vale destacar que a os parâmetros de diagnóstico de deficiência de vitamina D variou entre os estudos, dificultando a comparação entre eles.

Em relação aos ensaios clínicos, observa-se um estudo piloto realizado por Castillo et al (2020), no qual os autores suplementaram calcifediol em pacientes hospitalizados e observaram menor admissão na UTI e menor mortalidade neste grupo. Entretanto, o estudo não foi duplo-cego nem controlado por placebo, dificultando a conclusão em relação à intervenção.

Lakkireddy et al (2021) realizou um ensaio clínico aberto, em que não foi ofertado um placebo, apresentado uma redução significativa dos marcadores inflamatórios no grupo que recebeu a intervenção. Sabico et al (2021) realizou um ensaio clínico controlado, oferecendo uma dose de 5000 UI de vitamina D3 por 14 dias ou suplementação padrão de vitamina D3 (1000 UI – grupo controle). Os autores observaram melhoras nos sintomas da COVID-19 (tosse e ageusia) apenas no grupo que recebeu a dose de 5000 UI.

Murai et al (2021) realizou um ensaio clínico utilizando um desenho duplo-cego controlado por placebo. Os autores suplementaram em dose única 200.000 UI de vitamina D3 ou placebo, mas não houve influência sobre os desfechos avaliados (tempo de internação, mortalidade, admissão em UTI ou uso de ventilação mecânica).

6. DISCUSSÃO

A hipovitaminose D é um problema mundial recorrente (MOREIRA et al, 2020). Por esse motivo, atualmente, concentrações basais insuficientes de 25(OH)D são atrelados ao aparecimento ou piora no quadro de determinadas patologias, haja vista, sua vastas funções e implicações terapêuticas extra esqueléticas (CHRISTAKOS et al, 2013). Contudo, o status de vitamina D é amplamente estudado e avaliado por diferentes perspectivas ao longo dos anos.

Silva e Furlanetto (2015) apresentaram em sua revisão sistemática uma redução significativa de 25(OH)D no soro após um processo inflamatório agudo evidenciando que a deficiência de vitamina D pode ser consequência da inflamação, podendo ser considerada um marcador de fase aguda. Waldron et al (2013) apresentam que os níveis de 25(OH)D desencadeiam possíveis pioras nos quadros de doenças, sejam de caráter agudo ou crônico, uma vez que a resposta inflamatória sistêmica tende a implicar em queda da proteína de ligação à vitamina D sérica (VDBP), refletindo na diminuição de 25(OH)D circulante.

Ademais, devido aos muitos aspectos que a ação da vitamina D possui para além da saúde óssea, destaca-se o seu papel essencial no desencadear de respostas imunológicas, tanto inata quanto adaptativa, pelo fato das células de ambas as respostas expressarem o VDR (CHRISTAKOS et al, 2013). A COVID-19 caracteriza-se por atacar diretamente o sistema imunológico humano, desencadeando graves sintomas respiratórios e dentre as principais complicações está a síndrome respiratória aguda grave (MELTZER et al, 2020; SZETO et al, 2021).

Uma metanálise sugere melhores efeitos da suplementação de vitamina D tanto na prevenção de quadros clínicos relacionados a infecção aguda do trato respiratório quanto

benefícios em indivíduos com piores quadros de deficiência de 25(OH)D (MARTINEAU et al, 2017). Assim, aventou-se a possibilidade da suplementação de vitamina D atuar como estratégia farmacológica em que pese o objetivo de tratar a COVID-19 e seus respectivos sintomas (GRANT et al, 2020).

Esta revisão narrativa constatou diferentes ângulos de evidências quanto a associação entre o status de vitamina D e a COVID-19. Vale ressaltar que a maior parte dos estudos são observacionais, e apresentam eventuais fatores de confundimento em alusão aos distintos dados clínicos e desfechos.

Apenas quatro ensaios clínicos randomizados foram publicados até o momento, com diferentes doses e dias de suplementação, desfechos analisados e delineamento. Castillo et al (2020) utilizou uma suplementação de calcifediol até a alta hospitalar ou admissão em UTI e observou menores taxas de admissão na UTI e ausência nos níveis de mortalidade. No entanto, vale ressaltar que o desenho do estudo e o número de pacientes que participaram da intervenção delimita resultados conclusivos. Lakkireddy et al (2021) fez uso de uma terapia adjuvante com doses de 60.000 UI de vitamina D + tratamento específico em pacientes COVID-19, em relação ao grupo controle que só recebia tratamento padrão do COVID-19 e apresentou redução nos biomarcadores inflamatórios e aumento da concentração de 25(OH)D.

Murai et al (2021) com uma dose única de vitamina D3 de 200.000 UI em pacientes com COVID-19 gravemente enfermos, em que uma amostra de 240 pessoas foi recrutada, apesar de ter sido eficaz na melhora dos níveis de 25(OH)D, constatou que não houve redução no período de internação hospitalar, mortalidade e nem admissão na UTI. Sabico et al (2021) propuseram uma suplementação de vitamina D3 de 5.000 UI por 14 dias, em contrapartida ao grupo controle que recebia suplementação de vitamina D padrão (1.000 UI) em pacientes diagnosticados com COVID-19 e observou melhor recuperação de sintomas brandos da COVID-19.

Dentre os resultados dos estudos expostos nessa revisão, muitos evidenciam uma possível associação entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da COVID-19 em diferentes cenários (ambulatorial ou hospitalar). Entretanto, ainda não existem evidências que suportem a recomendação da suplementação com vitamina D como tratamento de pacientes com COVID-19, tendo em vista a heterogeneidade dos estudos, com diferentes doses e estratégias de suplementação, dificultando a comparação entre eles.

7. CONCLUSÃO

Apesar de alguns estudos sugerirem uma possível associação entre as concentrações de 25(OH)D no soro e o quadro clínico da COVID-19, incluindo melhor prognóstico, redução da mortalidade, inflamação, gravidade da doença, necessidade de ventilação mecânica ou até mesmo admissão em UTI; tais estudos diferem quanto aos delineamentos, desfechos avaliados e tamanho amostral, além de outros fatores que poderiam implicar em vieses de confundimento. Sendo assim, torna-se necessária a realização de mais estudos para que essas associações sejam confirmadas, incluindo a avaliação da suplementação com vitamina D em ensaios clínicos bem delineados.

REFERÊNCIAS

ALCALA-DIAZ, Juan F. et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1760, 2021.

ALIPIO, Mark. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019) Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract, 3571484>, 2020.

ALSAFAR, Habiba et al. COVID-19 disease severity and death in relation to vitamin D status among SARS-CoV-2-positive UAE residents. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1714, 2021.

ANGELIDI, Angeliki M. et al. Vitamin D status is associated with in-hospital mortality and mechanical ventilation: a cohort of COVID-19 hospitalized patients. **Mayo Clinic Proceedings**. 2021. p. 875-886.

BEARD, Jeremy A .; BEARDEN, Allison; STRIKER, Rob. Vitamin D and the antiviral state. **Journal of Clinical Virology**, vol. 50, n. 3, p. 194-200, 2011.

BIKLE, Daniel D. Extraskelatal actions of vitamin D. **Annals of the New York academy of sciences**, v. 1376, n. 1, p. 29, 2016.

BILEZIKIAN, John P. et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. **European journal of endocrinology**, v. 183, n. 5, p. R133-R147, 2020.

BRENNER, Hermann; HOLLECZEK, Bernd; SCHÖTTKER, Ben. Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19 pandemic? **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2488, 2020.

CARPAGNANO, Giovanna Elisiana et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. **Journal of endocrinological investigation**, v. 44, n. 4, p. 765-771, 2021.

CEREDA, Emanuele et al. Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 2469-2472, 2021.

CHANG, Szu-Wen; LEE, Hung-Chang. Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. **Pediatrics & Neonatology**, v. 60, n. 3, p. 237-244, 2019.

CHEN, Yiyin et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Reviews of research on aging**, p. 101205, 2020.

CHRISTAKOS, Sylvia et al. Vitamin D: in addition to bone. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1287, n. 1, pág. 45, 2013.

DE SMET, Dieter et al. Serum 25 (OH) D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. **American journal of clinical pathology**, v. 155, n. 3, p. 381-388, 2021.

EL ASRI, Meryam Maamar et al. Trabecular bone score and 25-hydroxyvitamin D levels in microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. **Medicina clinica**, p. S0025-7753 (21) 00329-8.

ENTRENAS CASTILLO, M. et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v. 203, p. 105751, 2020.

GAO, Zhiru et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection** , v. 54, n. 1, pág. 12-16, 2021.

GARDNER, David et al. Vitamin D and the cardiovascular system. In *Vitamin D*, pp. 541-563. **Academic Press**, 2011.

GARIBALDI, Brian T. et al. Patient trajectories among people hospitalized by COVID-19: a cohort study. **Annals of internal medicine**, v. 174, n. 1, p. 33-41, 2021.

GRANT, William B. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 988, 2020.

GRUBER-BZURA, Beata M. Vitamin D and influenza - prevention or therapy? **International Journal of Molecular Sciences**, Vol. 19, n. 8, p. 2419, 2018.

HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua. Transmission mechanisms and pathogenesis of SARS-CoV-2. **Trends in immunology**, 2020.

HERNÁNDEZ, José L. et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 3, p. e1343-e1353, 2021.

HU, Ben et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, p. 1-14, 2020.

Institute of Medicine (US). (2011). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press.

IZDA, Vladislav; JEFFRIES, Matlock A.; SAWALHA, Amr H. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. **Clinical Immunology**, p. 108634, 2020.

JAIN, Anshul et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020.

JEVALIKAR, Ganesh et al. Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2021.

JIN, Yuefei et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 372, 2020.

KARAHAN, Serkan; KATKAT, F. Impact of serum 25 (OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 25, n. 2, p. 189-196, 2021.

KAUFMAN, Harvey W. et al. Positivity rates for SARS-CoV-2 associated with circulating levels of 25-hydroxyvitamin D. **PLoS One**, v. 15, n. 9, p. e0239252, 2020.

KAUR, Supreet et al. The impending storm: blood and cytokines in COVID-19. **Blood reviews**, p. 100743, 2020.

LAKKIREDDY, Maheshwar et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2021.

LI, Qun et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **New England journal of medicine**, 2020.

LING, Stephanie F. et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a multicenter observational cross-sectional study. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3799, 2020.

LIPS, Paul et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. **European journal of endocrinology**, v. 180, n. 4, p. P23-P54, 2019.

MAGHBOOLI, Zhila et al. Sufficiency of vitamin D, serum 25-hydroxyvitamin D of at least 30 ng / mL reduced the risk of adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. **PloS one**, v. 15, n. 9, p. e0239799, 2020.

MARTINEAU, Adrian R. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. **BMJ**, v. 356, 2017.

MELTZER, David O. et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. **JAMA network open**, v. 3, n. 9, p. e2019722-e2019722, 2020.

MITRI, J.; MURARU, MD; PITTAS. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 9, p. 1005-1015, 2011.

MOREIRA, Carolina Aguiar et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). **Archives of Endocrinology and Metabolism**, n. AHEAD, v. 64, p. 462-478, 2020.

MURAI, Igor H. et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 325, n. 11, p. 1053-1060, 2021.

ORCHARD, L. et al. University Hospital Southampton Critical Care Team and the REACT COVID Investigators. Vitamin D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients. **Clin Chem Lab Med**, 2021.

PEREIRA, Marcos et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. **Critical reviews in food science and nutrition**, p. 1-9, 2020.

PIZZINI, Alex et al. Impact of vitamin D deficiency on COVID-19—a prospective analysis from the CovILD Registry. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2775, 2020.

QUESADA-GOMEZ, José Manuel; ENTRENAS-CASTILLO, Marta; BOUILLON, Roger. Stimulation of the vitamin D receptor to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with SARS-CoV-2 coronavirus infections: Revised Ms. SBMB 2020_166. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 202, p. 105719, 2020.

REIS, Bruna Z. et al. Influence of vitamin D status on hospital length of stay and prognosis in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19: a multicenter prospective cohort study. **The American journal of clinical nutrition**, 2021.

SABETTA, James R. et al. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. **PloS one**, v. 5, n. 6, p. e11088, 2010.

SABICO, Shaun et al. 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**, v. 13, n. 7, p. 2170, 2021.

SHARMA, Lokesh Kumar et al. The growing problem of subclinical and evident hypervitaminosis D in India: an experience and institutional review. *Nutrition*. 2017; 34: 76-81.

SILVA, Mariana Costa; FURLANETTO, Tania Weber. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during the acute phase response? A systematic review. **Nutrition Research** , v. 35, n. 2, pág. 91-96, 2015.

SULLI, Alberto et al. Vitamin D and lung outcomes in elderly COVID-19 patients. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 717, 2021.

SZETO, Betsy et al. Vitamin D status and COVID-19 clinical outcomes in hospitalized patients. **Endocrine research**, v. 46, n. 2, pág. 66-73, 2021.

TAN, Chuen Wen et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). **Nutrition**, v. 79, p. 111017, 2020.

VASSILIOU, Alice G. et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels on admission to the intensive care unit may predispose COVID-19 pneumonia patients to a higher 28-day mortality risk: a pilot study on a Greek ICU cohort. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3773, 2020.

VÄYRYNEN, Juha P. et al. Decreased preoperative serum 25-hydroxyvitamin D levels in colorectal cancer are associated with systemic inflammation and serrated morphology. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, pág. 1-8, 2016.

WALDRON, Jenna Louise et al. Vitamin D: a negative acute phase reactant. **Journal of Clinical Pathology**, v. 66, n. 7, pág. 620-622, 2013.

WIERSINGA, W. Joost et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

YUSTE, Claudia et al. Vitamin D deficiency in a Spanish cohort of patients with chronic kidney disease. **Clinical Medicine**, v. 141, n. 8, pág. 338-342, 2012.

ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.