



CENTRO UNIVERSITÁRIO DOS GUARARAPES
ÂNIMA EDUCAÇÃO
ESCOLA DE SAÚDE E BEM-ESTAR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

AMANDA CAROLINA ALVES DA SILVA
JHONATHAN LUCAS BARACHO SARINO
JULIE ROMA BANDEIRA DE MELO

A RELAÇÃO DA VITAMINA D E A COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

JABOATÃO DOS GUARARAPES

2022

AMANDA CAROLINA ALVES DA SILVA
JHONATHAN LUCAS BARACHO SARINO
JULIE ROMA BANDEIRA DE MELO

A RELAÇÃO DA VITAMINA D E A COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Nutrição, apresentado ao Centro Universitário dos Guararapes, Ânima educação, como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em bacharelado em Nutrição.

Orientadora: Prof. Esp. Mariana Mendonça

JABOATÃO DOS GUARARAPES

2022

AMANDA CAROLINA ALVES DA SILVA
JHONATHAN LUCAS BARACHO SARINO
JULIE ROMA BANDEIRA DE MELO

A RELAÇÃO DA VITAMINA D E A COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Nutrição do Centro Universitário dos Guararapes, Ânima educação.

Jaboatão dos Guararapes, 14 Dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. e orientador Mariana Mendonça de Albuquerque, Esp.
Centro Universitário dos Guararapes

Prof. Fabiana Freire e Silva, M.Sc
Centro Universitário dos Guararapes

Prof. Rafaela Silva Ramos, Esp.
Centro Universitário dos Guararapes

RESUMO

Em dezembro de 2019, a infecção por um novo betacoronavírus, posteriormente denominado SARS-CoV-2, foi documentada e o avanço acelerado da nova patologia, chamada de COVID-19, colocou o mundo em importante emergência de saúde pública. Largos esforços foram despendidos em grandes centros de pesquisa para o desenvolvimento de medicações capazes de melhorar o prognóstico dos pacientes infectados e de vacinas para conter a progressão da doença no mundo ou da pandemia, mas, com a falta de terapias efetivas para o tratamento da COVID-19, o estudo de substâncias já consagradas na prática médica tornou-se fundamental, como é o caso da Vitamina D. Posto isso, realizou-se uma revisão de literatura nas bases de dado MEDLINE via PubMed, Scielo e LILACS. Os resultados demonstraram que a Vitamina D possui efeito modulatório na via de entrada viral nas células humanas, receptores ACE2, promovendo atenuação da gravidade da doença pela modulação do processo inflamatório pulmonar, além de outros mecanismos antivirais. Estudos recentes também sugerem relação entre a infecção pelo novo coronavírus e menores concentrações séricas de Vitamina-D. Assim, o efeito dessa vitamina, ainda em estudo, abre precedente para sua possível utilização na abordagem terapêutica de pacientes com COVID-19. Faz se mister salientar que a quantidade de artigos utilizados para obtenção dessa revisão bibliográfica foram 12 artigos, num período de 20/08/2022 até 17/11/2022.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D. COVID-19. Colecalciferol. SARS-CoV-2.

ÁREA DE CONHECIMENTO: Saúde.

ABSTRACT

In December 2019, infection with a new betacoronavirus, later named SARS-CoV-2, was documented and the rapid advance of the new disease, called COVID-19, placed the world in a major public health emergency. Extensive efforts have been spent in large research centers for the development of medications capable of improving the prognosis of infected patients and vaccines to contain the progression of the disease in the world or the pandemic, but with the lack of effective therapies for the treatment of COVID-19, the study of substances already established in medical practice has become essential, as is the case of Vitamin D. Therefore, a literature review was carried out in the MEDLINE databases via PubMed, Scielo and LILACS. The results showed that Vitamin D has a modulatory effect on the viral entry pathway into human cells, ACE2 receptors, promoting attenuation of disease severity by modulating the pulmonary inflammatory process, in addition to other antiviral mechanisms. Recent studies also suggest a relationship between infection by the new coronavirus and lower serum concentrations of Vitamin-D. Thus, the effect of this vitamin, still under study, sets a precedent for its possible use in the therapeutic approach of patients with COVID-19. It is necessary to point out that the number of articles used to obtain this bibliographic review were 12 articles, in a period from 08/20/2022 to 11/17/2022.

KEYWORDS: COVID-19; Cholecalciferol; Vitamin D.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO	9
2.1. A RELEVÂNCIA DA VITAMINA D NO ORGANISMO HUMANO.....	9
2.2. DOSAGENS DE VITAMINA D.....	10
2.3. EFEITOS TÓXICOS DA VITAMINA D NO ORGANISMO	11
2.4. REPOSIÇÃO DE VITAMINA D EM CASOS ESPECIAIS	12
2.5. A RELAÇÃO DA VITAMINA D COM A COVID-19.....	14
3. METODOLOGIA	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
5. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2), elemento que causa a COVID-19, o qual se manifestou pela primeira vez na China, mais especificamente na cidade de Wuhan, em dezembro de 2019. Os sintomas são parecidos com o vírus da gripe causada pela Influenza, os quais são: febre, tosse, fadiga, entre outros, entretanto a perda do paladar e do olfato são diferenciais da condição patológica (OCHANI et al. , 2021).

Por sua característica de transmissão rápida, que no geral acontece pelas gotículas do ar, sobrecarregou leitos de hospitais, acarretando grandes perdas econômicas e na morte de várias pessoas. Só no Brasil mais de 600 mil pessoas foram mortas pelo vírus, sendo mais de 33 milhões de casos acumulados até então (BRASIL, 2022) o que resultou em largos esforços em grandes centros de pesquisa para o desenvolvimento de medicações capazes de melhorar o prognóstico dos pacientes infectados e de vacinas para conter a progressão da doença.

Entretanto, um complexo trajeto deve ser percorrido até que tais objetivos sejam alcançados. Desta forma, muitos governos lançaram mão de medidas para conter as infecções, como restrição à circulação de pessoas, fechamento de escolas e universidades e medidas de distanciamento social, sob a ótica de outras pandemias virais da história humana. (CARTER; BARANAUSKAS; FLY, 2020).

Nesse contexto, com a falta de terapias efetivas para o tratamento da COVID-19, é mister avaliar a segurança e eficácia de substâncias já consagradas na prática médica para o uso clínico na infecção pelo SARS-CoV-2. Uma das mais estudadas no momento é a Vitamina D, substância classicamente suplementada na forma de Colecalciferol, cujas propriedades antivirais, imunomodulatórias e anti-inflamatórias são bem descritas na literatura (TEYMOORI-RAD et al. , 2019).

Como discorrido sobre situações de inflamação causada por tal patógeno, sabemos que a vitamina D tem um papel importante no combate desses enfermos. Ademais, o calciferol é um hormônio esteroide lipossolúvel, que possui várias funções no nosso metabolismo e está presente em grande parte das células nucleadas (leucócitos), responsáveis pela defesa do nosso corpo. Podemos listar 3 fontes principais de vitamina D: Dieta, suplementação e exposição solar (SHEA et al. , 2020).

É evidenciado que a vitamina D tem um papel importante na regulação do sistema imunológico, como antimicrobiano é complexo e intimamente ligado a produção de defensinas e catelicidina LL37, um peptídeo que interage com receptores imunológicos que estimulam a resposta imune inata do organismo contra diversos patógenos. Como exemplo,

recentemente foi demonstrado seu efeito contra vírus respiratórios como o Influeza e o Rinovirus (DE YANG et al., 2020; BARLOW et al., 2011; SCHÖGLER et al. , 2016).

Vale salientar que a associação da inflamação causada pelo COVID-19 em relação à imunidade inata e adaptativa, desempenha um papel no processo de tempestade de citocinas bem como na coagulopatia e no dano cardíaco do COVID-19. A deficiência de vitamina D afeta um alto percentual idade da população mundial (SANTABALBINA et al. , 2021).

Diante do exposto, o objetivo do trabalho em questão é mostrar a relevância da vitamina D no sistema imunológico, como também em processos vitais para o funcionamento do nosso organismo celular, correlacionando a COVID-19 com o uso do calciferol, como forma de profilaxia, baseados em artigos de revisão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. A RELEVÂNCIA DA VITAMINA D NO ORGANISMO HUMANO

É sabido que a vitamina D, tem papel importante em vários fins fisiológicos, tanto nas questões de imunidade, como na formação óssea por parte de jovens e adultos. Nesta última década, surgiram estudos que apontaram que foram encontrados receptores de vitamina D em vários tipos de células que são capazes de converter a vitamina D, aumentando consideravelmente a concentração para existir determinado efeito a nível dos diferentes sistemas (RIBEIRO, 2014).

A deficiência da mesma em públicos que requerem mais atenção é de fato um tema muito importante, vamos citar como exemplo o público idoso que em sua maioria possuem algum tipo de comorbidade. A desmineralização óssea, juntamente com a redução da densidade óssea, são situações que podem gerar fraturas ou lesões na cavidade óssea, com isso afetando na qualidade de vida do indivíduo (MARQUES et al, 2010).

Por sua prevalência no sistema imunológico, pesquisas epidemiológicas correlacionam que pessoas com baixa vitamina D, podem ter relação com doenças autoimune como: Diabetes, esclerose múltipla e entre outras (AGMON, et al., 2013).

A principal fonte da vitamina D é representada pela exposição solar aos raios ultravioleta. Outra forma de captação de vitamina D é pela dieta, que representa apenas 20% das necessidades do sistema fisiológico, entretanto que exerce papel importante em alguns públicos importante como idosos e enfermos. (MOREIRA, 2017)

2.2. DOSAGENS DE VITAMINA D

A quantificação das concentrações de vitamina D deve ser realizada com a dosagem de 25(OH) D que, embora não seja a forma ativa da vitamina D, representa sua forma circulante em maior quantidade e com meia vida de cerca de duas semanas (MARQUES et al., 2010). A dosagem sérica de 1,25(OH)₂D não é adequada, pois, nas deficiências de vitamina D, existe aumento compensatório na secreção de PTH, o que estimula o rim a produzir mais 1,25(OH)₂D (PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

Dessa forma, em estados de hipovitaminose D e queda de 25(OH)D, as concentrações de 1,25(OH)₂D podem se manter normais ou elevadas (SCHALKA; REIS, 2011; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

Não existe consenso sobre a concentração sérica ideal de vitamina D (PREMAOR M.O; FURLANETTO T.W., 2006). Sabe-se que as concentrações devem ser mantidas numa faixa que não induza a aumentos séricos de PTH. Esses níveis são determinados por uma complexa relação entre fatores, como idade, sexo, genética, função renal, nível de mobilidade, ingestão de cálcio, status de fosfato e magnésio, além do fator ambiental (HOLICK et al., 2012).

A Sociedade Americana de Endocrinologia considera que as evidências dos benefícios de manter o status adequado de vitamina D vão além do esqueleto, e que a suplementação em doses recomendadas mostra-se segura. Assim, recomenda que a deficiência de vitamina D em crianças e adultos seja definida como concentrações de 25(OH)D menores ou iguais a 20 ng/mL; a insuficiência, de 21 a 29 ng/ mL e a suficiência iguais ou superiores a 30 ng/mL. Sugere ainda que as concentrações de 25(OH)D de 40 a 60 ng/mL seriam as ideais, e que as concentrações até 100 ng/mL seriam seguras (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). Contudo, as concentrações ideais de vitamina D para o adequado funcionamento do sistema imunitário ainda não estão definidas (MARQUES et al., 2010).

Deve-se destacar que existem vários métodos para a dosagem da 25(OH)D circulante, e há dificuldades na avaliação comparativa entre os vários testes diagnósticos (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

2.3. EFEITOS TÓXICOS DA VITAMINA D NO ORGANISMO

Estudos epidemiológicos propõem um risco aumentado para o surgimento de doenças auto- imune, câncer, doenças infecciosas e cardiovasculares em pacientes com deficiência de vitamina D, observando que o uso de vitamina D pode reduzir esses riscos se suplementado adequadamente. Entretanto, faltam estudos com doses estabelecidas para a prática dessa suplementação segura, contudo, a literatura existente não recomenda exceder as doses já usadas e estabelecidas no contexto de doenças ósseas (IARC, 2008).

A idade do paciente, sua própria absorvidade intestinal normal ou alterada por certos distúrbios, estado de gravidez, o nível basal de 25(OH) - vitamina D, ou mesmo componentes genéticos são alguns dos fatores que influenciam na determinação das quantidades, doses de suplementação com vitamina D, independentemente da sua finalidade (VIETH, 2006; INSTITUTE OF MEDICINE, 2010).

Devido aos fatores acima, a dosagem considerada tóxica para o organismo não são fáceis de serem definidas. Os dados sugerem que o risco de toxicidade da vitamina D, acontece quando, níveis de 25 (OH) - Vitamina D estão acima de 100 ng/ ml em adultos que tomam porções substanciais de cálcio (VIETH, 2006).

A toxicidade documentada da vitamina D, em adultos ocorreu em doses maiores que 60.000 UI / dia. Eventos adversos de intoxicação aguda neste cenário, de suplementação, inclui sintomas de hipercalcemia, como: Confusão mental, poliúria, polidipsia, anorexia, vômitos e fraqueza muscular (INSTITUTE OF MEDICINE, 2010).

Diante do exposto, para se evitar a hipervitaminose é importante que o indivíduo siga indicações médicas-nutricionais, se fazendo necessário avaliar a especificidade de cada paciente para avaliar o verdadeiro risco do uso deste suplemento.

2.4. REPOSIÇÃO DE VITAMINA D EM CASOS ESPECIAIS

A) Doença Renal Crônica

Pacientes com doença renal crônica estão em maior risco de deficiência de vitamina D. Nesta doença a concentração de PTH está relacionada com o ciclo 25 (OH) D circulante. Por isso, considera-se que a deficiência de Vitamina D colabore para o surgimento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com essa patologia e independente da produção renal de Calcitriol. Nos dias atuais são conhecidos vários tecidos como; macrófagos e osteoblastos, que têm a capacidade de produzir vitamina D ativa (Calcitriol), e essa síntese é dependente do substrato, portanto, não regula estritamente como síntese renal. Contudo é sempre recomendado tratar tanto a inadequação quanto a adequação dos valores circulantes de 25 (OH) D em relação as concentrações plasmáticas abaixo de 30 ng/ml (DISEASE, 2009; METZGER et al. , 2013; LONDON et al. , 2010; CUPPARI; GARCIA; KAMIMURA, 2011).

De acordo com o comitê responsável por escrever as diretrizes de tratamento da doença osteomineral do renal crônico no Brasil, é recomendada a avaliação de 25 (OH) D ao final de cada ciclo de dose, até que o objetivo tenha sido atingido, só então se faz necessário a cada seis em seis meses de novos ciclos de vitamina D (CARVALHO et al. , 2012).

B)No tratamento da Osteoporose

A maioria dos benefícios da vitamina D superam risco de fraturas encontrados na literatura estando associado com o uso de cálcio. Portanto, a aplicabilidade de ingestão de cálcio, seja através da dieta, faz parte do protocolo de tratamento da osteoporose. A dose recomendada de vitamina D são aquelas capazes de levar e manter o paciente com valores plasmáticos de vitamina D acima de 30 ng/ml para prevenir o hiperparatireoidismo secundário e a reabsorção óssea secundária aumentada (LEWIECKI, 2003; ADAMI et al. , 2009; SHAB - BIDAR et al. , 2013).

A deficiência de vitamina D é considerada uma das possíveis razões para o fracasso da terapia médica (diminuição acentuada da densidade óssea e fraturas).

C) Obesos e após cirurgia Bariátrica

Pessoas obesas têm níveis mais baixos de Vitamina D do que pessoas não obesas. Pacientes obesos são considerados de risco para a deficiência (HOLICK et al. , 2011).

Hoje, a cirurgia bariátrica se torna uma alternativa amplamente utilizada para induzir a perda de peso nesses indivíduos, que pode piorar ainda mais esta deficiência. Portanto, recomenda-se corrigir a deficiência como medida pré- operatória.

Em alguns casos, é orientado o banho de sol regularmente e o uso de Vitamina D parenteral são formas que podem ser primordiais ao paciente (VIEGAS et al. , 2010).

2.5. A RELAÇÃO DA VITAMINA D COM A COVID-19

A literatura atual nos mostra que a COVID-19 tem uma analogia tanto com a produção de citocinas pró-inflamatórias quanto com a proteína C-reativa (PCR), ademais é aumentado o risco de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e sepse (WANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Também é bem descrita a importância dos receptores: enzima conversora da angiotensina 2 - ACE2 na fisiopatologia da COVID-19, vale salientar que o gene ACE2 atua como um receptor do vírus SARS-CoV2. Mutações no gene ACE2 podem influenciar a capacidade do vírus de reconhecer e infectar uma célula humana. Essa categoria de receptores é regulada negativamente pela Vitamina D via modulação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, atuando através da inibição de fatores de transcrição importantes na regulação da expressão genética de renina, sendo este mais um mecanismo previsto de proteção na evolução da doença. (AJABSHIR; ASIF; NAYER, 2014; XU et al., 2017; LI, 2003; YUAN et al., 2007).

Nesse contexto, os primeiros estudos que apontaram efeitos benéficos da Vitamina D na COVID-19 foram do tipo ecológico e transversal, onde se comparou a prevalência ou incidência da doença com as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D das populações analisadas.

Algumas das evidências do papel da Vitamina D no concernente à epidemiologia da COVID-19 são de que a pandemia teve início durante o inverno no Hemisfério Norte, momento em que os níveis séricos de Vitamina D na população são menores devido à menor exposição à luz solar; em segundo lugar, o número de casos no Hemisfério Sul ao final do verão é pequeno;

Desta forma, a deficiência de vitamina D sabidamente contribui para o aumento no risco de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), vale salientar que a letalidade da doença tem se demonstrado maior em grupos de faixa etária elevada e com comorbidades crônicas, situações que são classicamente relacionadas a menores concentrações de vitamina D sérica. (GRANT et al., 2020).

Outrossim, alguns estudos apontam que a taxa de mortalidade pela COVID-19 foi menor em países abaixo de 35° de latitude, ou seja, em regiões geográficas relacionadas a maior exposição à luz solar. (RHODES et al., 2020). Similarmente, outras evidências apontam que a letalidade ajustada para a idade foi maior na Itália, Espanha e França, países europeus com as maiores taxas de deficiência de vitamina D, dada a pouca exposição à luz solar. (DANESHKHAH et al., 2020). Ademais, vários estudos observacionais têm ratificado de

forma consistente as propriedades preventivas e profiláticas da Vitamina D na COVID-19 (ARBOLEDA; URCUQUI-INCHIMA, 2020; RAHARUSUN et al., 2020).

Em síntese, existem ensaios clínicos randomizados bem como meta-análises que tornam evidentes os efeitos protetores da suplementação de calciferol (Vitamina D) sobre as infecções do trato respiratório (ALI, 2020). Diante do exposto, tanto dos dados supracitados como também dos estudos com menor qualidade de evidência, encontra-se em processo de andamento vários ensaios clínicos randomizados que avaliam a eficácia no sentido profilático e terapêutico da Vitamina D na patologia da COVID-19, tendo em vista que os mesmos brevemente devem proporcionar melhor evidências científicas e como consequência disto, pautar as condutas clínicas nesse cenário.

3. METODOLOGIA

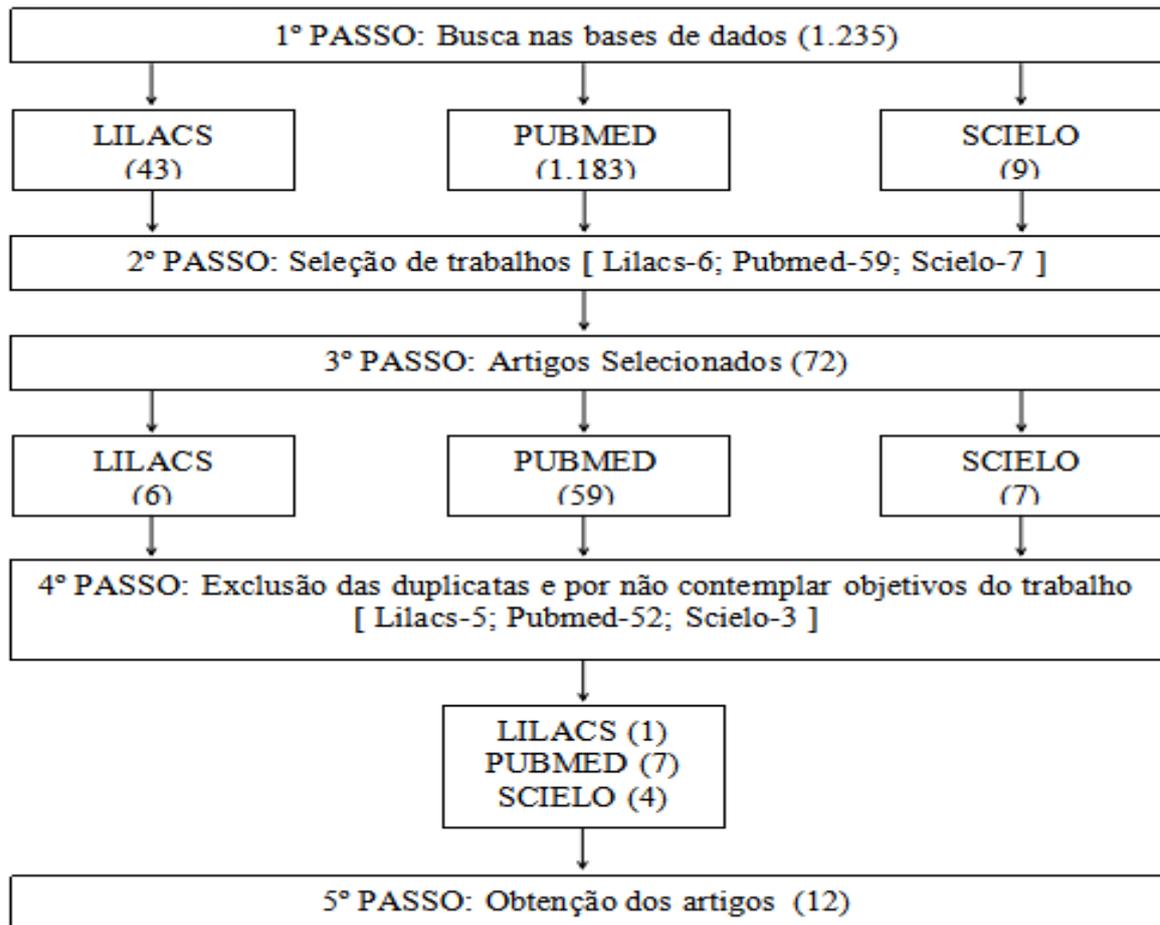
É um estudo de revisão literária, retrospectivo, abordando a influência da Vitamina D (calciferol) em indivíduos adultos na patologia da Covid-19. Para a elaboração do estudo foram selecionados periódicos em português, inglês ou espanhol, publicados entre o ano 2020 – 2022, com o texto completo disponível e gratuito, com levantamento realizado junto às bases de dados de sites como SCIELO, PUBMED e LILACS por meio dos descritores: Vitamina D, Covid – 19 e Calciferol.

Ao utilizar os filtros nas bases de dados supracitadas, foram selecionados 1.235 artigos, contudo, após a primeira etapa de seleção analítica que consistia em ler apenas os títulos e os resumos dos artigos, apenas 72 foram selecionados. Após a segunda etapa que consistia em ler os 72 artigos na íntegra e selecionar ou excluir, obtivemos o N= 12 que compuseram a amostra final, e os quais serviram de base para levantamento teórico deste presente artigo.

Tem como critérios de inclusão de artigos disponíveis na íntegra e que abordassem o assunto, com amostragem significativa e metodológica, vale salientar que foram utilizados apenas artigos originais. Por outro lado, como critério de exclusão de periódicos os mesmos que não estavam disponíveis na íntegra, que não abordassem a Vitamina D associada a COVID-19 em indivíduos adultos e estudos de caso. Bem como artigos duplicados, que não atendem ao tema proposto nesta revisão em questão.

Os dados obtidos na construção do processo de pesquisa serão apresentados em formato de tabelas para melhor compreensão. O desenvolvimento de busca dos artigos nas bases de dados será apresentado em um fluxograma. E também, os resultados de extração dos dados serão apresentados em quadros e texto narrativo.

Figura 1- Fluxograma da seleção de estudos nas bases de dados.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 72 artigos selecionados de acordo com os descritores citados, 12 artigos abordam a importância do calciferol na patologia da Covid-19. (Fluxograma 1)

Principalmente obtida a partir da exposição ao sol, as concentrações séricas de vitamina D podem ser afetadas pelas estações do ano e, de fato, há estudos que apontam para uma diminuição das concentrações séricas de vitamina D no inverno, época em que há aumento de casos de gripe (URASHIMA et al., 2010). Nesse sentido, pode haver uma relação inversamente proporcional à concentração de vitamina D e quadros de inflamação ou infecção viral (MANION et al., 2017).

Como se trata da análise de evidências de um tipo de tecnologia que, ao ser utilizada no tratamento de pacientes com COVID-19, espera-se a melhora dos parâmetros imunológicos de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, não se utilizou termos estruturados para especificar comparadores e desfechos. E para evitar a perda de informações relevantes, foram considerados durante a busca todos os tipos de estudos publicados. Para um cenário em que a busca resultasse em diferentes tipos de evidência, seriam consideradas elegíveis aquelas mais bem avaliadas de acordo com a hierarquia das evidências, considerando também a melhor qualidade metodológica dos estudos identificados.

4.1. Extração de dados dos artigos selecionados (Quadro 1):

Autores	Título	Tipo de estudo	Objetivo do estudo
Mustafá, et al. , (2021).	Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease.	Este estudo de coorte retrospectivo foi realizado na cidade de Tokat (39° 52'N latitude), região do Mar Negro Médio da Turquia. A temperatura média nesta cidade é de 12,8°C.	No presente estudo, nosso objetivo foi identificar possíveis associações dos níveis de vitamina D com parâmetros de exames laboratoriais, achados radiológicos, tempo de internação e idade média dos pacientes infectados com COVID-19.
Butler-Laportel, et al., (2021).	Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 Host Genetics Initiative: A Mendelian randomization study.	Usaram a randomização mendeliana para estimar o efeito do aumento da vitamina D nos resultados do COVID-19, limitando a confusão.	Usaram determinantes genéticos do soro 25OHD de um recente estudo de associação genômica ampla (GWAS) e meta-análise de 443.734 participantes de ascendência europeia em um estudo de RM para testar a relação entre o aumento do nível de 25OHD e a suscetibilidade e gravidade da COVID-19.
Oristrell, et al. , (2021).	Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study.	Uma coorte retrospectiva foi construída usando os bancos de dados do sistema público de saúde da Catalunha. Analisamos todos os indivíduos ≥ 18 anos residentes nas regiões de Barcelona e Catalunha Central em 25 de fevereiro de 2020, data da primeira PCR positiva para SARS-CoV2 em nosso país. Nesta população, realizamos três estudos independentes para investigar a associação da suplementação de colecalciferol com os resultados do COVID-19.	Analisar as associações entre a suplementação de colecalciferol ou calcifediol, níveis séricos de 25-hidroxitamina D (25OHD) e resultados de COVID-19 em uma grande população.
Murai, et al. , (2021).	Effect of a Single High-Dose Vitamin D3 on the Length of Hospital Stay of Severely 25-Hydroxyvitamin D-Deficient Patients with COVID-19.	Nesta análise auxiliar de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de uma dose única de 200.000 UI de vitamina D3 contraplacebo, avaliamos um subconjunto de pacientes	Nesta análise tivemos como objetivo investigar o efeito de uma única dose alta de vitamina D3 sobre o tempo de internação de pacientes com deficiência grave de 25-hidroxitamina D e COVID-19.

		hospitalizados com COVID-19 moderado a grave apresentando deficiência grave de 25(OH)D [10 ng/mL na linha de base].	
Martínez-Rodríguez, et al. , (2022).	Evaluación de la utilidad de la vitamina D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19.	Este foi um estudo observacional retrospectivo realizado no Instituto Nacional de Nutrição e Ciências Médicas "Salvador Zubirán", Cidade do México, que foi aprovado pelo comitê de ética do mesmo hospital com o número de registro DMC-3369-20-20-1-1. O estudo incluiu 154 pacientes consecutivos com COVID-19, 54 mulheres e 100 homens, tratados entre dezembro de 2020 e fevereiro de 2021, dos quais 111 sobreviveram e 43 morreram. Todos os pacientes foram confirmados com RT-PCR. Os níveis de vitamina D foram quantificados no laboratório clínico do mesmo hospital no momento da admissão hospitalar.	Até o momento, nenhum ponto de corte específico foi estudado para avaliar a deficiência de vitamina D na população mexicana. Neste estudo, investigamos o potencial da vitamina D como fator prognóstico para mortalidade em pacientes mexicanos com COVID-19.
Rodríguez-Vidales, et al. , (2022).	Severe COVID-19 patients have severe vitamin D deficiency in Northeast Mexico Los pacientes graves con COVID-19 tienen deficiencia grave de vitamina D en el noreste de México.	Este foi um estudo transversal. Indivíduos de um centro de diagnóstico de referência foram incluídos consecutivamente durante março-setembro de 2020 (n = 181). Ao mesmo tempo, todos os pacientes internados em terapia intensiva no mesmo período (n = 116) foram recrutados. A deficiência de vitamina D foi considerada presente quando os níveis séricos de 25(OH)D foram <20 ng/ml. Foi realizada uma análise descritiva, uma ANOVA e uma regressão ordinal multivariada.	A associação entre vitamina D e gravidade do COVID-19 não é consistente. Comparamos a prevalência e analisamos a associação entre deficiência de vitamina D e gravidade da COVID-19 no nordeste do México.

Araújo, et al. , (2021).	Vitamin D: a potentially important secosteroid for coping with COVID-19.	Portanto, esta revisão apresenta uma série de estudos experimentais, observacionais e clínicos sobre a importância da vitamina D contra infecções virais com ênfase em COVID-19, destacando a relação entre vitamina D, Sistema ReninaAngiotensina e tempestades de citocinas com diminuição de lesões inflamatórias em pacientes com COVID-19. Além disso, são descritos aspectos da fisiopatologia, metabolismo, fatores de risco, fontes e recomendações de vitamina D.	A suplementação de vitamina D em pacientes com COVID-19 foi associada a menor gravidade da doença e melhora do estado clínico de pacientes hospitalizados (Annweiler et al. 2020, Castillo et al. 2020). No entanto, pouco se sabe sobre o papel definitivo da vitamina D na prevenção da infecção e fatalidade por COVID-19. Nesse sentido, este artigo propõe uma revisão dos aspectos gerais da vitamina D, destacando seu possível papel frente à COVID-19.
Atanasovska, et al. , (2021).	Vitamin D levels and oxidative stress markers in patients hospitalized with COVID-19.	Trinta e três pacientes com COVID-19 hospitalizados na Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Condições Febris, Skopje, República da Macedônia do Norte em um período de uma semana durante a temporada de inverno e bloqueio ativo nos últimos seis meses foram incluídos. ARTIGO DE PESQUISA.	O objetivo deste estudo foi avaliar a relação potencial entre os níveis séricos de vitamina D, parâmetros de estresse oxidativo e gravidade da doença em pacientes hospitalizados com COVID-19.
Zelzer. et al. , (2021).	Vitamin D Metabolites and Clinical Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients.	Artigo de pesquisa, realizado com 148 participantes internados com COVID-19 dos quais foram retirado os níveis séricos de vitamina D, pesquisa realizada entre abril e novembro de 2020.	Teve como objetivo investigar marcadores de status de vitamina D e produtos de degradação de vitamina D em uma coorte mista de 148 pacientes internados com COVID-19 com vários cursos clínicos de COVID-19.
Pecina. et al. , (2021).	Vitamin D Status and Severe COVID-19 Disease Outcomes in Hospitalized Patients.	Artigo de pesquisa, realizado com pacientes hospitalizados, testando dosagens de vitamina D.	Determinar seOs níveis de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] em pacientes hospitalizados por COVID-19 foram associados aos resultados clínicos de dias em oxigênio, duração da hospitalização, internação na UTI, necessidade de ventilação assistida ou mortalidade.

Israel. et al. , (2022).	Vitamin D deficiency is associated with higher risks for SARSCoV2 infection and COVID19 severity: a retrospective case-control study.	Um estudo retrospectivo foi realizado entre os membros do Clalit Health Services (CHS), a maior organização de saúde em Israel, entre 1º de março e 31 de outubro de 2020.	O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre os níveis de vitamina D e os riscos de infecção por SARS-CoV-2 e doença nos infectados.
Lira. et al. , (2021).	Níveis de vitamina D e ensaio SARS-CoV-2 resultados em profissionais de saúde no Brasil.	Artigo de pesquisa realizado em Hospital terciário do nordeste com profissionais de saúde que lidam diretamente ao enfrentamento ao COVID-19.	Este estudo teve como objetivo avaliar a concentração sérica de vitamina D em profissionais de saúde que atuam diretamente com pacientes ou suas amostras biológicas de um hospital terciário em região Nordeste, Brasil.

4.2. Análise das dosagens de vitamina D utilizada no estudo bem como seus respectivos resultados (Quadro 2):

Autores	Título	Dosagens	Resultados
Mustafá, et al. , (2021).	Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease.	Os pacientes foram divididos em quatro grupos com base em seus níveis de vitamina D: Grupo I: pacientes com níveis de vitamina D inferiores a 10 ng/ml. Grupo II: pacientes com níveis de vitamina D entre 10 e 20 ng/ml. Grupo III: pacientes com níveis de vitamina D entre 20 e 30 ng/ ml. Grupo IV: pacientes com nível de vitamina D superior a 30 ng/ml.	No presente estudo de coorte retrospectivo unicêntrico, a deficiência de vitamina D foi associada a um maior risco de COVID-19. Os indivíduos positivos para COVID-19 com níveis suficientes de vitamina D apresentaram níveis sanguíneos significativamente mais baixos de dímero D, marcador inflamatório PCR, frequências reduzidas de opacidade em vidro fosco em tomografias computadorizadas de tórax e internações hospitalares mais curtas. Os resultados do estudo indicaram a necessidade de estudos randomizados para determinar se o nível de vitamina D pode afetar o risco de COVID-19.
Butler-Laportel, et al. , (2021).	Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 Host Genetics Initiative: A Mendelian randomization study.	N.I	Neste estudo de RM de 2 amostras, não observamos evidências para apoiar uma associação entre os níveis de 25OHD e a suscetibilidade, gravidade ou hospitalização da COVID-19. Portanto, a suplementação de vitamina D como meio de proteção contra os piores resultados do COVID-19 não é apoiada por evidências genéticas. Outras vias terapêuticas ou preventivas devem receber maior prioridade para ensaios clínicos randomizados de COVID-19.
Oristrell, et al. , (2021).	Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study.	Os níveis séricos de 25OHD determinados nos laboratórios do sistema público de saúde catalão entre 1 de novembro de 2019 e 28 de fevereiro de 2020 em toda a coorte foram obtidos dos bancos de dados PADRIS. Um	Em conclusão, neste grande estudo de base populacional, observamos que a suplementação de colecalciferol ou calcifediol parece ser benéfica contra a infecção por SARS-CoV2, gravidade de COVID-19 e mortalidade por COVID-19 em

		status deficiente de vitamina D foi definido como um nível sérico de 25OHD <20 ng/mL e um status de vitamina D suficiente foi definido como um nível sérico de 25OHD ≥ 30 ng/mL.	pacientes que atingem níveis séricos de 25OHD ≥ 30 ng/ml.
Murai, et al. , (2021).	Effect of a Single High-Dose Vitamin D3 on the Length of Hospital Stay of Severely 25-Hydroxyvitamin D-Deficient Patients with COVID-19.	Uma única dose alta de 200.000 U.L.	Nesta análise auxiliar, incluindo um subconjunto de pacientes com COVID-19 moderado a grave e 25(OH)D grave deficiência, mostramos que uma única dose alta de 200.000 UI de vitamina D3 resultou em um aumento aproximado de quatro vezes nos níveis de 25(OH)D, mas não reduziu significativamente o tempo de internação hospitalar, mortalidade, admissão em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica ou outros desfechos clínicos. Apesar do papel bem reconhecido da vitamina D no sistema imunológico, os resultados de estudos observacionais são controversos sobre a associação entre deficiência de vitamina D e gravidade da COVID-19.
Martínez-Rodríguez, et al. , (2022)	Evaluación de la utilidad de la vitamina D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19.	Os pacientes foram reclassificados em dois grupos de acordo com a quantificação de vitamina D (≤ 20 ng/mL e > 20 ng/mL) de acordo com o estabelecido por uma sociedade de endocrinologia e estudos realizados na população mexicana.	Neste estudo, a idade e a concentração de vitamina D mostraram-se como possíveis fatores preditivos de mortalidade em pacientes com COVID-19, podendo ser considerados fatores independentes para o risco de mortalidade por essa doença. No entanto, estudos complementares são necessários para avaliar a interação de outras variáveis associadas à regulação da vitamina D.

<p>Rodríguez-Vidales, et al. , (2022).</p>	<p>Severe COVID-19 patients have severe vitamin D deficiency in Northeast Mexico Los pacientes graves con COVID-19 tienen deficiencia grave de vitamina D en el noreste de México.</p>	<p>Valores > 40 ng/mL foram considerados acima do normal, valores entre 30 e 39 ng/mL normais, valores entre 20 e 29 ng/mL deficiência leve de vitamina D, valores entre 10 e 19 ng/mL deficiência moderada de vitamina D e valores < 10 ng/mL deficiência grave de vitamina D. Além disso, um valor de corte de 25(OH)D < 20 ng/mL foi usado para combinar deficiência moderada e grave de vitamina D. Fonte: (Abbott Diagnostics, Chicago, EUA).</p>	<p>A prevalência de deficiência de vitamina D foi de 63,8% (IC 95%, 54,7, 72,0) em COVID-19 grave; 25,6% (IC 95%, 17,4, 36,0) em COVID-19 leve; e 42,4% (IC 95%, 33,2, 52,3) em indivíduos não doentes. A deficiência de vitamina D aumentou 5 vezes as chances de COVID-19 grave (IC 95%, 1,1, 24,3), independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e marcadores inflamatórios. Vale salientar que este estudo é o primeiro relato de deficiência de vitamina D no nordeste do México. A deficiência de vitamina D foi associada à gravidade do COVID-19.</p>
<p>Araújo, et al. , (2021)</p>	<p>Vitamin D: a potentially important secosteroid for coping with COVID-19.</p>	<p>Valores > 150 ng/mL foram considerados intoxicação, valores > 100 ng/mL foram considerados acima do normal(excesso), valores entre 54 e 90 ng/mL normais em países ensolarados, valores entre 20 e 32 ng/mL foram considerados insuficiência de vitamina D, e por último valores <20 ng/mL foram considerados deficiência de vitamina D.</p>	<p>A vitamina D pode reduzir a síndrome da tempestade de citocinas em pacientes com infecção grave por COVID-19; induz a produção de catelicidina e defensinas, o que reduz a sobrevivência e replicação do vírus; aumenta o nível de ACE2 solúvel, reduzindo a entrada do vírus nas células; previne o acúmulo de angiotensina II e diminui sua atividade pró-inflamatória, suprimindo a liberação de renina. Portanto, a vitamina D pode reduzir o risco de lesões em vários tecidos/órgãos, bem como a mortalidade e gravidade de pacientes com COVID-19.</p>

Atanasovska, et al. , (2021).	Vitamin D levels and oxidative stress markers in patients hospitalized with COVID-19.	Na comparação dos pacientes foram divididos em 2 grupos: Grupo I: pacientes com vitamina D abaixo de 30 ng/mL Grupo II: pacientes com vitamina D superior a 30 ng/mL.	Nossos resultados apontam para uma ligação entre o aumento do estresse oxidativo, baixos níveis de vitamina D e gravidade da doença em pacientes com COVID-19. Paralelamente à imunização da população, que visa prevenir a propagação da infecção por SARS-CoV-2, a investigação deve ser focada em várias estratégias terapêuticas que possam influenciar a gravidade e o desfecho da COVID-19. Entre eles, o benefício da suplementação de vitamina D e as terapias potenciais que reduzem o estresse oxidativo devem ser melhor avaliados em estudos controlados randomizados de grande escala.
Zelzer. et al. , (2021).	Vitamin D Metabolites and Clinical Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients.	Concentrações séricas de 25(OH)D3 , 25(OH)D2 , 24,25(OH)2D3 , e 25,26(OH)2D3 foram determinados por um método validado de espectrometria de massa em tandem de cromatografia líquida em amostras de soro restantes de 148 pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Graz entre abril e novembro de 2020.	As características antropométricas e clínicas basais são apresentadas na Tabela 1. 148 pacientes incluídos, 34 (23%) morreram dentro de 30 dias após a admissão. A frequência de mortes os resultados não diferiram entre homens e mulheres. Os não sobreviventes foram significativamente mais velhos do que os sobreviventes e tinham maiores concentrações de pico de IL-6 (p = 0,001) e PCR (p < 0,001) durante a internação. Além disso, os não sobreviventes tiveram maior prevalência renal (p = 0,001) e doença arterial coronariana (DAC, p = 0,028), e sofreu mais frequentemente de outras doenças crônicas pré-existentes, incluindo diabetes (p = 0,016) e

			<p>câncer ($p = 0,015$). Curiosamente, os sobreviventes tiveram uma taxa significativamente maior de hipertensão do que não sobreviventes ($p = 0,006$). Os não sobreviventes necessitaram de oxigênio mais frequente terapia e ventilação mecânica do que os não sobreviventes ($p = 0,001$). Mesmo assim, o Nutrientes 2021, 13, 2129 4 de 10</p> <p>prevalência de doenças pulmonares antecedentes não diferiu significativamente entre os dois grupos. Além disso, os níveis de 25(OH)D não diferiram entre o tratamento pulmonar grupos ($p = 0,723$, teste de Kruskal-Wallis, Figura 1). Nos não sobreviventes da COVID-19, o número de pessoas com deficiência de vitamina D, definida por níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 30 nmol/L, não diferiu significativamente dos sobreviventes ($p = 0,075$).</p>
Pecina. et al. , (2021).	Vitamin D Status and Severe COVID-19 Disease Outcomes in Hospitalized Patients.	Se os níveis de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] em pacientes hospitalizados por COVID-19 foram associados aos resultados clínicos.	<p>Cerca de 15 pacientes (16,3%) tinham níveis de 25(OH)D <20 ng/mL. Apenas 1 paciente (3,4%) que havia documentado suplementação de vitamina D antes da admissão tinha 25(OH)D <20 ng/mL. As concentrações séricas de 25(OH)D não foram significativamente associadas a nenhum de nossos resultados primários de dias em oxigênio, duração da hospitalização, admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica ou mortalidade em qualquer um dos modelos multivariáveis ajustados. Ajustando para o dia de hospital de 25(OH) A amostragem D não alterou a</p>

			relação de 25(OH)D com nenhum resultado.
Israel. et al. , (2022).	Vitamin D deficiency is associated with higher risks for SARSCoV2 infection and COVID19 severity: a retrospective case-control study.	N.I	Entre 1º de janeiro de 2010 e 29 de fevereiro de 2020, 1.350.000 pacientes distintos (cerca de 30% dos membros do CHS) tiveram seus níveis séricos de vitamina D medidos e estes Medicina Interna e de Emergência (2022) 17:1053–1063 105513 registros foram mantidos em bancos de dados CHS. De 1 de março a 31 de outubro de 2020, 130.582 membros distintos do CHS testes RT-PCR positivos para SARS-Cov-2. A Tabela 1 mostra o comparação das características basais de pacientes com testes positivos (casos) vs. 4.502.455 membros CHS sem um teste positivo, que serviram como controles. A idade e o sexo distribuição de pacientes que foram testados positivos durante este período foram semelhantes à idade e sexo do resto da população, com uma idade média de 31-32 e cerca de 51 por cento de indivíduos do sexo feminino. Níveis de vitamina D observados em pacientes que foram posteriormente testados positivos foram marcadamente inferior: a mediana e o intervalo interquartil [IQR] do último os níveis de vitamina D medidos foram de 47,8 nmol/L [31,4–65,2] para indivíduos que foram testados positivos (casos) vs. 55,0 nmol/L [37,9-72,0] para controles (p < 0,001); forte deficiência de vitamina D, definida por níveis de vitamina D abaixo 30 nmol/L, estava presente em 23,1% dos casos de pacientes vs. 16,0% dos pacientes controle (p<0,001). Diferenças marcadas podem também ser

			<p>observada para os níveis socioeconômicos e étnicos. Grupos acometidos pela doença. IMC, que estava disponível para 95% dos pacientes, foi ligeiramente maior nos casos, com um IMC médio de 24,5 kg/m² para pacientes que foram mais testado positivo vs. 23,5 kg/m² para controles.</p>
Lira. et al. , (2021).	Níveis de vitamina D e ensaio SARS-CoV-2 resultados em profissionais de saúde no Brasil.	<p>O soro dosagem de vitamina D foi realizada em 571 profissionais de saúde, dos quais 492 (86,2%) profissionais de saúde apresentaram níveis considerado desejável (>20 ng/mL). Nossos achados demonstram uma associação entre insuficiência de vitamina D (≤ 20 ng/mL) em mulheres e pessoas com idade inferior a 50 anos ($p < 0,001$). Houve uma associação estatística entre a reatividade sorológica para SARS-CoV-2 e profissionais de saúde ao longo 50 anos ($p < 0,001$).</p>	<p>Dos 596 profissionais de saúde que atuaram diretamente com pacientes diagnosticados com COVID-19, a maioria foi mulheres ($n=451$, 76%), e uma alta reatividade sorológica para SARS-CoV-2 IgG ($n=250$, 42%) foi detectado. O soro dosagem de vitamina D foi realizada em 571 profissionais de saúde, dos quais 492 (86,2%) profissionais de saúde apresentaram níveis considerado desejável (>20 ng/mL). Nossos achados demonstram uma associação entre insuficiência de vitamina D (≤ 20 ng/mL) em mulheres e pessoas com idade inferior a 50 anos ($p < 0,001$). Houve uma associação estatística entre a reatividade sorológica para SARS-CoV-2 e profissionais de saúde ao longo 50 anos ($p < 0,001$) (Tabela 2). Sobre o relacionamento entre os níveis séricos de vitamina D e a presença de IgG anticorpos para SARS-CoV-2 nos cuidados de saúde assintomáticos profissionais avaliados, verificamos que houve um inverso relação entre a reatividade sorológica ao vírus e os níveis de vitamina D, ou seja, profissionais de saúde que foram testados positivos para SARS-CoV-2 tiveram níveis séricos mais elevados níveis de vitamina D.</p>

No estudo de Mustafá et al. (2021), relatou que a deficiência de vitamina D estava sim associada a um maior risco de COVID-19. Vale salientar que os indivíduos que testaram positivos para a COVID-19 e que estavam com níveis suficientes de vitamina D apresentaram níveis sanguíneos significativamente mais baixos de dímero D, marcador inflamatório PCR, frequências reduzidas de opacidade em vidro fosco em tomografias computadorizadas de tórax e internações hospitalares mais curtas. Porém os resultados do estudo indicaram a necessidade de estudos randomizados para determinar se o nível de vitamina D pode afetar o risco de COVID-19.

Segundo Oristrell et al. (2021), observou que a suplementação de colecalciferol ou calcifediol parece ser benéfica contra a infecção por SARS-CoV2, gravidade de COVID-19 e mortalidade por COVID-19 em pacientes que atingem níveis séricos de 25OHD \geq 30 ng/ml. Entretanto, no estudo realizado por Murai et al (2021), em que foi incluindo um subconjunto de pacientes com COVID-19 moderado a grave e 25(OH)D grave deficiência, expôs que uma única dose alta de 200.000 UI de vitamina D3 resultou em um aumento aproximado de quatro vezes nos níveis de 25(OH)D, mas não reduziu significativamente o tempo de internação hospitalar, mortalidade, admissão em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica ou outros desfechos clínicos. Ou seja, apesar do papel bem reconhecido da vitamina D no sistema imunológico, os resultados de estudos observacionais são controversos sobre a associação entre deficiência de vitamina D e gravidade da COVID-19.

Martínez-Rodríguez et al. (2022), verificou que a idade e a concentração de vitamina D mostraram-se como possíveis fatores preditivos de mortalidade em pacientes com COVID-19, podendo ser considerados fatores independentes para o risco de mortalidade por essa doença. No entanto, estudos complementares são necessários para avaliar a interação de outras variáveis associadas à regulação da vitamina D.

O estudo de Rodríguez-Vidales et al. (2022), apontam que a prevalência de deficiência de vitamina D foi de 63,8% em COVID-19 grave; e de 25,6% em COVID-19 leve; e 42,4% em indivíduos não doentes. Ou seja, a deficiência de vitamina D aumentou 5 vezes as chances de COVID-19 grave, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e marcadores inflamatórios.

Os resultados do estudo de Araújo et al. (2021) foram benéficos, e apontaram que a vitamina D pode reduzir a síndrome da tempestade de citocinas em pacientes com infecção grave por COVID-19; que induz a produção de catelicidina e defensinas, o que reduz a sobrevivência e replicação do vírus; e conseqüentemente aumenta o nível de ACE2 solúvel, reduzindo a entrada do vírus nas células; previne o acúmulo de angiotensina II e diminui sua

atividade pró-inflamatória, suprimindo a liberação de renina. Portanto, a vitamina D pode reduzir o risco de lesões em vários tecidos/órgãos, bem como a mortalidade e gravidade de pacientes com COVID-19.

Outrossim, Atanasovska et al. (2021), obteve como resultados em seu estudo a comprovação de que apontam para uma ligação entre o aumento do estresse oxidativo, baixos níveis de vitamina D e gravidade da doença em pacientes com COVID-19. Paralelamente à imunização da população, que visa prevenir a propagação da infecção por SARS-CoV-2, a investigação deve ser focada em várias estratégias terapêuticas que possam influenciar a gravidade e o desfecho da COVID-19. Entre eles, o benefício da suplementação de vitamina D e as terapias potenciais que reduzem o estresse oxidativo devem ser melhor avaliados em estudos controlados randomizados de grande escala.

No estudo feito por Zelzer et al (2021) mostrou que de certa forma em indivíduos que possuem deficiência de vitamina D e covid, a suplementação de vitamina D não apresentou correlação com um resultado de pacientes sobreviventes e não sobreviventes com faixa de idade de 66 a 88 anos sendo estes 148 participantes.

Em comparação com estudo feito por Israel et al (2022) no ano seguinte, no qual foi avaliado a associação entre os níveis de vitamina D e a possibilidade da infecção pelo vírus da covid. Em uma faixa de idade de 31 a 33 anos estudo maior demograficamente, mostrou que está inteiramente ligado a deficiência de vitamina D e o risco de infecção por covid. De certa forma e bem mais embasado literariamente e com mais recursos de dados, pode se inferir que é um estudo mais profundo sobre tal tema.

Ressalta-se a importância do exame de vitamina 25 hidroxí, que foi utilizado como parâmetro de pesquisa no artigo de Jennefer et al (2021), pesquisa esta que focou em um grupo de pessoas internadas com COVID-19 do qual mostrou que esses níveis séricos tem certa relevância no agravamento da covid, porém um estudo que precisa de mais pacientes pesquisados, filtros de pesquisas entre outros filtros.

Dessa forma, seguindo uma linha de raciocínio de pesquisa randomizada, já com alguns aspectos específicos de pesquisa, Lira et al (2021), ressaltando muito mais bibliografia de pesquisa, como também mais testes realizados, foi feito esse estudo de campo com os profissionais que lhe davam diretamente com pacientes infectados. O real estudo de certa maneira associou que mesmo com um baixo índice de vitamina D os testes sorológicos não reativos, ou seja, ele mostra que não tem correlação um bom nível sérico de vitamina D com testes negativo ao vírus.

5. CONCLUSÃO

Nesta trabalho de revisão, foram reunidos vários conjuntos de informações sobre a vitamina D, destacando seu possível papel contra o COVID-19. Uma gama de estudos destacam que há evidências sólidas de que a vitamina D tem papel importante na regulação do sistema imunológico e que a hipovitaminose da mesma tem relação inversa com infecções respiratórias agudas e conseqüentemente seu agravamento. Outrossim, a maioria dos estudos demonstram que a deficiência sérica (<20 ng/mL) e insuficiência (<30 ng/mL) de vitamina D estão associados a um risco aumentado de infecções agudas do trato respiratório, incluindo COVID-19 e a suplementação para aqueles com deficiência/insuficiência pode melhorar o quadro clínico dessas doenças.

A vitamina D pode reduzir a síndrome da tempestade de citocinas em pacientes com infecção grave por COVID-19; induz a produção de catelicidina e defensinas, o que reduz a sobrevivência e replicação do vírus; aumenta o nível de ACE2 solúvel, reduzindo a entrada do vírus nas células; previne o acúmulo de angiotensina II e diminui sua atividade pró-inflamatória, suprimindo a liberação de renina. Portanto, a vitamina D pode reduzir o risco de lesões em vários tecidos/órgãos, bem como a mortalidade e gravidade de pacientes com COVID-19.

Em virtude dos fatos elencados, medidas de prevenção com o calciferol podem ser úteis, de certa forma como uma terapia adjuvante muito acessível, natural e econômica para melhorar a resposta imune dos pacientes, diminuir o risco de infecção por SARS-CoV-2 e melhorar as lesões inflamatórias associadas à COVID-19. Portanto, a profilaxia com vitamina D pode mitigar a dependência do uso de antivirais, reduzir internações e custos com saúde, além de melhorar significativamente a qualidade de vida, uma vez que a hipovitaminose D está associada a diversas patologias. No entanto, ainda não existe um consenso sobre a dose adequada de vitamina D que possa aplacar a gravidade desta doença. Estando associado à heterogeneidade das populações afetadas e aos fatores de risco que levam à maior deficiência de vitamina D.

Embora o papel da vitamina D na COVID-19 ainda não seja totalmente compreendido e os estudos clínicos sejam escassos, acreditamos que a suplementação de vitamina D, sem overdose, como parte da nutrição padrão, pode ser eficaz no benefício clínico. Além disso, é essencial manter níveis adequados de vitamina D na população em geral.

REFERÊNCIAS

ADAMI, S.; GIANNINI, S.; BIANCHI, G.; SINIGAGLIA, L.; DI MUNNO, O.; FIORE, C. E.; et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. **Osteoporos Int.** 2009;20(2):239-44.

AGMON-LEVIN, N.; THEODOR, E.; SEGAL, R. M.; SHOENFELD, Y. Vitamin D in Systemic and Organ-Specific Autoimmune Diseases. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 256-266, 14 dez. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-012-8342->

AJABSHIR, S.; ASIF, A.; NAYER, A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. **J Nephrothol.** 2014;3(2):41-43. DOI:10.12860/jnp.2014.09. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3999581/>. Acesso em 18 out. 2022.

ALI, N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. **J of Infection and Public Health.** 16 Jun. 2020. JIPH-1390; No. of Pages 8. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.06.021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305922/pdf/main.pdf>. Acesso em 18 out. 2022.

ARAÚJO, T. S. S.; SANTOS, C. S.; SOARES, J. K. B.; FREITAS, J. C. R. Vitamina D: um secoesteróide potencialmente importante para lidar com o COVID-19. **An Acad Bras Cienc.** 2022. 94: e20201545. DOI 10.1590/0001-3765202220201545.

ARBOLEDA, J. F.; URCUQUI-INCHIMA, S. Vitamin D Supplementation: A Potential Approach for Coronavirus/COVID-19 Therapeutics? **Front Immunol.** 23 Jun. 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01523. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01523/full>. Acesso em 18 out. 2022.

ATANASOVSKA, E.; PETRUSEVSKA, M.; ZENDELOVSKA, D.; SPASOVSKA, K.; STEVANOVIKJ, M.; KASAPINOVA, K.; GJORGJIEVSKA, K.; LABACHEVSKI, N. Vitamin D levels and oxidative stress markers in patients hospitalized with COVID-

19. **Redox Report**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 184-189, 1 jan. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13510002.2021.1999126>.

BARLOW, P. G. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. **PLoS One**. 2011; 6(10): e25333. doi:10.1371/journal.pone.0025333. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031815/>. Acesso em 23 jul. 2020.

BUTLER-LAPORTE, G.; NAKANISHI, T.; MOOSER, V.; MORRISON, D. R.; ABDULLAH, T.; ADELEYE, O. Suscetibilidade e gravidade da vitamina D e COVID-19 na Iniciativa de Genética de Anfiriões COVID-19: Um estudo de randomização mendeliana. **PLoS Med**. 2021 18(6): e1003605. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003605>

CARVALHO, A. B.; GUEIROS, A. P.; GUEIROS, J. E.; NEVES, C. L.; KAROHL, C.; SAMPAIO, E.; et al. Guidelines on bone mineral disorder in chronic kidney disease--addendum chapter 2. **J Bras Nefrol**. 2012;34(2):199- 205.

CARTER, S. J.; BARANAUSKAS, M. N.; FLY, A. D. Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amidst the COVID-19 pandemic. **Obesity**. v. 28 n. 7 Jul 2020. doi:10.1002/oby.22838.

CHAKHTOURA, M.; NAPOLI, N.; FULEIHAN, G. El Hajj. Commentary: myths and facts on vitamin d amidst the covid-19 pandemic. **Metabolism**, [S.L.], v. 109, p. 154276, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154276>.

CENSANI, M.; STEIN, E. M.; SHANE, E.; OBERFIELD, S. E.; MCMAHON, D. J.; LERNER, S. et al. Vitamin D Deficiency Is Prevalent in Morbidly Obese Adolescents Prior to Bariatric Surgery. **ISRN Obes**. 2013;2013. pii: 284516.

CUPPARI, L.; GARCIA, L. M. G.; KAMIMURA, M. A. Vitamin D biology:from the discovery to its significance in chronic kidney disease. **J Ren Nutr**. 2011;21(1):113-6.

DANESHKHAH, A. et al. The Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm in COVID19 Patients and Associated Mortality. **MedRxiv**. 10 Abr. 2020. DOI:

10.1101/2020.04.08.20058578. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v1.full.pdf>. Acesso em 18 out. 2022.

DEMIR, M.; DEMIR, F.; AYGUN, H. A deficiência de vitamina D está associada à positividade da COVID-19 e à gravidade da doença. **J Med Virol.** 2021;93:2992–2999. <https://doi.org/10.1002/jmv.2683>

DE YANG et al. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. **J Exp Med.** 2 Out. 2000;192(7):1069-1074. doi:10.1084/jem.192.7.1069. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015447/>. Acesso em 23 jul. 2020.

GRANT, W. B. et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. **Nutrients.** 2 Abr 2020. 12, 988; DOI:10.3390/nu12040988. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231123/pdf/nutrients-12-00988.pdf>. Acesso em 18 out. 2022.

HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GORDON C. M.; HANLEY D. A.; HEANEY R. P. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab.** 2011;96(7):1911-30.

HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI H. A.; GORDON C. M.; HANLEY D. A.; HEANEY R. P. et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. **J Clin Endocrinol Metab.** 2012;97(4):1153-8.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clinic Proceedings.** 2013;88(7):720-55.

IARC. Vitamin D and Cancer. **IARC Working Group Reports.** v. 5, International gency for research on Cancer, Lyon. Nov 2008. Disponível em: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf. Acesso em 02 Nov 2022.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Report at a Glance**, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 30 Nov. 2010. Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>. Acesso em 03 Nov 2022.

ISRAEL, I.; CIGUREL, A.; FELDHAMER, I.; STERN, F.; DROR, Y.; GIVEON, S. M.; GILLIS, D.; STRICH, D.; LAVIE, G. Vitamin D deficiency is associated with higher risks for SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: a retrospective case-control study. **Internal And Emergency Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 1053-1063, 9 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-021-02902-w>.

KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney Int Suppl.** 2009;(113):S1-130.

LEWIECKI, E.; Nonresponders to osteoporosis therapy. **J Clin Densitom.** 2003 Winter;6(4):307-14.

LIRA, A. C.; SILVA, A. P.; DINIZ, M. V.; NASCIMENTO, A. V.; SILVA, W. R. C.; PEREIRA, C. L. D.; RODRIGUES, M. L.; CAMPELO JÚNIOR, E. B.; LIMA, K. Vitamin D levels and SARS-CoV-2 assay results in health care workers in Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 67, n. 9, p. 1226-1228, set. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.20210726>.

LI, Y. C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. **J Cell Biochem.** 1 Fev. 2003;88(2):327-331. DOI:10.1002/jcb.10343. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12520534/>. Acesso em 18 out. 2022.

LONDON, G.; COYNE, D.; HRUSKA, K.; MALLUCHE, H. H.; MARTIN, K. J. The new kidney disease:improving global outcomes (KDIGO) guidelines – **expert clinical focus on bone and vascular calcification**. *Clin Nephrol.* 2010;74(6):423-32.

MANION, M.; HULLSIEK, K.H.; WILSON, E. M. P.; RHAME, F.; KOJIC, E.; GIBSON, D. et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. **Public Library of Science - PLoS One**. 2 de maio de 2017;12(5):e0175517.

MARQUES, C. D. L. M.; DANTAS, A. T.; FRAGOSO, T. S.; DUARTE, A. L. B. P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev Bras Reumatol**. 2010;50(1):67-80.

MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, E. J.; GUTIÉRREZ-MEJÍA, J.; RÍOS-CASTAÑEDA, C.; ROJAS-MAYA, S.; SOTO-MOTA, A. Vitamina D para prever mortalidade por COVID-19. Evaluación de la utilidad de la vitamina D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19. **Gac MedMex**. 2022;158:32-37. DOI: 10.24875/GMM.21000390 Disponível em PubMed www.gacetamedicademexico.com

MENEZES, A. M.; SANTOS, E. C.; OTONI, G. C.; FERREIRA, J. C. S. A importância da manutenção dos níveis de vitamina D para o sistema imunológico. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 284101220453, 21 set. 2021. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20453>.

METZGER, M.; HOUILLIER, P.; GAUCI, C.; HAYMANN, J. P.; FLAMANT, M.; THERVET, E. et al.; NephroTest Study Group. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. **J Clin Endocrinol Metab**. 2013;98(7):2922-8.

MURAI, I. H.; FERNANDES, A. L.; ANTONANGELO, L.; GUALANO, B.; PEREIRA, R. M. R. Effect of a Single High-Dose Vitamin D3 on the Length of Hospital Stay of Severely 25-Hydroxyvitamin D-Deficient Patients with COVID-19. **Clínicas (São Paulo)**, 2021;76:e3549 <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3549>

NAKAMURA, K. M.; HAGLIND, E. G.; CLOWES, J. A.; ACHENBACH, S. J.; ATKINSON, E. J.; MELTON, L. J. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. **Osteoporos Int**. 2014;25(1):151-8.

OCHANI. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Infez Med.** 2021 Mar 1;29(1):20-36).

ORISTRELL, J.; OLIVEIRA, J. C.; CASADO, E.; SUBIRANAS, I.; DOMÍNGUEZ, D.; TOLOBA, A.; BALADO, A.; GRAUS, M. Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study. **J. of Endocrinological Investigation** (2022) 45:167–179. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01639-9>. Acesso em 31, Out. 2022.

PECINA, J. L.; MERRY, S. P.; PARK, J. G.; THACHER, T. D. Vitamin D Status and Severe COVID-19 Disease Outcomes in Hospitalized Patients. **Journal Of Primary Care & Community Health**, [S.L.], v. 12, p. 215013272110412, jan. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/21501327211041206>.

PREMAOR, M. O.; FURLANETTO, T. W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2006;50(1):25-37.

RAHARUSUN, P. et al. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. **Emerginnova.** 4 Jun. 2020. Disponível em: <https://emerginnova.com/patterns-of-covid19-mortality-and-vitamin-d-an-indonesian-study/>. Acesso em 25 out. 2022.

RIBEIRO, G. C. A. A importância da vitamina D no envelhecimento. **Universidade de Coimbra.** 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/28138>. Acesso em 20 out. 2022

RODRÍGUEZ-VIDALES, E. P.; GARZA-CARRILLO, D.; SALINAS-MARTÍNEZ, A. M.; ROBLES-RODRÍGUEZ, O. A.; MONTES DE OCA-LUNA, R.; TREVIÑO-GARZA, C.; MARROQUÍN-ESCAMILLA, A. R.; DE LA O-CAVAZOS, M. E. Severe COVID-19 patients have severe vitamin D deficiency in Northeast Mexico. **Nutr Hosp** 2022;39(2):393-397 DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03731>.

SCHALKA, S.; REIS, V. M. S. Fator de proteção solar: significado e controvérsias. **An Bras Dermatol.** 2011;86(3):507-15.

SCHÖGLER, A. et al. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37. **European Respiratory J.** 2016 47: 520-530; DOI: 10.1183/13993003.00665-2015. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/47/2/520>. Acesso em 23 jul. 2020.

SHAB-BIDAR, S.; BOURS, S. P.; GEUSENS, P. P.; VAN DER VELDE, R. Y.; JANSSEN, M. J.; VAN DEN BERGH, J. P. Suboptimal effect of different vitamin D3 supplementations and doses adapted to baseline serum 25(OH)D on achieved 25(OH)D levels in patients with a recent fracture: a prospective observational study. **Eur J Endocrinol.** 2013;169(5):597-604.

SHEA, A. L et al. Vitamina D para la práctica diaria [Vitamin D for daily practice]. **Semergen.** 2020 Sep;46(6):406-410. Spanish. DOI: 10.1016/j.semerg.2020.02.008. Epub 2020 Mar 28).

TARAZONA-SANTABALBINA. et al. Vitamin D supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. **Rev Esp Geriatr Gerontol.** 2021 May-Jun;56(3):177-182. DOI: 10.1016/j.regg.2021.02.001. Epub 2021 Feb 8.)

TEYMOORI-RAD, M. et al. The interplay between vitamin D and viral infections. **Rev Med Virol.** Mar. 2019;29(2):e2032. doi:10.1002/rmv.2032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30614127/>. Acesso em 22 jul. 2020.

URASHIMA, M.; SEGAWA, T.; OKAZAKI, M.; KURIHARA, M.; WADA, Y.; IDA, H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. **Am J Clin Nutr.** maio de 2010;91(5):1255–60.

VIÉGAS, M.; VASCONCELOS, R. S.; NEVES, A. P.; DINIZ, E. T. Bandeira F. Bariatric surgery and bone metabolism: a systematic review. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2010;54(2):158-63.

VIETH, R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. **J Nutr.** 2006.;136(4):1117.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **J of the American Medical Association - JAMA**. 7 Fev. 2020;323(11):1061-1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/>. Acesso em 18 out. 2022.

XU, J. et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. **Molecular Medicine Reports**. Nov 2017;16(5):7432-7438. DOI:10.3892/mmr.2017.7546. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944831/>. Acesso em 18 Out. 2022.

YUAN, W. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. **J of Biological Chemistry**. 12 Out. 2007;282(41):29821-29830. DOI:10.1074/jbc.M705495200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690094/>. Acesso em 25 de Outubro, 2022.

ZELZER, S.; PRÜLLER, F.; CURCIC, P.; SLOUP, Z.; HOLTER, M.; HERRMANN, M.; MANGGE, H. Vitamin D Metabolites and Clinical Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 7, p. 2129, 22 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13072129>.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet Journal**. 28 Mar. 2020;395(10229):1054- 1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>. Acesso em 25 out. 2022.