

## VITAMINA D E COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Recebido em: 28/08/2023

Aceito em: 27/09/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i9.2023-032

Amanda Cristine Moravieski<sup>1</sup>  
Lucas Vinicius Malanowski<sup>2</sup>  
Ciro Eduardo da Silva Garbim<sup>3</sup>  
Katiúscia de Oliveira Francisco Gabriel<sup>4</sup>  
Barbara Mendes Paz Chao<sup>5</sup>

**RESUMO:** A vitamina D está envolvida em diversos processos fisiológicos dentre homeostase óssea e o sistema imunológico. Pesquisas recentes têm discutido os múltiplos efeitos da vitamina D também como anti-inflamatória e antiviral em várias doenças infecciosas, como a COVID-19. A busca por recursos terapêuticos adjacentes capazes de prevenir e/ou tratar a COVID-19 tem estimulado estudos acerca do papel da vitamina D na infecção por SARS-CoV-2. Neste presente trabalho, os papéis imunomoduladores, antivirais e anti-inflamatórios da vitamina D requerem uma investigação completa, particularmente na perspectiva da COVID-19. Objetivo: Esta revisão tem por objetivo selecionar e sintetizar as evidências atuais da literatura sobre a suplementação da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19. Metodologia: Este trabalho foi conduzido de acordo com as diretrizes do protocolo PRISMA. No total 21 artigos selecionados atenderam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Para esta revisão, pesquisamos os bancos de dados PubMed, Embase e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde). Estudamos vários estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados avaliando o papel da vitamina D na COVID-19 e outras infecções virais contagiosas. Também revisamos as evidências circunstanciais e anedóticas que conectam a vitamina D a COVID-19 que surgiram recentemente. Resultados: A maioria dos estudos mostram associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e o aumento da gravidade e da mortalidade da COVID-19. Apenas 4 estudos não demonstraram haver associação entre os níveis basais de calcidiol e o desfecho da COVID-19. Conclusão: Embora as evidências disponíveis até o momento apontem possível efeito protetor da vitamina D nas internações em UTI relacionadas a doença causada por Sars CoV-2, ainda são necessários estudos clínicos controlados bem desenhados para validar a dose e a eficácia da suplementação de vitamina D na COVID-19 e em outras infecções virais.

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

<sup>1</sup> Graduanda em Farmácia pela Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) - Campus Cedeteg. E-mail: [amandacmoravieski@gmail.com](mailto:amandacmoravieski@gmail.com)

<sup>2</sup> Graduando em Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) - Campus Cedeteg. E-mail: [lucasmalanowski2@gmail.com](mailto:lucasmalanowski2@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduando em Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) - Campus Cedeteg. E-mail: [cegarbim@gmail.com](mailto:cegarbim@gmail.com)

<sup>4</sup> Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) - Campus Cedeteg. E-mail: [katiuscia gabriel9@gmail.com](mailto:katiuscia gabriel9@gmail.com)

<sup>5</sup> Mestre em Farmácia pela Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) - Campus Cedeteg. E-mail: [bmpaz@unicentro.br](mailto:bmpaz@unicentro.br)

## VITAMIN D AND COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW

**ABSTRACT:** Vitamin D is involved in several physiological processes including bone homeostasis and the immune system. Recent research has discussed the multiple effects of vitamin D also as anti-inflammatory and antiviral in various infectious diseases such as COVID-19. The search for adjacent therapeutic resources capable of preventing and/or treating COVID-19 has stimulated studies about the role of vitamin D in SARS-CoV-2 infection. In this work, the immunomodulatory, antiviral and anti-inflammatory roles of vitamin D require thorough investigation, particularly from the perspective of COVID-19. Objective: This review aims to select and synthesize current literature evidence on vitamin D supplementation in patients diagnosed with COVID-19. Methodology: This work was conducted according to the guidelines of the PRISMA protocol. A total of 21 articles selected met the established inclusion and exclusion criteria. For this review, we searched the PubMed, Embase and VHL (Virtual Health Library) databases. We studied several observational studies and randomized clinical trials evaluating the role of vitamin D in COVID-19 and other contagious viral infections. We also reviewed the circumstantial and anecdotal evidence connecting vitamin D to COVID-19 that has recently emerged. Results: Most studies show association between low serum vitamin D levels and increased COVID-19 severity and mortality. Only 4 studies showed no association between baseline calcidiol levels and COVID-19 outcome. Conclusion: Although the evidence available so far points to a possible protective effect of vitamin D in ICUs related to Sars CoV-2 disease, well-designed controlled clinical studies are still needed to validate the dose and efficacy of vitamin D supplementation in COVID-19 and other viral infections.

**KEYWORDS:** Vitamin D; COVID-19; SARS-CoV-2.

## VITAMINA D Y COVID-19: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**RESUMEN:** La vitamina D participa en varios procesos fisiológicos entre la homeostasis ósea y el sistema inmunitario. En investigaciones recientes se han examinado también los múltiples efectos de la vitamina D como agente antiinflamatorio y antiviral en diversas enfermedades infecciosas, como la COVID-19. La búsqueda de recursos terapéuticos adyacentes capaces de prevenir y/o tratar el COVID-19 ha estimulado estudios sobre el papel de la vitamina D en la infección por el SARS-CoV-2. En este trabajo, los roles inmunomoduladores, antivirales y antiinflamatorios de la vitamina D requieren una investigación completa, particularmente desde la perspectiva de la COVID-19. Objetivo: Esta revisión tiene por objeto seleccionar y resumir las pruebas actuales de la bibliografía sobre la suplementación con vitamina D en pacientes diagnosticados con COVID-19. Metodología: Este trabajo se ha realizado de conformidad con las directrices del protocolo PRISMA. En total, 21 artículos seleccionados cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Para esta revisión, revisamos las bases de datos PubMed, Embase y Virtual Health Library (BVS). Se estudiaron diversos estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorios en los que se evaluó el papel de la vitamina D en el COVID-19 y otras infecciones víricas contagiosas. También revisamos la evidencia circunstancial y anecdótica que conecta la vitamina D con la COVID-19 que ha surgido recientemente. Resultados: La mayoría de los estudios muestran asociación entre niveles bajos de vitamina D sérica y aumento de la severidad y mortalidad de COVID-19. Sólo 4 estudios no demostraron una combinación de los niveles basales de calcilo y los resultados de COVID-19. Conclusión: Aunque la evidencia disponible hasta el momento indica un posible efecto protector de la vitamina D en las internaciones de la UIT relacionadas con

la enfermedad de Sars CoV-2, todavía se requieren estudios clínicos controlados y bien diseñados para validar la dosis y eficacia de los suplementos de vitamina D en COVID-19 y otras infecciones virales.

**PALABRAS CLAVE:** Vitamina D; COVID-19; SARS-CoV-2.

## 1. INTRODUÇÃO

A vitamina D (VD) compreende um grupo de hormônios esteróides com diferentes graus de atividade e múltiplas propriedades biológicas no corpo humano (BILEZIKIAN et al., 2021). A forma ativa da vitamina D (1,25-dihidroxitamina D; 1,25(OH)2D3) também denominada calcitriol, está envolvida em diversos processos fisiológicos bem conhecidos, como homeostase óssea, metabolismo do cálcio, fósforo, ferro, zinco, entre outros, por meio de sua ligação ao receptor da vitamina D (VDR) (CHAROENNGAM et al., 2021).

A maior parte da vitamina D vem da síntese cutânea e é modulada pela estação, latitude, período do dia, pigmentação da pele, idade e uso de filtro solar. O precursor cutâneo da VD, (7-deidrocolesterol), ao ser exposto à radiação solar sofre clivagem fotoquímica e origina a pré-vitamina D3. Em um intervalo de 48 horas essa molécula sofre um rearranjo molecular formando a vitamina D3 (coleciferol). Na sequência, no fígado, sofre hidroxilação e é convertida em calcidiol (25-hidroxitamina D [25(OH)D]), a forma circulante em maior quantidade, mas biologicamente inerte. Por fim, ocorre a hidroxilação no túbulo contorcido proximal e origina a 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)2D3], a forma biologicamente ativa (MARQUES et al., 2009).

A forma de armazenamento de vitamina D, calcidiol, é usada como o índice da concentração sérica, já que é o metabólito circulante de maior concentração, com uma vida média de 2 semanas, melhor que a medição da forma ativa (BOUILLON, 2016). Valores de calcidiol abaixo de 12 ng/mL (30 nmol/L) são considerados deficientes e estão associados a um risco aumentado de raquitismo/osteomalácia. Níveis de 25(OH)D entre 12 e 20 ng/mL são considerados insuficientes. Níveis entre 20 ng/mL e 50 ng/mL (50–125 nmol/L) parecem ser seguros e suficientes para a população saudável em geral. A quantidade de vitamina D para atingir um nível desejado varia de acordo com as condições clínicas individuais, como obesidade, doenças inflamatórias intestinais, doenças da paratireoide, uso de corticóides e pacientes que fizeram cirurgia bariátrica (BILEZIKIAN et al., 2021). A hipovitaminose D está relacionada com o desenvolvimento de osteomalácia, osteoporose, raquitismo, risco aumentado de fraturas e é fator determinante na

fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário. A redução do hormônio também tem sido associada a doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, câncer e alterações imunológicas (QUEMEL *et al.*, 2021).

Recentemente, muitas pesquisas têm concentrado esforços no entendimento dos múltiplos efeitos da vitamina D também como imunomoduladora, anti-inflamatória e antiviral em várias doenças infecciosas, câncer, diabetes, esclerose múltipla neurológica e doenças degenerativas, como a doença de Alzheimer e demência. Conseqüentemente, estudos recentes têm relacionado a deficiência de VD como um importante fator etiológico na patogênese de muitas doenças crônicas e infecções virais (CHAROENNGAM *et al.*, 2021). Devido às diversas funções metabólicas que desempenha no organismo, a vitamina pode contribuir positivamente para o fortalecimento do sistema imunológico, atenuando a progressão e melhorando o prognóstico dos pacientes (ANGELO, 2016). É possível que essas propriedades e associações únicas da vitamina D possam ser úteis nas infecções virais, como na doença do coronavírus (COVID-19) causada pelo patógeno SARS-CoV-2 (CHAROENNGAM *et al.*, 2021).

A COVID-19, que teve como principal manifestação a síndrome respiratória aguda grave (SARS), danifica vários órgãos e afeta negativamente quase todos os processos do corpo. Os sintomas variam de doença assintomática, falta de ar, choque séptico, coagulação intravascular disseminada (IVANSKI *et al.*, 2023). A COVID-19 provoca uma resposta imune complexa, caracterizada por padrões de mediadores inflamatórios celulares e solúveis que podem diferir consideravelmente de paciente para paciente (SINGH *et al.*, 2021). Diante do contexto da pandemia, pesquisadores têm investigado a possível relação entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da COVID-19. Uma série de estudos epidemiológicos sugerem que indivíduos com níveis baixos de vitamina D podem apresentar um maior risco de desenvolver complicações decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, pesquisas têm apontado que a vitamina D pode exercer um efeito modulador sobre a resposta inflamatória exagerada que ocorre em casos mais graves de COVID-19, o que poderia ajudar a reduzir o dano pulmonar e outros efeitos danosos do vírus (ALSAR *et al.*, 2021; BAXTER *et al.*, 2022).

Ademais, é relevante destacar que a vitamina D é facilmente obtida através da exposição solar, bem como por meio de fontes alimentares e suplementos (MARQUES *et al.*, 2009), o que a torna uma opção viável e acessível para a promoção da saúde em larga escala. Portanto, a investigação das contribuições práticas da vitamina D no contexto da

COVID-19 é fundamental para embasar políticas públicas e orientações clínicas, possibilitando a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas eficazes.

Diante da relevância do tema, este estudo busca analisar de forma abrangente e crítica as evidências científicas disponíveis sobre a relação entre a vitamina D e a COVID-19, a fim de contribuir para o conhecimento científico, auxiliar na tomada de decisões de saúde pública e oferecer subsídios para o desenvolvimento de terapias complementares na abordagem de infecções virais. Esta revisão conceitua e sintetiza as evidências disponíveis que sugerem uma associação entre baixos níveis basais de vitamina D e a COVID-19 para uma tomada de decisão mais eficaz e informada sobre a suplementação de vitamina D como profilaxia ou o possível tratamento da infecção causada por SARS-CoV-2.

## 2. METODOLOGIA

A presente revisão objetivou identificar, selecionar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis acerca do impacto de baixos níveis basais de calcidiol no aumento da gravidade e da mortalidade da COVID-19 e do mecanismo de ação imunológico da vitamina D na infecção por SARS-CoV-2, com base em critérios claros de seleção e elegibilidade. Neste sentido, esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (PAGE *et al.*, 2022).

A busca pelas evidências científicas foi realizada nas bases de dados PubMed, SCIELO, Science Direct, embase e BVS utilizando a terminologia MeSH (do inglês, *Medical Subject Headings*). Para tal, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: [Vitamina D/Vitamin D] AND [COVID-19].

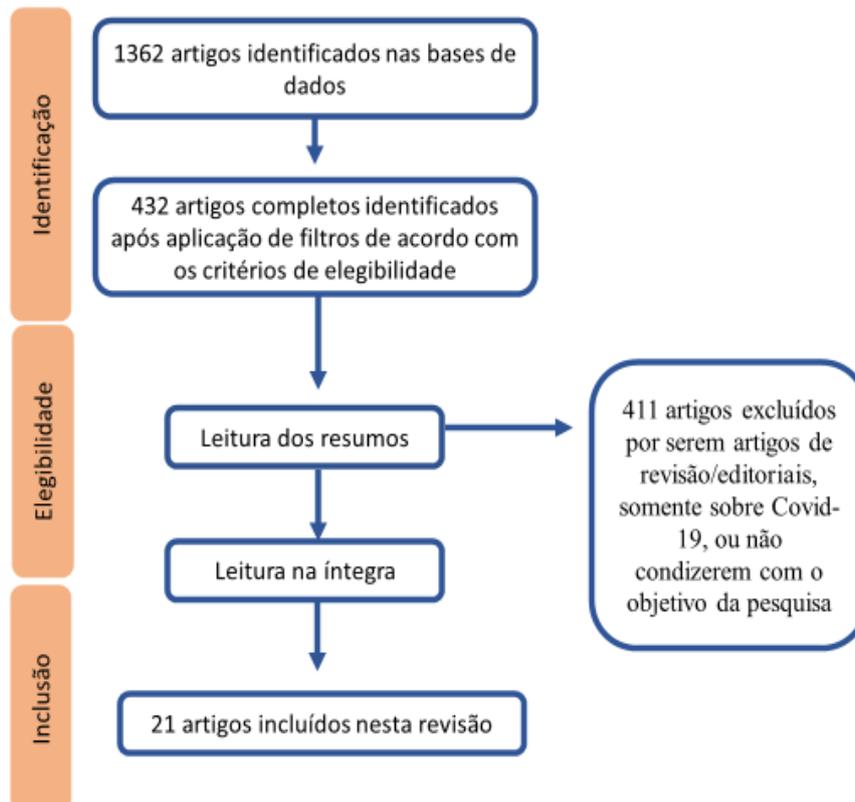
Todos os trabalhos encontrados foram analisados para elegibilidade segundo os seguintes critérios: (i) abordagem concisa do impacto da hipovitaminose D na COVID-19 e infecções virais do trato respiratório (ii) a realização dos trabalhos com humanos e (iii) estudos realizados com adultos. As seguintes publicações foram excluídas da presente revisão: cartas, relatos de casos, resumos de congressos, estudos relacionados a outros tipos de patologias e estudos de validação de métodos.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o fluxograma apresentado na Figura 1, a busca nas bases de dados resultou na identificação de 1362 publicações. Destas, 930 foram excluídas por serem publicações duplicadas e/ou incompletas, após a leitura dos títulos, resumos e na íntegra,

411 foram descartadas por não cumprirem os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Portanto, restaram 21 artigos que foram incluídos para a construção da síntese qualitativa do presente trabalho.

Figura 1. Fluxograma de identificação, seleção/elegibilidade e inclusão dos trabalhos encontrados nas bases de dados.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Assim, a amostra deste estudo foi composta por 21 artigos originais, publicados nos anos de 2020, 2021, 2022 e 2023 provenientes de 14 países. Considerando as 21 pesquisas selecionadas para a presente revisão, 3 estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), 1 na Arábia Saudita, 2 na Espanha, 2 na Turquia, 2 no Irã, 2 no Reino Unido, 1 na Rússia, 1 na República da Macedônia do Norte, 1 no México, 1 no Brasil, 2 na Índia, 1 na Bélgica, 1 nos Emirados Árabes Unidos e 1 na Itália. Todos os trabalhos estavam redigidos em língua inglesa, sendo que, quanto ao delineamento dos estudos, 8 eram observacionais e retrospectivos, 2 eram observacional retrospectivo multicêntrico, 1 estudo piloto de centro único, duplo-cego, randomizado e controlado, 2 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlado, 1 ensaio clínico randomizado, 2 estudos transversais, 1 coorte retrospectivo de caso-controle, 1 observacional e

prospectivo, 1 coorte prospectivo, 1 ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado e 1 ensaio clínico multicêntrico randomizado, conforme ilustra a Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição geral dos artigos selecionados.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Delineamento</b>
Atanasovska <i>et al.</i>	2021	República da Macedônia do Norte	Observacional e retrospectivo
Alsafar <i>et al.</i>	2021	Emirados Árabes Unidos	Observacional retrospectivo multicêntrico
Baxter <i>et al.</i>	2022	EUA	Observacional e retrospectivo
Bishop <i>et al.</i>	2023	EUA	Estudo randomizado, controlado e duplo-cego
Bychinin <i>et al.</i>	2022	Rússia	Estudo piloto de centro único, duplo-cego, randomizado e controlado
Carpagnano <i>et al.</i>	2021	Itália	Observacional e retrospectivo
Castillo <i>et al.</i>	2020	Espanha	Ensaio clínico randomizado
Charoenngam <i>et al.</i>	2021	EUA	Observacional e retrospectivo
De Smet <i>et al.</i>	2021	Bélgica	Observacional e retrospectivo
Golabi <i>et al.</i>	2021	Irã	Transversal
Hernández <i>et al.</i>	2020	Espanha	Coorte retrospectivo de caso-controlado
Hurst <i>et al.</i>	2021	Reino Unido	Transversal
Jain <i>et al.</i>	2020	Índia	Observacional e prospectivo
Jevalikar <i>et al.</i>	2021	Índia	Coorte prospectivo
Karahan; Katkat	2021	Turquia	Observacional e retrospectivo
Ling <i>et al.</i>	2021	Reino Unido	Observacional retrospectivo multicêntrico
Maghbooli <i>et al.</i>	2021	Irã	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado
Murai <i>et al.</i>	2021	Brasil	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado duplo-cego e controlado

Rodriguez <i>et al.</i>	2022	México	Observacional e retrospectivo
Sabico <i>et al.</i>	2021	Arábia Saudita	Ensaio clínico multicêntrico randomizado
Ünsal <i>et al.</i>	2021	Turquia	Observacional e retrospectivo

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Tabela 2. Descrição dos achados nos estudos selecionados na presente revisão.

<b>Autores/ Ano</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Métodos</b>	<b>Principais achados/ Conclusão</b>
<b>Atanasovska <i>et al.</i>, 2021</b>	33	Os níveis de vitamina D foram medidos em 33 pacientes com COVID-19. Quando divididos de acordo com os níveis séricos de vitamina D, valores significativamente maiores de LDH (lactato desidrogenase) e D-dímero foram obtidos no grupo com vitamina D abaixo de 30 ng/m.	Pacientes graves com COVID-19 têm níveis mais baixos de vitamina D ( $18,39 \pm 2,29$ ng/mL vs. $28,47 \pm 3,05$ ng/mL, $p < 0,05$ ) e maior estresse oxidativo em comparação com o grupo moderado.
<b>Alsafar <i>et al.</i>, 2021.</b>	464	Os níveis séricos de vitamina D foram medidos em 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).	A deficiência de vitamina D 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).
<b>Baxter <i>et al.</i>, 2022</b>	149	Este estudo investigou 131 adultos com histórico de PCR nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2 e 18 adultos sem diagnóstico de COVID-19 que foram recrutados da comunidade ou com sequelas pós-agudas de COVID-19 (PASC).	Houve associação importante entre sexo, IMC e gravidade da doença para deficiência de 25-hidroxivitamina D durante os estágios agudos da infecção, mas não está claro se os esforços de suplementação influenciariam os resultados a longo prazo, como o desenvolvimento de PASC.
<b>Bishop <i>et al.</i>, 2023</b>	170	Este estudo randomizado controlado duplo-cego investigou o aumento sérico de 25-hidroxivitamina D (25D) com calcifediol de liberação prolongada (CLP) no tempo até a resolução dos sintomas em pacientes com COVID-19 leve a moderado. Pacientes ambulatoriais com COVID-19 receberam CLP oral (300 mcg nos dias 1–3 e 60 mcg nos dias 4–27) ou placebo. Os sintomas foram auto relatados diariamente.	Os sintomas foram resolvidos em ambos os grupos de tratamento de forma semelhante ao final do estudo. O CLP elevou com segurança a 25D sérica para $\geq 50$ ng/mL em pacientes ambulatoriais com COVID-19, possivelmente acelerando a resolução dos sintomas respiratórios e mitigando o risco de pneumonia.

<b>Bychimin et al., 2022</b>	110	Foi realizado um estudo piloto de centro único, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (N = 110). Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber uma dose oral semanal de 60.000 UI de vitamina D3 seguida por doses diárias de manutenção de 5.000 UI (n = 55) ou placebo (n = 55).	A suplementação de vitamina D3, em comparação com o placebo, aumentou significativamente a contagem de linfócitos, mas não se traduziu em redução da mortalidade na Unidade Terapia Intensiva.
<b>Carpagnano et al., 2021</b>	42	Nível sérico basal de 42 pacientes hospitalizados com COVID-19 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).	Deficiência grave de vitamina D ( $< 10$ ng/mL) 50% probabilidade de morte vs. 5% nos demais (P = 0,019).
<b>Castillo et al., 2020.</b>	50	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).	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%]).
<b>Charoenngam et al., 2021</b>	287	Estudo retrospectivo de revisão de prontuários em pacientes com COVID-19 com idade $\geq 18$ anos hospitalizados no Boston University Medical Center entre 1º de março e 4 de agosto de 2020. Todos os pacientes estudados testaram positivo para COVID-19 e tiveram níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) medidos dentro de 1 ano antes da data dos testes positivos. As informações médicas foram recuperadas do prontuário eletrônico e analisadas para determinar a associação entre o status de vitamina D e a morbidade e mortalidade hospitalar.	Nós revelamos uma associação independente entre a suficiência de vitamina D definida por soro 25(OH)D $\geq 30$ ng/mL e diminuição do risco de mortalidade por COVID-19 em pacientes idosos e pacientes sem obesidade.
<b>De Smet et al., 2021.</b>	186	186 pacientes hospitalizados por pneumonia por COVID-19. Nível sérico basal de 25(OH)D (deficiência $< 20$ ng/mL).	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).
<b>Golabi et al., 2021</b>		Avaliação do papel do estado nutricional de vitamina D e zinco na perspectiva da COVID-19 e a progressão dos sintomas durante o curso clínico da doença. As	A gravidade da deficiência de vitamina D está associada à progressão dos sintomas gerais e pulmonares, indicando a importância da avaliação do estado da vitamina D no início da doença como

	53	concentrações séricas de vitamina D e zinco foram medidas no segundo ao sétimo dia da doença entre pacientes ambulatoriais infectados com COVID-19 e participantes potencialmente não infectados de um ambiente acadêmico de saúde no sudoeste do Irã.	uma opção relativamente fácil de prever a gravidade da doença e a progressão de sintomas da COVID-19.
<b>Hernández et al., 2021</b>	216	Dos 216 pacientes, 19 estavam tomando suplementos de vitamina D e foram analisados separadamente. Em pacientes com COVID-19, os níveis médios $\pm$ desvio padrão de 25(OH)D foram $13,8 \pm 7,2$ ng/mL, em comparação com $20,9 \pm 7,4$ ng/mL nos controles ( $P < 0,0001$ ).	Os níveis de 25(OH)D foram mais baixos em pacientes hospitalizados com COVID-19 do que em controles populacionais e esses pacientes apresentaram maior prevalência de deficiência. Nenhuma relação causal foi encontrada entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da COVID-19 como um desfecho combinado ou como seus componentes separados.
<b>Hurst et al., 2021</b>	527	Estudo transversal. O plasma foi obtido de 295 pessoas hospitalizadas com COVID-19, 93 com influenza A, e 139 sobreviventes de doenças críticas não selecionadas. A 25(OH)D total foi medida por cromatografia líquida-espectrometria de massa.	A deficiência/insuficiência de vitamina D estava presente na maioria dos pacientes hospitalizados com COVID-19 ou influenza A e se correlacionou com a gravidade e persistiu em sobreviventes de doenças críticas em concentrações esperadas para interromper o metabolismo ósseo.
<b>Jain et al., 2020</b>	154	Nível sérico basal de 25(OH)D (deficiência $< 20$ ng/mL) de 154 pacientes adultos (30- 60 anos) hospitalizados com COVID-19.	Associação significativa entre a deficiência de 25(OH)D ( $< 20$ ng/mL) e maior gravidade da doença ( $P < 0,001$ ) e maiores concentrações de interleucina 6.
<b>Jevalikar et al., 2020.</b>	410	Nível sérico basal de 25(OH)D (deficiência $< 20$ ng/mL) de 410 pacientes hospitalizados com COVID-19.	Não houve associação entre os desfechos avaliados (gravidade da doença, necessidade de oxigênio, admissão em UTI, desenvolvimento de lesão renal aguda, marcadores inflamatórios e mortalidade) e o nível basal de 25(OH)D.
<b>Karahan; Katkat, 2021.</b>	149	Nível sérico basal de 25(OH)D (normal $> 30$ ng/mL, insuficiência 21 a 29 ng/mL e deficiência $\leq 20$ ng/mL) de 149 adultos hospitalizados com COVID-19 de moderado a grave-crítico.	Nível sérico de 25(OH)D foi independentemente associado à mortalidade por COVID-19.
<b>Ling et al., 2020.</b>	986	Nível sérico basal de 25(OH)D e terapia com altas doses de colecalciferol 986 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19.	Pacientes que receberam terapia com altas doses de colecalciferol apresentaram menor risco de morte.

<b>Maghbooli et al., 2021</b>	106	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Um total de 106 pacientes hospitalizados que apresentavam uma concentração circulante de 25(OH)D <30 ng/mL foram incluídos neste estudo. Dentro de 30 e 60 dias, 76,4% (26 de 34) e 100% (24 de 24) dos pacientes que receberam 25(OH)D tiveram uma concentração suficiente de 25(OH)D circulante, enquanto ≤12,5% dos os pacientes do grupo placebo apresentaram concentração suficiente de 25(OH)D3 circulante durante os 2 meses de acompanhamento.	Nossa análise indicou que a 25(OH)D oral foi capaz de corrigir a deficiência/insuficiência de vitamina D em pacientes com COVID-19, o que resultou em melhora da função imunológica ao aumentar a porcentagem de linfócitos no sangue.
<b>Murai et al., 2021.</b>	240	240 pacientes adultos e idosos hospitalizados com COVID-19 moderado a grave receberam suplementação dose única de vitamina D3 (200.000 UI) ou placebo.	A suplementação com vitamina D não reduziu o tempo de internação, a mortalidade, a admissão em unidade de terapia intensiva nem o uso/tempo de ventilação mecânica.
<b>Rodriguez et al., 2021</b>	154	Estudo observacional e retrospectivo no qual foram incluídos 154 pacientes diagnosticados com COVID-19, dos quais 111 sobreviveram e 43 morreram. Em todos foi determinada a concentração de vitamina D.	A idade e a concentração de vitamina D mostraram-se como possíveis preditores de mortalidade em pacientes com COVID-19, podendo ser considerados como 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.
<b>Sabico et al., 2021.</b>	69	69 pacientes (20-75 anos) hospitalizados com COVID-19 leve ou moderado receberam suplementação por 14 dias com vitamina D3 (5000 UI) ou suplementação padrão de vitamina D3 (1000 UI – grupo controle).	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.
<b>Ünsal et al., 2021</b>	56	Dados sobre características clínicas, parâmetros inflamatórios e status de vitamina D foram registrados para cada paciente. Todos os participantes tinham dados sobre o status de 25-hidroxivitamina D nos últimos 6 meses antes da infecção por COVID-19.	Casos com níveis mais baixos de vitamina D apresentaram marcadores inflamatórios aumentados e resultados clínicos piores do que pacientes com níveis mais elevados de vitamina D. Este estudo sugere que o status de vitamina D pode ser usado como fator prognóstico em pacientes com COVID-19, e a suplementação de vitamina D pode ser recomendada para melhorar os resultados clínicos na infecção por COVID-19.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Estudos clínicos e observacionais têm sido feitos para explicar os mecanismos de proteção da vitamina D em infecções virais. Todos os estudos incluídos nesta revisão, conforme ilustrado na Tabela 2, encontraram valores reduzidos de vitamina D em pacientes com COVID-19 grave, evidenciando associação entre a hipovitaminose D e a progressão de sintomas gerais e pulmonares. A deficiência de vitamina D tem sido associada à redução da função imunológica que pode levar à infecção viral, vários estudos mostraram que a deficiência de vitamina D está associada a um prognóstico ruim na COVID-19. O estudo realizado por Atanasovska *et al.* (2021) mostrou taxa de mortalidade de pacientes internados com COVID-19 maior no grupo de pacientes com dosagem de vitamina D abaixo de 30 ng/mL quando comparada à taxa de mortalidade do grupo suficiente de vitamina D definida por  $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$  ng/mL. O estudo observacional e retrospectivo realizado por Rodriguez *et al.* (2022) observou que a idade e as concentrações mais baixas de vitamina D foram associadas a um maior risco de mortalidade por COVID-19.

A principal causa de deficiência de vitamina D é a exposição insuficiente à luz solar, com também alguma dependência do índice metabólico basal, histórico de tabagismo, pele escura, doenças comórbidas, como doenças renais e hepáticas e envelhecimento (ALSAFAR *et al.*, 2021). Tais fatores, também são critérios de risco conhecidos para COVID-19 (BYCHININ *et al.*, 2022).

Diferentes estudos observacionais mostraram uma diminuição da gravidade da COVID-19 em pacientes sem deficiência de vitamina D, no entanto, também existem evidências contraditórias. Um estudo retrospectivo em pacientes com COVID-19 mostrou associação independente entre níveis de  $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$  ng/mL e diminuição do risco de mortalidade por COVID-19 (DE SMET *et al.*, 2021). Um estudo transversal realizado por Hurst *et al.* (2021) demonstrou que a deficiência de vitamina D é comum em pacientes hospitalizados com COVID-19 ou outras infecções virais como influenza A e concluiu que baixas concentrações de  $25(\text{OH})\text{D}$  livre podem reduzir a resposta antimicrobiana e anti-inflamatória. Comparativamente a esses achados, o trabalho conduzido por Hernández *et al.* (2021) não encontrou relação entre os níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os parâmetros de gravidade da COVID-19, tais como internação na UTI, necessidade de ventilação mecânica ou mortalidade.

Golabi *et al.* (2021) em um estudo transversal concluíram que, embora as concentrações séricas de  $25(\text{OH})\text{D}$  em pacientes infectados tenham sido estatisticamente semelhantes, o papel da vitamina D na gravidade da COVID-19 foi marginalmente

significativo. Embora alguns estudos tenham revelado uma associação independente entre a suficiência de vitamina D definida por soro  $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$  ng/mL e diminuição do risco de mortalidade por COVID-19 alguns dos estudos incluídos nesta revisão não encontraram relação causal entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da COVID-19 como um desfecho.

O papel potencial da vitamina D na modulação da resposta imune e o mecanismo acionado pelo SARS-CoV-2 também foram discutidos em poucos estudos. Os mecanismos de proteção, conferidos a vitamina D, vão desde a manutenção da integridade da barreira física até ao aumento da resposta imune inata durante a fase virêmica inicial e modulação da imunidade adaptativa, podendo, assim, afetar a resposta a infecções respiratórias, incluindo a COVID-19 (BISHOP *et al.*, 2023).

### **3.1 Efeitos Imunomoduladores, Antioxidantes, Anti-Inflamatórios e Antivirais da Vitamina D: Potencialmente Úteis na Infecção por COVID-19**

A vitamina D atua por meio de múltiplos mecanismos, como um supressor da imunidade adaptativa, na regulação da imunidade das células T, diminuição de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral-alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ), interleucinas (ILs) (IL-8,  $\text{TNF-}\alpha$ , etc), e aumento de ILs anti-inflamatórias (citocinas) (IL-4, IL-10, IL-5). Os receptores de vitamina D (VDR) são amplamente expressos nas células imunes, dentre monócitos, macrófagos, células dendríticas, células NK e linfócitos T e B, estando em maior concentração nas células imaturas do timo e nos linfócitos CD8 maduros (CARPAGNANO *et al.*, 2021).

A resposta imune mediada pelas células T helper (Th1) é suprimida pela vitamina D ao inibir a produção das citocinas inflamatórias IL-2 e interferon-gama. Ainda, a VD induz células T reguladoras que previnem a resposta inflamatória e suprimem as células Th17 que secretam IL-17, envolvidas em doenças autoimunes (BAXTER *et al.*, 2022). O estímulo a apoptose e proliferação de células B, inibição de células plasmáticas, e a secreção de imunoglobulinas também contribuem para seu papel imunomodulador (CASTILLO *et al.*, 2020).

Estudos que analisaram a expressão gênica, revelaram que a vitamina D se liga ao seu receptor e pode afetar duas vias distintas: inibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias que interferem na via de sinalização NF  $\kappa$ B (fator nuclear kappa b) induzida por TNF e inicia a expressão de genes estimuladores de interferon deputados à resposta

antiviral ativando a via de sinalização Jak-STAT induzida por interferon-alfa (DE SMET *et al.*, 2021).

A vitamina D também modula a resposta imune inata através da produção de vários peptídeos antimicrobianos, como defensinas e catelicidinas, que possuem propriedades antibacterianas, antivirais e antifúngicas, bem como uma modulação da imunidade celular (GOLABI *et al.*, 2021). O LL37, um peptídeo de catelicidina humana, possui propriedade antimicrobiana contra dsRNA viral por modelar a expressão de receptores do tipo toll (TLRs) que, por sua vez, regulam a expressão de VDR, aumentando a produção de catelicidina, com isso a defesa antimicrobiana efetiva é uma ação complexa e interdependente, tendo no centro de tudo a vitamina D (HURST *et al.*, 2021).

Na COVID-19, o vírus adentra o epitélio respiratório através de receptores específicos, causando danos celulares, teciduais e gerando respostas inflamatórias (CHAROENNGAM *et al.*, 2021). Inicialmente, o SARS-CoV-2 se liga ao receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina II) que está presente na maioria das células pulmonares, incluindo células epiteliais, células alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos, e logo após, invade a célula humana por endocitose. O vírus se liga ao receptor da célula hospedeira pela glicoproteína spike que, uma vez dentro da célula, se divide em S1 e S2 (CHAROENNGAM *et al.*, 2021). A proteína S1 regula o alcance do vírus-hospedeiro, enquanto o S2 ajuda na fusão da membrana celular do vírus com a ajuda de dois domínios: HR1 e HR2. Pacientes com COVID-19 grave têm níveis elevados de componentes da inflamação como interleucinas IL-2, IL-7, IL-10 e TNF (fator de necrose tumoral) (MAGHBOOLI *et al.*, 2021).

A vitamina D é um regulador chave do sistema renina-angiotensina que é explorado pelo SARS-CoV-2 para entrar nas células hospedeiras. A lesão pulmonar ocorre devido às respostas exageradas mediadas pela angiotensina II, vasoconstrição sistêmica e aumento da pressão arterial. A COVID-19 ocasiona o aumento na expressão da ACE2, o que resulta no acúmulo excessivo de angiotensina II, podendo levar à síndrome respiratória aguda grave, miocardite ou lesão cardíaca, dificultando o atendimento de pacientes com COVID-19. Após ser ativada nos pulmões, a vitamina D suprime a fibrose pulmonar ao regular os níveis de citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-1 beta que age como protetora contra a pneumonia intersticial (ÜNSAL *et al.*, 2021).

### 3.2 Suplementação de Vitamina D

No início da pandemia por SARS-COV-2 foi proposto o uso de vitamina D como terapia adjuvante para COVID-19, em razão de seus conhecidos efeitos positivos na imunidade inata e adaptativa, produção estimulada de citocinas anti-inflamatórias, propriedades antivirais e regulação negativa de moléculas pró-inflamatórias, assim como seu papel protetor em danos pulmonares graves (BYCHININ *et al.*, 2022).

Embora muitos estudos tenham mostrado a suplementação de vitamina D como fator para reduzir a gravidade da doença e obter uma recuperação mais rápida, sugerindo o uso da dosagem de 25(OH)D como fator prognóstico em pacientes com COVID-19, um grande estudo não mostrou nenhum benefício adicional com a suplementação de vitamina D (MURAI *et al.*, 2021). Em um estudo de grande escala na Índia, 410 pacientes com COVID-19 foram analisados e observou-se que a gravidade da infecção por COVID-19 e a necessidade de oxigênio não foi afetada pelo nível sérico basal de vitamina D (25-hidroxitamina D), mas pela suplementação com altas doses de vitamina D (JEVALIKAR *et al.* 2020).

Comparativamente a estes achados, o estudo piloto de centro único, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, realizado por Bychinin *et al.* (2022), não encontrou redução da mortalidade. Os pacientes incluídos neste estudo foram aleatoriamente designados para receber uma dose oral semanal de 60.000 UI de vitamina D3 seguida por doses diárias de manutenção de 5.000 UI ou placebo. A suplementação de vitamina D3, em comparação com o placebo, aumentou significativamente a contagem de linfócitos, demonstrando que a linfopenia está bastante associada ao grau de deficiência de vitamina, mas não se traduziu em redução da mortalidade na Unidade Terapia Intensiva (BYCHININ *et al.*, 2022).

Durante a pandemia, a alta incidência de linfopenia em pacientes com COVID-19 foi bastante relatada. Alguns estudos que analisaram a porcentagem de linfócitos e os níveis de vitamina D no soro dos pacientes, mostraram que pacientes com dosagem de vitamina D inferior a 20 ng/mL tiveram menor contagem de linfócitos comparado a outros pacientes, o que pode estar relacionado com o efeito imunomodulador da vitamina D. Em pacientes com COVID-19, a linfopenia pode ser observada por vários motivos, dentre eles o aumento da expressão do ACE2 por linfócitos tornando-os alvo do vírus SARS-CoV-2. Também, citocinas pró-inflamatórias, TNF- $\alpha$  e IL-6, e níveis elevados de ácido láctico interferem na proliferação de linfócitos (ÜNSAL *et al.*, 2021).

Ünsal *et al.* (2021) realizaram um estudo retrospectivo, onde avaliaram o status de vitamina D nos últimos 6 meses antes da infecção por COVID-19 nos pacientes, a fim de minimizar a influência da exposição à luz solar ou outros fatores que possam afetar os níveis da vitamina e concluíram que, pacientes com prévia suplementação de vitamina D apresentaram menor incidência de pneumonia. Entretanto, os pacientes com baixo nível de vitamina D necessitaram de maior suporte ventilatório.

Baxter *et al.* (2022) demonstraram em estudo longitudinal de sobreviventes de COVID-19 uma associação importante entre sexo, índice de massa corpórea e gravidade da doença para deficiência de 25-hidroxivitamina D durante os estágios agudos da infecção, mas não está claro se os esforços de suplementação influenciariam os resultados a longo prazo, como o desenvolvimento de sequelas pós-agudas de COVID-19.

O estudo clínico piloto multicêntrico, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego com 106 pacientes, conduzido por Maghbooli *et al.* (2021) associou o tratamento com 25-hidroxivitamina D (calcidiol) a uma redução no marcador da relação entre neutrófilos e linfócitos no sangue da gravidade da doença em pacientes hospitalizados com COVID-19. A análise indicou que a 25(OH)D oral foi capaz de corrigir a deficiência/insuficiência de vitamina D em pacientes com COVID-19, o que resultou em melhora da função imunológica ao aumentar a porcentagem de linfócitos no sangue.

O papel da vitamina D também foi explorado para influenza A H5N1 e houve um melhor prognóstico e resultado em muitas infecções do trato respiratório, como pneumonia e hiperprodução de citocinas. Em estudos, o pré-tratamento com vitamina D reduziu a permeabilidade pulmonar e, conseqüentemente, o comprometimento pela modulação do sistema hemodinâmico associado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e a expressão da enzima conversora de angiotensina II (ACE2) nos pulmões (BYCHININ *et al.*, 2022)

A vitamina D auxilia na preservação da integridade da junção intercelular epitelial, melhorando, conseqüentemente, a defesa da mucosa do hospedeiro contra a invasão de patógenos. Regulando negativamente a sinalização pró-inflamatória precoce, a 1,25(OH)2D3 suprime o meio de citocinas alterado por patógenos virais ou bacterianos, o que é observado em pacientes com COVID-19, reduzindo o risco de extensos danos nos tecidos devido à inflamação causada pelo vírus SARS-CoV-2 (BAXTER *et al.*, 2022).

O estudo randomizado controlado duplo-cego realizado por Bishop *et al.* (2022) investigou o aumento sérico de 25-hidroxivitamina D (25D) com calcifediol de liberação

prolongada (CLP) no tempo até a resolução dos sintomas em pacientes com COVID-19 leve a moderado. Pacientes ambulatoriais com COVID-19 receberam CLP oral (300 mcg nos dias 1–3 e 60 mcg nos dias 4–27) ou placebo. Os sintomas foram auto relatados diariamente. Os sintomas foram resolvidos em ambos os grupos de tratamento de forma semelhante ao final do estudo. Preocupações de segurança, incluindo hipercalcemia, estavam ausentes com o tratamento. O CLP elevou com segurança a 25D sérica para  $\geq 50$  ng/mL em pacientes ambulatoriais com COVID-19, possivelmente acelerando a resolução dos sintomas respiratórios e mitigando o risco de pneumonia.

Diante destes achados, o status de vitamina D pode ser útil como fator prognóstico em pacientes com COVID-19 e a suplementação de vitamina D pode ser recomendada para melhorar os resultados clínicos na infecção por SARS-CoV-2. No entanto, ainda não sabemos a via (oral, IV, IM, SC), dosagem, frequência e segurança da vitamina D em pacientes infectados com COVID-19, especialmente quando vários fatores podem confundir a relação entre vitamina D e desfecho da doença. Especialistas também publicaram orientações sobre suplementação de vitamina D para a prevenção da COVID-19. No entanto, as orientações não foram baseadas em uma revisão sistemática, nem em uma síntese rigorosa das evidências. A diretriz do NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomendou a suplementação de vitamina D em uma dose diária de 400 UI durante a pandemia por SARS-CoV-2. Além disso, uma declaração conjunta, emitida pela Endocrine Society, American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), European Calcified Tissue Society (ECTS) e National Osteoporosis Foundation (NOF), recomendou uma dose diária de 400–1000 UI de vitamina D na pandemia de COVID-19, especialmente durante o isolamento domiciliar para proteção óssea (BASSATNE *et al.*, 2021).

A dose de 50 ng/mL protege contra infecções respiratórias virais, especialmente em idosos, pardos e obesos, conforme relatado por Alsafar *et al.* (2021). Alguns estudos recomendam que pacientes potencialmente com risco de contraírem influenza e/ou COVID-19 seriam beneficiados se levassem rapidamente a concentração de 25-hidroxivitamina D ingerindo 10.000 UI/dia de colecalciferol (vitamina D3) durante várias semanas, seguido, posteriormente, de 5.000 UI/dia. Com essa abordagem, as concentrações de 25-hidroxivitamina D aumentariam para mais de 40 - 60 ng/mL e, conseqüentemente diminuiria o risco de contrair COVID-19 e a gravidade da doença (CHAROENNGAM *et al.*, 2021).

Problemas de segurança com suplementos de vitamina D quase nunca foram relatados e ocorrem em doses mais altas, tomadas por um período prolongado. Vários estudos relataram a excelente tolerabilidade de doses de até 100 mg/dia, com uma revisão afirmando a segurança de até 250 mg por dia (ATANASOVSKA *et al.*, 2021).

Alguns dos sintomas mais frequentemente observados de hipervitaminose D são vômitos recorrentes, dor abdominal, polidipsia, poliúria, confusão e apatia. De acordo com a Endocrine Society e o Institute of Medicine (IOM), a toxicidade aguda por vitamina D é uma condição bastante rara. Valores superiores a 150 ng/mL de 25(OH)D já dão sinais de alerta para possíveis efeitos à saúde podendo causar hipercalcemia. O consumo a longo prazo de vitamina D de mais de 40.000 UI diária pode ocasionar hipercalcemia em pessoas saudáveis. A suplementação de longo prazo com doses de vitamina D3 variando de 5.000 a 50.000 UI/dia é considerada segura. Tendo como exemplo um estudo relacionado com os efeitos de toxicidade onde Holick *et al.* (2012) relataram que adultos saudáveis ingerindo 50.000 UI (o equivalente a aproximadamente 3.300 UI diárias) de vitamina D uma vez a cada 2 semanas durante 6 anos mantiveram seus níveis de vitamina D entre 40 e 60 ng/mL sem sinais de toxicidade. Por fim, esse estudo demonstrou que a vitamina D é, possivelmente, uma das vitaminas lipossolúveis menos tóxicas para os seres humanos (HOLICK *et al.* 2012).

O conhecimento acerca do papel da hipovitaminose D e sua suplementação em infecções e inflamações é limitado. Ainda não está claro o grau de deficiência de vitamina D que pode ter efeito prejudicial na regulação imunológica e inflamatória. Na osteomalácia e no raquitismo por deficiência de vitamina D, por exemplo, as concentrações séricas de 25(OH)D quase sempre estão inferiores a 12 ng/mL e frequentemente indetectáveis. É de extrema importância o reconhecimento da 25(OH)D sérica como marcador dos estoques de vitamina D, porém, não como uma medida funcional da ação da 1,25(OH)2D3 (HURST *et al.*, 2021).

A deficiência de vitamina D é mais comum durante o inverno. Em relação à localização geográfica, estudos ecológicos demonstram que latitudes mais altas e invernos extremamente frios estão ligados a um aumento na taxa de mortalidade em pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2. Em contrapartida, países do extremo norte que possuem um programa de fortificação de vitamina D patrocinado pelo governo parecem estar se saindo com êxito na questão do processo de doença e mortes por COVID-19 (RODRIGUEZ *et al.*, 2021).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nosso estudo apresenta algumas limitações, a maioria das evidências disponíveis até o momento são provenientes de estudos observacionais, que apresentam dificuldades em relação ao controle de variáveis e estabelecimento de relações causais definitivas. A falta de uniformidade na população de estudo, metodologias de dosagens de vitamina D utilizadas também torna difícil comparar e generalizar os resultados encontrados em diferentes pesquisas. Estudos futuros devem buscar padronizar essas características para obter conclusões mais consistentes.

Além disso, diversos fatores podem influenciar os níveis de vitamina D e a gravidade da COVID-19, como idade, comorbidades e condições socioeconômicas. É importante que estudos futuros levem em consideração essas variáveis e realizem análises estatísticas adequadas para controlá-las.

Embora as evidências disponíveis até o momento conduzam a uma tendência de associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e a COVID-19 e indiquem possível efeito protetor da vitamina D nas internações em UTI relacionadas a doença causada por Sars CoV-2, ainda são necessários estudos clínicos controlados bem desenhados com características uniformes da população de estudo, metodologia e dosagem uniforme de medicamentos para determinar a eficácia do tratamento com vitamina D em pacientes com COVID-19 e outras infecções do trato respiratório superior. Novos estudos devem ser cuidadosamente planejados, com grupos de tratamento e controle bem definidos, além de acompanhamento rigoroso dos participantes. Além disso, é necessário avaliar a segurança das dosagens de vitamina D utilizadas para evitar possíveis efeitos adversos.

Pesquisas futuras devem se concentrar na identificação de grupos de risco que possam se beneficiar particularmente da suplementação de vitamina D, como idosos, pessoas com deficiência de vitamina D pré-existente e profissionais de saúde expostos ao vírus. Além de investigar a eficácia da vitamina D como tratamento adicional ou profilático, estudos futuros devem aprofundar a compreensão dos mecanismos de ação imunomoduladora da vitamina D em infecções virais, a fim de fundamentar as recomendações clínicas. A realização de estudos multicêntricos e a colaboração entre diferentes instituições e países podem fornecer amostras maiores e mais representativas, aumentando a validade externa dos resultados obtidos.

## REFERÊNCIAS

ALSAFAR, H. *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.

ANGELO, R.M.S. **Vitamina D, comparativo de absorção à exposição solar versus suplementação: uma revisão.** 2016. 59 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2016.

ATANASOVSKA, E. *et al.* Vitamin D levels and oxidative stress markers in patients hospitalized with COVID-19. **Redox Report**, v. 26, n. 1, p. 184-189, 2021.

BANERJEE, A. *et al.* Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 19, n. 10, p. 1245-1258, 2021.

BASSATNE, A. *et al.* The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. **Metabolism**, v. 119, p. 154753, 2021.

BAXTER, B.A. *et al.* Correlation between 25-hydroxyvitamin D/D3 Deficiency and COVID-19 Disease Severity in Adults from Northern Colorado. **Nutrients**, v. 14, n. 24, p. 5204, 2022.

BILEZIKIAN, J.P. *et al.* Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all?. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 22, n. 4, p. 1201-1218, 2021.

BISHOP, C.W. *et al.* REsCue trial: Randomized controlled clinical trial with extended-release calcifediol in symptomatic COVID-19 outpatients. **Nutrition**, v. 107, p. 111899, 2023.

BOUILLON, R.; VERLINDEN, L.; VERSTUYF, A. **Is vitamin D2 really bioequivalent to vitamin D3?** 2016.

BYCHININ, M.V. *et al.* Effect of vitamin D3 supplementation on cellular immunity and inflammatory markers in COVID-19 patients admitted to the ICU. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 18604, 2022.

CARPAGNANO, G. E. *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, 2020.

CASTILLO, M. E. *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. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 203, p. 105751, 2021.

CHAROENNGAM, N. *et al.* Association of Vitamin D Status With Hospital Morbidity and Mortality in Adult Hospitalized Patients With COVID-19. **Endocrine Practice**, v. 27, n. 4, p. 271-278, 2021.

DE SMET, D. *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.

GOLABI, S. *et al.* The association between vitamin D and zinc status and the progression of clinical symptoms among outpatients infected with SARS-CoV-2 and potentially non-infected participants: A cross-sectional study. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3368, 2021.

HERNÁNDEZ, J.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.

HOLICK, M.F. **Vitamina D**. 1 ed. São Paulo: Editora Fundamento Educacional Ltda. 2012. 352 p.

HURST, E.A. *et al.* Vitamin D insufficiency in COVID-19 and influenza A, and critical illness survivors: a cross-sectional study. **BMJ open**, v. 11, n. 10, p. e055435, 2021.

IVANSKI, F. *et al.* A COVID-19 e as citocinas: uma revisão de literatura. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, v. 27, n. 6, p. 2773-2787, 2023.

JAIN, A. *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, G. *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.

KARAHAN, S.; 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.

KUMAR, R. *et al.* Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. **Virus research**, v. 292, p. 198235, 2021.

LING, S. 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.

MAGHBOOLI, Z. *et al.* Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. **PloS one**, v. 15, n. 9, p. e0239799, 2020.

MURAI, I. 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.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 2, 2022.

PETRELLI, F. *et al.* Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 211, p. 105883, 2021.

QUEMEL, G.K.C. *et al.* O papel da vitamina D na imunidade e na infecção pelo coronavírus. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 7, pág. e20510716296-e20510716296, 2021.

SABICO, S. *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.

SINGH, S. *et al.* Evidences suggesting a possible role of Vitamin D in COVID 19: The missing link. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 53, n. 5, p. 394, 2021.

ÜNSAL, Y.A. *et al.* Retrospective analysis of vitamin D status on inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection. **Journal of Endocrinological Investigation**, p. 1-7, 2021.