



Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia – FCE/ UnB

Curso de Farmácia



UnB

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

IVONE SANTOS DA SILVA

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D ANTES,
DURANTE E APÓS O DIAGNÓSTICO DE COVID-19**

BRASÍLIA, 2022



Universidade de Brasília

**Faculdade de Ceilândia – FCE/ UnB
Curso de Farmácia**

IVONE SANTOS DA SILVA

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D ANTES,
DURANTE E APÓS O DIAGNÓSTICO DE COVID-19**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Carine Royer

Co-orientador: Eduardo Antonio Ferreira

BRASÍLIA, 2022



Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia – FCE/UnB

Curso de Farmácia

IVONE SANTOS DA SILVA

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D ANTES,
DURANTE E APÓS O DIAGNÓSTICO DE COVID-19**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a Dra. Carine Royer

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Co-orientador: Prof Dr Eduardo Antonio Ferreira

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Prof^a Dayani Galato

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Prof Edgar Guimarães Bione

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

BRASÍLIA, 2022

Agradecimentos

A realização pessoal não conta apenas com o esforço próprio, mas também com importantes apoios e incentivos, os quais agradeço de coração.

Primeiramente a Deus e Nossa Senhora que me trouxeram até aqui, me guiando e protegendo na caminhada.

A todos os professores que participaram dessa caminhada.

À minha orientadora, professora Carine Royer, sempre tão gentil, compreensiva, paciente e dedicada, pela sua disponibilidade, pela orientação e pelo apoio oferecido.

Ao meu co-orientador, professor Eduardo Antonio Ferreira pela sua parceria e preocupação, sempre pronto em me responder.

Aos professores Dayani Galato e Edgar Guimarães Bione que toparam participar da minha banca examinadora.

A todos os amigos do curso que me deram força com suas palavras de incentivo e ajuda nas horas difíceis e com certeza levarei para a vida inteira.

Ao meu irmão Adão, às minhas irmãs, Iara, Ione e Eva Núbia, minha sobrinha Yasmin e meu pequeno sobrinho Benjamin, pelo apoio em todos os momentos.

Por último, mas não em último, ao meu pai Antonio e em especial à minha querida mãe, Nasaré que me tem sempre no pensamento e nas orações e me apoiou todos esses anos.

A todos dedico este trabalho!

RESUMO

A vitamina D tem atividade imunomoduladora conhecida e existem várias indicações que apoiam seu uso potencial contra a infecção por SARS-CoV-2 no cenário da atual pandemia. O objetivo desta revisão integrativa da literatura é pesquisar se a suplementação com vitamina D administrada a pacientes de diferentes faixas etárias, antes durante e após o diagnóstico de COVID-19, pode ter um efeito positivo na função imunológica e se reduzirá as taxas de hospitalização. Portanto, as bases de dados PubMed, LILACS e SciELO foram pesquisadas para artigos originais referentes aos parâmetros acima mencionados. 225 estudos foram identificados e dezesseis foram incluídos na revisão. Os suplementos de vitamina D, especialmente o calcifediol, demonstrou redução significativa nas necessidades de oxigênio, na gravidade e mortalidade por COVID-19, particularmente em pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada em dois dos estudos. O calcifediol administrado a pacientes com COVID-19 antes e após o diagnóstico representou o agente mais promissor e deve ser o foco dos próximos esforços de pesquisa.

No geral a suplementação com vitamina D melhorou a taxa de sobrevivência, diminuiu os dias de internação e a reduziu a gravidade da doença. A suplementação de vitamina D3 pode representar um tratamento eficaz, acessível e bem tolerado para o COVID-19. Os estudos recomendaram o início da suplementação o quanto antes em pacientes ambulatoriais, inclusive antes do tratamento específico para COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Vitamina D, Suplementação, Deficiência, hospitalização.

ABSTRACT

Vitamin D has known immunomodulatory activity and there are several indications that support its potential use against SARS-CoV-2 infection in the setting of the current pandemic. The aim of this integrative literature review is to investigate whether vitamin D supplementation administered to patients of different age groups, before during and after the diagnosis of COVID-19, can have a positive effect on immune function and whether it will reduce hospitalization rates. Therefore, PubMed, LILACS and SciELO databases were searched for original articles referring to the aforementioned parameters. 225 studies were identified and sixteen were included in the review. Vitamin D supplements, especially calcifediol, demonstrated a significant reduction in oxygen requirements, severity and mortality from COVID-19, particularly in patients with advanced chronic kidney disease (CKD) in two of the studies. Calcifediol administered to patients with COVID-19 before and after diagnosis represented the most promising agent and should be the focus of future research efforts.

Overall, vitamin D supplementation improved survival rates, decreased hospital stays, and reduced disease severity. Vitamin D3 supplementation may represent an effective, affordable, and well-tolerated treatment for COVID-19. Studies recommended starting supplementation as soon as possible in outpatients, including before specific treatment for COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Vitamin D, Supplementation, Deficiency, hospitalization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração da estrutura do COVID-19.	11
Figura 2: Metabolismo da vitamina D.....	15
Figura 3: Fisiopatologia básica do COVID-19 e o desenvolvimento da SDRA.....	17
Figura 4: Fluxograma de fase de seleção de artigos de acordo com a estratégia PICO.....	21
Figura 5: Gráfico da suplementação.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

Ang II: Angiotensina II

COVID-19: Doença do Coronavírus 2019

CoVs: Coronavírus

CYP: Citocromo P

CYP27B1: Citocromo P450, 1 α -hidroxilase

DRC: Doença Renal Crônica

EC: Ensaio Clínico

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

ERVD: Elemento de Resposta à Vitamina D

G-CSF: Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias

HLA: Antígeno Leucocitário Humano

IFN: Interferon

IL: Interleucina

IM: Intramuscular

ITR: Infecção do Trato Respiratório

Kb: Kilobyte

MDSCs: Células Supressoras Derivadas de Linhagem Mielóide

MERS: Síndrome Respiratória do Oriente Médio

MIPs: Medicamentos Isentos de Prescrição

ml: Mililitro

ng: Nanograma

NK: Células Natural Killer

PTH: Hormônio da Paratireóide

RNA: Ácido Ribonucleico

RVD: Receptor de Vitamina D

SARS: Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2

SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SLC: Síndrome de Liberação de Citocinas

SUS: Sistema Único de Saúde

Th: Linfócito T auxiliar

TNF: Fator de Necrose Tumoral

TNF α : Fator de Necrose Tumoral Alfa

Treg: Células T Reguladoras

ug: Micrograma

UI: Unidade-Internacional

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

UVB: Raios Ultravioletas B

VSR: Vírus sincicial Respiratório

VitD: Vitamina D

VM: Ventilação Mecânica

VNI: Ventilação não invasiva

1,25(OH) 2 D 3 : 1 α ,25-Dihidroxitamina D3

7-DHC: 7-deidrocolesterol

25(OH)D: 25-Hidroxitamina D

LISTA DE TABELAS

Tabela1: Detalhamento dos estudos com suplementação após o diagnóstico de COVID.....	24
Tabela 2: Detalhamento dos estudos com suplementação pré e pós diagnóstico de COVID.....	26

SUMÁRIO

1. Introdução	9
2. Revisão Bibliográfica	10
2.1 COVID-19	10
2.2 Vitamina D	12
2.3 Vitamina D e COVID-19	15
3. Justificativa	17
4. Objetivos	18
4.1 Objetivos Gerais	18
4.2 Objetivos Específicos	18
5. Métodos	18
5.1 Critérios de Inclusão	19
5.2 Critérios de Exclusão	20
6. Resultados	20
6.1 Estudo com suplementação de vitamina D após o diagnóstico de COVID	22
6.2 Estudo com suplementação de vitamina D após o diagnóstico de COVID	25
7. Discussão	27
8. O papel do profissional farmacêutico	34
9. Conclusão	34
Referências Bibliográfica	36

1. Introdução

A doença do coronavírus (COVID-19), causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, representa uma grande ameaça à saúde humana (Fauci *et al.*, 2020). Foi identificada pela primeira vez em um grupo de pacientes com sintomas de pneumonia na cidade de Wuhan, China, no final de 2019 (oficialmente denominada doença de coronavírus 2019 [COVID-19] pela Organização Mundial da Saúde). Após um período de incubação de 2–14 dias o SARS-CoV-2 resulta em uma Infecção do Trato Respiratório (ITR) com manifestações que variam de assintomática ou leve, a uma forma muito grave da doença (Shakoor *et al.*, 2020). Os sintomas, quando presentes, incluem desde febre, tosse seca, pneumonia, mal-estar, síndrome do desconforto respiratório agudo (Wang *et al.*, 2020) a uma lesão pulmonar aguda grave com inflamação sistêmica subsequente, falência de múltiplos órgãos e desfecho fatal (Chen *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 infecta células epiteliais pulmonares usando o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) (Lu *et al.*, 2020). Além do pulmão, o receptor ECA-2 é expresso em muitos outros tecidos como coração, endotélio, rim e intestino, o que coincide com o tropismo tecidual do vírus SARS-CoV-2 (Zhang H., *et al.*, 2020). Macrófagos, neutrófilos e células T são ativados através da elevação sustentada de citocinas, incluindo interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF), resultando em apoptose de pneumócitos tipo 2 e, em alguns pacientes, um caminho que leva à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (McGonagle *et al.*, 2020). As respostas do hospedeiro às vezes são amplificadas por um aumento acentuado na expressão de citocinas pró-inflamatórias. Essa síndrome de liberação de citocinas (SLC), também chamada de tempestade de citocinas, é responsável por algumas das manifestações graves do COVID-19, como SDRA (Jose *et al.*, 2020).

Evidências recentes destacaram que a suplementação nutricional pode desempenhar um papel de suporte em pacientes com COVID-19. A administração de doses diárias de nutrientes superiores às recomendadas, como vitaminas D, C, E, zinco e ácido graxo ômega-3, pode ter um efeito benéfico, reduzindo potencialmente a carga viral do SARS-CoV-2 e o tempo de hospitalização (Hemilä *et al.*, 2019; Gombart *et al.*, 2020; Calder, 2020). Esses nutrientes são bem conhecidos por suas propriedades antioxidantes e efeitos imunomoduladores. As deficiências nesses

nutrientes podem resultar em disfunção imunológica e aumentar a suscetibilidade à infecção patológica. De fato, a insuficiência dietética de vitaminas e minerais tem sido observada em grupos de alto risco de pacientes com COVID-19, como idosos, aumentando a morbidade e o risco de mortalidade (Grant *et al.*, 2020).

Estudos laboratoriais demonstram que a vitamina D é ativa em vias relevantes para a função imune, estimulando a expressão de receptores de vitamina D, tanto no sistema imune inato quanto no adaptativo. Os metabólitos da vitamina D suportam respostas imunes inatas a vários vírus em cultura de células epiteliais respiratórias humanas, incluindo rinovírus e vírus sincicial respiratório (VSR) (Hansdottir *et al.*, 2008; Hansdottir *et al.*, 2010; Greiller *et al.*, 2015; Telcian *et al.*, 2017; Greiller *et al.*, 2019). A vitamina D pode reduzir a carga de infecções, diminuindo as taxas de replicação viral, através da indução de peptídeos antimicrobianos e aumentando a imunidade celular reduzindo citocinas pró-inflamatórias e aumentando as concentrações de citocinas anti-inflamatórias (Belderbos *et al.*, 2011; Gombart *et al.*, 2020).

A vitamina D é o nutriente que mais tem atraído o interesse devido sua disponibilidade, seu baixo custo e seu perfil de segurança, sendo sua toxicidade quase inexistente (Sarhan *et al.*, 2022).

Desde que o assunto foi reconhecido e levado a sério, o volume de literatura de pesquisa nessa direção cresceu rapidamente.

Esta Revisão integrativa foi realizada para investigar e reunir evidências que apoiem a possibilidade de adicionar suplementação de vitamina D às estratégias existentes de prevenção e mitigação da COVID-19 recomendadas.

2. Revisão Bibliográfica do tema a ser estudado

2.1 COVID-19

O COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2, um coronavírus recém-descoberto que se espalha principalmente entre as pessoas durante o contato próximo e através de gotículas respiratórias quando os indivíduos infectados tosse, espirram ou falam (Xu *et al.*, 2020). Além disso, a infecção pode ocorrer a partir do toque de uma superfície contaminada e subsequente contato com o rosto (Xu *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA envelopado e de fita

simples positiva (~30 kb de comprimento) com um nucleocapsídeo, que sofre endocitose ou fusão de membrana para infectar as células e pode causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas em diferentes espécies, incluindo humanos (Casella *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 possui glicoproteínas *spike* (S) compostas por duas subunidades funcionais chamadas de proteína S1, que se liga ao receptor da célula hospedeira, e a proteína S2, que promove a fusão das membranas viral e celular (Yuki *et al.* 2019) (Figura 1). O receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA-2) foi identificado como um receptor funcional para a entrada de SARS-CoV-2 na célula, e a expressão de ECA-2 é alta no pulmão, coração, íleo, rim e bexiga (Chen *et al.*, 2019; Letko *et al.*, 2020; Paredes *et al.*, 2020; Zou *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 é um vírus com um pequeno envelope proteico integrado à membrana. Esse envelope proteico contribui para vários aspectos do ciclo de vida do vírus, incluindo sua montagem, brotamento e patogênese, (Schoeman *et al.*, 2019) e os torna vulneráveis a peptídeos antimicrobianos (Peters *et al.*, 2010).

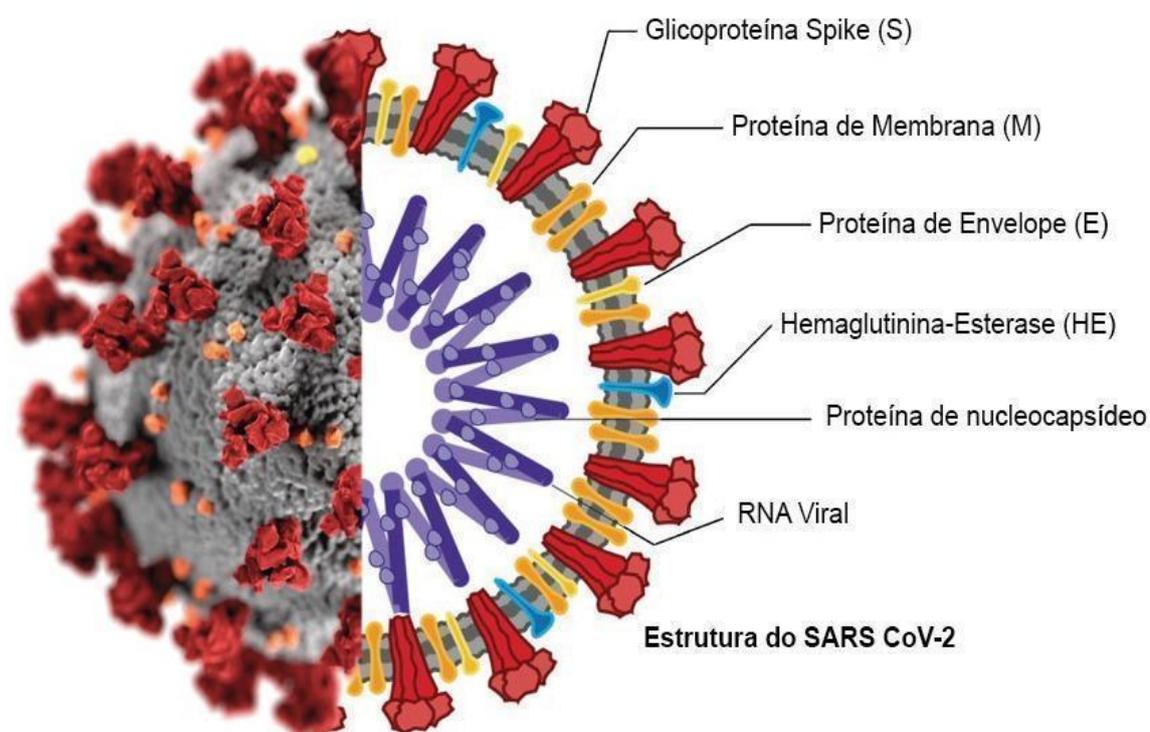


Figura 1: ilustração da estrutura do COVID-19. Adaptado De Yamamoto *et al.*, 2020.

Em humanos, os coronavírus (CoVs) causam infecções do trato respiratório (ITRs) que geralmente são leves e são responsáveis por quase 15% das epidemias

de resfriados comuns nos invernos. Os CoVs também são capazes de contaminar uma ampla diversidade de animais e atravessar barreiras de espécies, o que resulta em surtos de ITRs graves (e às vezes letais), como a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (Mc Intosh *et al.*, 2014). Em dezembro de 2019, Wuhan, na China, tornou-se a origem de outro surto de pneumonia grave (oficialmente denominada doença de coronavírus 2019 [COVID-19] pela Organização Mundial da Saúde) causada por um novo coronavírus chamado SARS-CoV-2 (Wang *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020). Após um período de incubação de 2–14 dias (mediana, aproximadamente 5 dias), o SARS-CoV-2 resulta em uma ITR com manifestações que variam de assintomática ou leve a uma forma muito grave da doença (Lauer *et al.*, 2019).

O vírus SARS-CoV-2 se liga às células epiteliais alveolares humanas, ativando os sistemas imunológico inato e adaptativo, resultando no aparecimento da síndrome de liberação de citocinas. Essa barreira sistêmica de citocinas desregula as respostas imunes do hospedeiro, levando ao desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Li *et al.*, 2020). Isso é particularmente relevante em idosos vulneráveis, que correm maior risco de síndrome de liberação de citocinas e mais propensos a serem significativamente impactados por ela. Os pacientes com COVID-19 têm um alto nível de interleucina-6 (IL-6), que é um mediador inflamatório crítico envolvido na insuficiência respiratória, choque e disfunção de múltiplos órgãos e está associada a maior mortalidade. Os vírus SARS e MERS são conhecidos por causar hiperativação de células T citotóxicas (Huang *et al.*, 2020; Rothan *et al.*, 2020). Da mesma forma, pacientes com sintomas graves de COVID-19 e pneumonia, internados em unidades de terapia intensiva, demonstraram ter altos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como IL-2, IL-7, G-CSF e TNF α (Huang *et al.*, 2020; Rothan *et al.*, 2020). Essa elevação das citocinas leva à hiperinflamação e a um estado inflamatório hipercitocinêmico grave. Pacientes com COVID-19 com sintomas graves também demonstraram ter sinalização imune disfuncional, particularmente no complexo de histocompatibilidade principal II humano, particularmente o alelo HLA-DR, com uma redução significativa nos linfócitos T e B e células natural killer (NK) (Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2020).

2.2 Vitamina D

Evidências recentes destacaram que a suplementação nutricional pode desempenhar um papel de suporte em pacientes com COVID-19 (Shakoor *et al.*, 2020). A vitamina D é responsável pela regulação do metabolismo do cálcio e do fosfato e pela manutenção de um esqueleto mineralizado saudável. Também é conhecido como um hormônio imunomodulador. Estudos experimentais mostraram que a 1,25-dihidroxitamina D, a forma ativa da vitamina D, exerce atividades imunológicas em múltiplos componentes do sistema imune inato e adaptativo, bem como na estabilidade da membrana endotelial (Charoenngam *et al.*, 2020). Tanto o receptor de vitamina D (RVD) quanto as enzimas metabolizadoras são expressos por vários tipos de células imunes, incluindo linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas (Battault *et al.*, 2013; Adams *et al.*, 2014). Estudos em animais demonstraram que a administração de vitamina D ou seus metabólitos leva a alterações na ocorrência e progressão de várias doenças relacionadas ao sistema imunológico (Priehl *et al.*, 2013; Aranow *et al.*, 2011). Isso apoia os dados clínicos e epidemiológicos que ligam a vitamina D à incidência e gravidade de muitos distúrbios, como psoríase, esclerose múltipla, artrite reumatoide, diabetes tipo 1 e doenças infecciosas (Holick, 2007).

A vitamina D aumenta a imunidade celular inata por meio da estimulação da expressão de peptídeos antimicrobianos, como catelicidina e defensinas. As defensinas mantêm as junções estreitas e comunicantes, aderem (zona ocludens, claudina, aderentes) e aumentam a expressão de genes antioxidantes mediada por ânion superóxido (Gorman *et al.*, 2017). Vírus como a gripe são conhecidos por danificar significativamente a integridade das junções epiteliais, aumentando o risco de infecção e edema pulmonar. A vitamina D também promove a diferenciação de monócitos em macrófagos, enquanto aumenta a produção de superóxido, fagocitose e destruição bacteriana (Gorman *et al.*, 2017). Além disso, a vitamina D é capaz de modular a resposta imune adaptativa, suprimindo a função das células T *helper* tipo 1 (Th1) e diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-2 e interferon-gama (IFN- γ). A vitamina D também promove citocinas anti-inflamatórias por células Th2 e indiretamente suprimindo células Th1 desviando células pró-inflamatórias para um fenótipo anti-inflamatório, bem como estimulando células T reguladoras supressoras (Jeffery *et al.*, 2009). Em pacientes com COVID-19, as células epiteliais alveolares do tipo II (pneumócitos) é o principal alvo do SARS-CoV-2, e seu comprometimento diminui o nível de surfactante e aumenta o risco de síndrome do

desconforto respiratório agudo (SDRA) (Guan *et al.*, 2020; Hou *et al.*, 2020). Foi relatado que a vitamina D reduz a apoptose de pneumócitos e estimula a síntese de surfactante nessas células para prevenir lesões pulmonares graves, como a SDRA (Zheng *et al.*, 2020; Rehan *et al.*, 2002). A suficiência de vitamina D é amplamente definida como um nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) maior ou igual a 30 ng/ml (75 nmol/L), enquanto a insuficiência é definida como 20 a 30 ng/ml (50 –75 nmol/L), e a deficiência é um nível inferior a 20 ng/ml (50 nmol/L) (Holick MF. 2009). O ser humano obtém vitamina D por meio da exposição à luz solar, dieta e suplementos. Existem duas formas principais de vitamina D: vitamina D₂ e vitamina D₃. A vitamina D₂ é sintetizada a partir do ergosterol e encontrada em leveduras, cogumelos secos ao sol e irradiados com ultravioleta e plantas. A vitamina D₃ é sintetizada endogenamente a partir do 7-deidrocolesterol na pele e encontrada naturalmente no óleo de fígado de bacalhau e peixes oleosos. Depois de entrar na circulação, a vitamina D (D representa uma ou ambas as vitaminas D₂ e D₃) é metabolizado pela vitamina D-25-hidroxilase (CYP2R1) no fígado em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. 25(OH)D é ainda metabolizado pela enzima 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase (CYP27B1) para a forma ativa, 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] (Holick 2007; Charoengam *et al.*, 2019). A 1,25(OH)₂D exerce suas funções fisiológicas no tecido alvo, ligando-se ao VDR no núcleo, onde leva à regulação, para cima ou para baixo, de uma infinidade de genes (Hausler *et al.*, 1997). Deve-se notar que o principal local de conversão de 25(OH)D no 1,25(OH)₂D sistemicamente biodisponível são os rins (Figura 2). O CYP27B1 também é expresso por muitos outros tecidos, incluindo macrófagos ativados, glândulas paratireoides, micróglia, mama, cólon e queratinócitos, onde 1,25(OH)₂D é produzido e exerce suas funções autócrinas e parácrinas (Aranow *et al.*, 2011; Prietl *et al.*, 2013; Adams *et al.*, 2017).

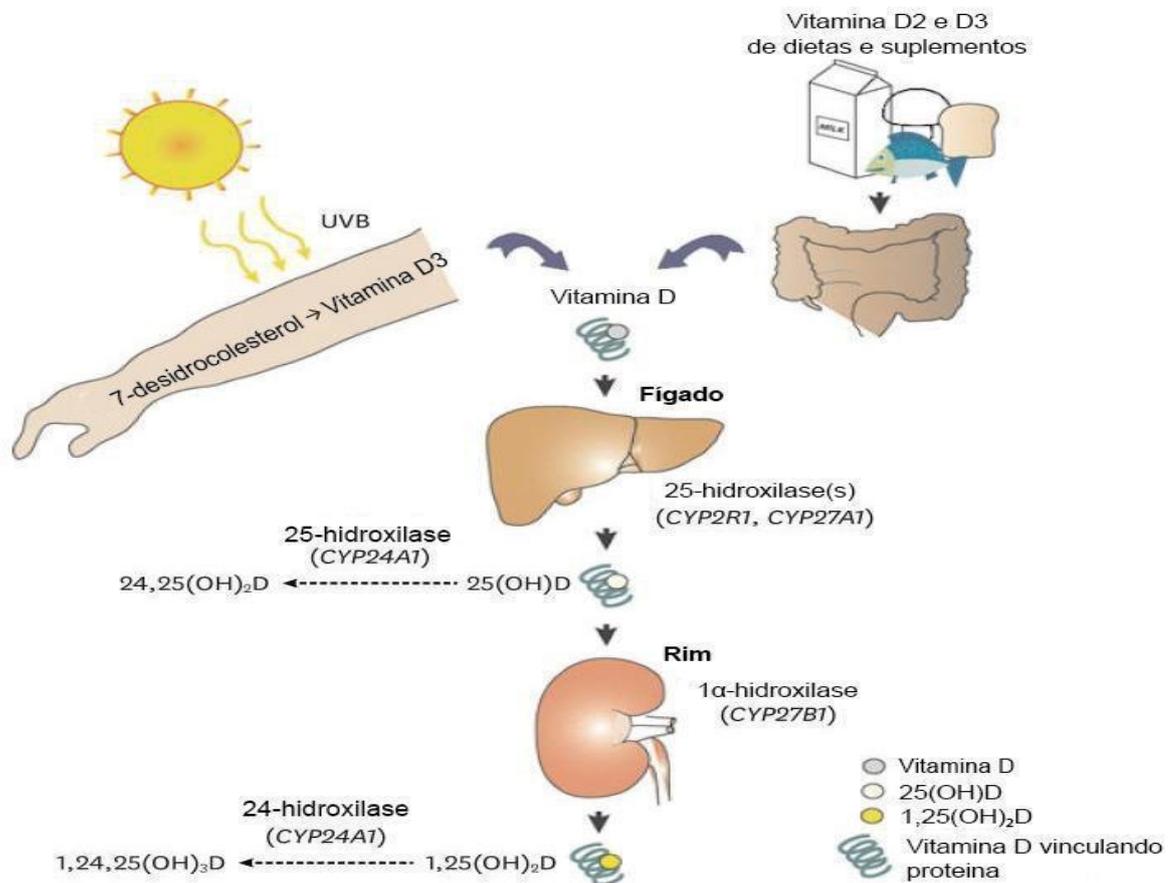


Figura 2: Metabolismo da vitamina D. Adaptado de Nimitphong et., 2020.

2.3 Vitamina D e COVID-19

O impacto da vitamina D na infecção, hospitalização e taxa de mortalidade por COVID-19 tem sido muito discutido recentemente, não apenas na comunidade científica, mas também na grande mídia. Um grande conjunto de dados, incluindo vias conhecidas de imunidade, fisiologia da vitamina D e seus efeitos no sistema imunológico e estudos populacionais que ligam os níveis de vitamina D a infecções respiratórias, sugere que a deficiência de vitamina D provavelmente seja um fator significativo na transmissão e complicações do COVID-19 (Martineau *et al.*, 2017).

A vitamina D está fortemente ligada a uma série de fatores de risco relacionados à gravidade do COVID-19. A insuficiência de vitamina D está ligada à idade avançada, obesidade, sexo masculino, hipertensão, concentração em climas

do norte e coagulopatia, todos associados a piores resultados (Shakoor *et al.*, 2021). Com o aumento da idade, as concentrações de vitamina D ativa diminuem devido à menor exposição à luz solar e à redução da produção de 7-DHC na pele. Isso também pode explicar em parte porque a taxa de mortalidade do COVID-19 é maior em adultos mais velhos (Shakoor *et al.*, 2021). Há também uma mudança bem documentada no sistema imunológico em direção a um estado pró-inflamatório em adultos mais velhos (conhecido como "envelhecimento inflamatório") que leva a inflamação crônica de baixo grau, um acúmulo constante de lesão biológica (por lesão biológica entende-se o estado pró-inflamatório que pode ser causado por supostos mecanismos biológicos de envelhecimento, como encurtamento dos telômeros, senescência celular, disfunção mitocondrial, sensibilidade alterada de nutrientes e alterações epigenéticas) e, eventualmente, progressão da doença (Ferrucci *et al.*, 2018).

Foi demonstrado que a vitamina D está associada ao aumento de citocinas anti-inflamatórias e à diminuição de citocinas pró-inflamatórias em idosos (Ferrucci *et al.*, 2018). A influência positiva da vitamina D no sistema imunológico é útil durante a tempestade de citocinas, relevante para pacientes com COVID-19 e SDRA (Razdan *et al.*, 2020). Em uma revisão sistemática e meta-análise de oito estudos observacionais envolvendo 20.966 indivíduos, observou-se que aqueles com baixos níveis de vitamina D tinham um risco aumentado de pneumonia (Zhou *et al.*, 2019).

Os suplementos de vitamina D são conhecidos por ajudar na redução da incidência e gravidade da infecção viral e existe uma relação inversa entre a infecção do trato respiratório superior e os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (Shakoor *et al.*, 2020). Embora o efeito da vitamina D contra a infecção por SARS-CoV-2 ainda não tenha sido demonstrado, a suplementação pode reduzir potencialmente as citocinas pró-inflamatórias e, posteriormente, limitar a mortalidade associada à síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes com COVID-19 (Figura 3). Vários ensaios clínicos em humanos foram registrados para determinar o efeito da suplementação de vitamina D em pacientes com COVID-19 (Shakoor *et al.*, 2020).

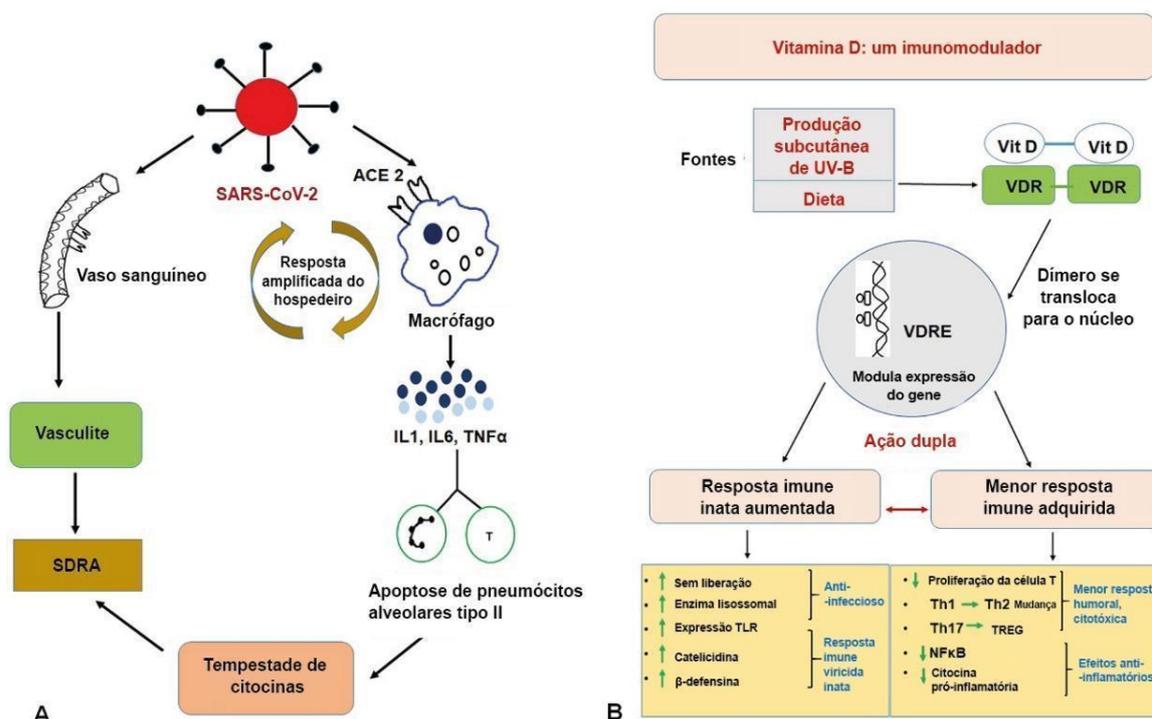


Figura 3: A: Fisiopatologia básica do COVID-19 e o desenvolvimento da SDRA. B: Ação da vitamina D na resposta imune e na inflamação. Adaptado de Mohan *et al.*, 2020.

3. Justificativa

A deficiência de vitamina D coexiste em pacientes com COVID-19. Neste momento, a cor da pele escura, o aumento da idade, a presença de doenças pré-existentes e a deficiência de vitamina D são características da doença COVID-19 grave (Mercola *et al.*, 2020). Destes, apenas a deficiência de vitamina D é modificável. Através de suas interações com uma infinidade de células, a vitamina D pode ter várias maneiras de reduzir o risco de infecções agudas do trato respiratório e COVID-19: reduzindo a sobrevivência e replicação de vírus, reduzindo o risco de produção de citocinas inflamatórias, aumentando a enzima conversora de angiotensina 2 concentrações e manutenção da integridade endotelial (Mercola *et al.*, 2020). Desse modo, revisar os estudos que relacionaram a vitamina D com a COVID-19 se torna muito importante para saber se de fato essa vitamina pode interferir na progressão da doença.

Os suplementos de vitamina D são conhecidos por ajudar na redução da incidência e gravidade da infecção viral e existe uma relação inversa entre a infecção do trato respiratório superior e os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D.

Assim, uma informação importante para a maioria das pessoas é saber como melhorar seu sistema imunológico para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 ou controlar a gravidade da progressão da doença para evitar as próximas ondas da pandemia mortal de COVID-19 (Huang *et al.*, 2019).

4. Objetivos

4.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa da literatura para verificar se a suplementação com vitamina D pode auxiliar a função imunológica e se reduzirá as taxas de hospitalização entre pacientes com infecção por COVID-19.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar se a suplementação com vitamina D pode reduzir o tempo de hospitalizações em pessoas recém-diagnosticadas hospitalizadas com COVID-19;
- Analisar se a suplementação prévia da vitamina D pode reduzir o número de hospitalizações em pessoas com COVID-19;
- Comparar o tempo de hospitalizações entre pessoas com COVID-19 que não fazem suplementação com vitamina D e as que fazem uso;

5. Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com os seguintes passos: a identificação do problema e a elaboração da pergunta norteadora; a busca da literatura (com a delimitação de palavras-chave, base de dados e aplicação dos critérios definidos para seleção dos artigos); a avaliação e a análise dos dados obtidos. A busca dos estudos ocorreu no período de 2 meses. Os critérios dos estudos foram: artigos em inglês publicados nos últimos anos referentes à pandemia da COVID-19. A pesquisa foi realizada usando as bases de dados PubMed, LILACS e SciElo. A questão a ser respondida por esta revisão integrativa foi: A suplementação com vitamina D antes, durante ou após o diagnóstico de COVID-19

pode reduzir o tempo de hospitalização ou a gravidade da doença em comparação com pessoas que não fazem suplementação?

Para realizar a busca foram utilizadas combinações entre as seguintes palavras-chave: *COVID-19*, *vitamin D supplementation* e *hospitalization* e o operador booleano “*and*”. Os termos foram cruzados como descritores e também como palavras do título e do resumo, foram selecionados os artigos que respondam à questão norteadora desta revisão que foi definida de acordo com a estratégia PICO: **P** - Pessoas com COVID-19; **I** - Suplementação com vitamina D; **C** - Com quem não faz suplementação; **O** - Redução da hospitalização.

Para a extração dos dados, foi elaborada uma planilha eletrônica na qual foram registradas informações sobre: autor e ano de publicação, título, se fez ou não suplementação e o desfecho (redução da hospitalização ou não) o software rayaan foi utilizado para a seleção dos estudos.

Esta revisão abre uma nova janela para discutir a ação protetora da vitamina D no combate ao COVID-19, e através dela espera-se contribuir com as discussões sobre o papel imunomodulador e porque não dizer, protetor, da vitamina D e trazer evidências de sua potencial opção terapêutica no combate ao COVID-19.

5.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de elegibilidade foram baseados na estratégia PICO (Participantes, Intervenção, Comparação, Desfecho).

Estudos de pacientes internados, ambulatoriais ou ambos ou vivendo em asilos com COVID-19 foram incluídos na revisão, se preenchessem os seguintes critérios:

- Estudos realizados com adultos infectados com SARS-CoV-2 que fizeram suplementação com vitamina D antes, durante ou depois do diagnóstico;
- Estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos ou estudos transversais ou ensaios clínicos, randomizado simples ou duplo cego, intervenção;
- Estudo que apresentaram seus resultados finais;

- Estudos que buscavam desfechos como doença grave, necessidade de ventilação mecânica (VM), admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), mortalidade, término ou duração da hospitalização;
- Incluir apenas estudos com resultados específicos ou mensuráveis;

5.2 Critérios de Exclusão

- Estudos de revisão ou meta-análise;
- Artigos duplicados;
- Estudos com outros tipos de vírus.

6. Resultados

A busca inicial resultou em 225 artigos, PubMed (n = 225), SciElo (n = 0), LILACS (n = 0). Dois artigos foram excluídos, por serem duplicados. Outros 197 foram excluídos por motivo: 96 eram revisões sistemáticas e metanálises; 48 por porque o foco era na deficiência ou nos níveis de vitamina D sem suplementação, 44 investigavam outras doenças relacionadas a vitamina D ou outros assuntos relacionados ao COVID-19, eram protocolo ou diretrizes, cartas a editores ou declaração ou projeto de estudo e 1 tratava de outro assunto que não COVID e não vitamina D. Ficaram 26 artigos para a triagem final. Após a revisão dos resumos, 10 artigos foram excluídos pela triagem do texto completo pois tinham outros desfechos, aumento dos níveis de vitamina D sem associação com sintomas da doença, ao final ficaram 16 artigos para extração detalhada (Figura 4).

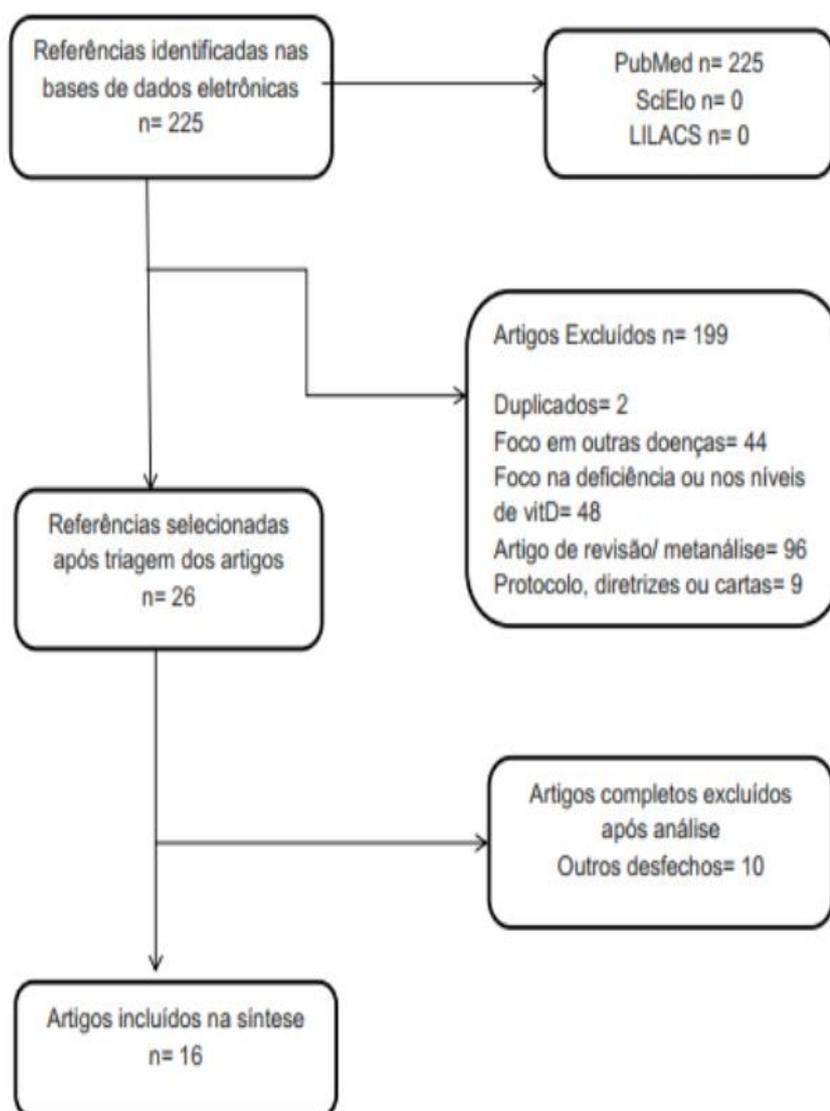


Figura 4: Fluxograma de fase de seleção de artigos de acordo com a estratégia PICO.

Dos 16 estudos incluídos, 10 estudos testaram suplementação após o diagnóstico de SARS-CoV-2, cinco estudos testaram a suplementação antes e após o diagnóstico de COVID-19 e em 1 estudo houve a suplementação prévia (Figura 5).

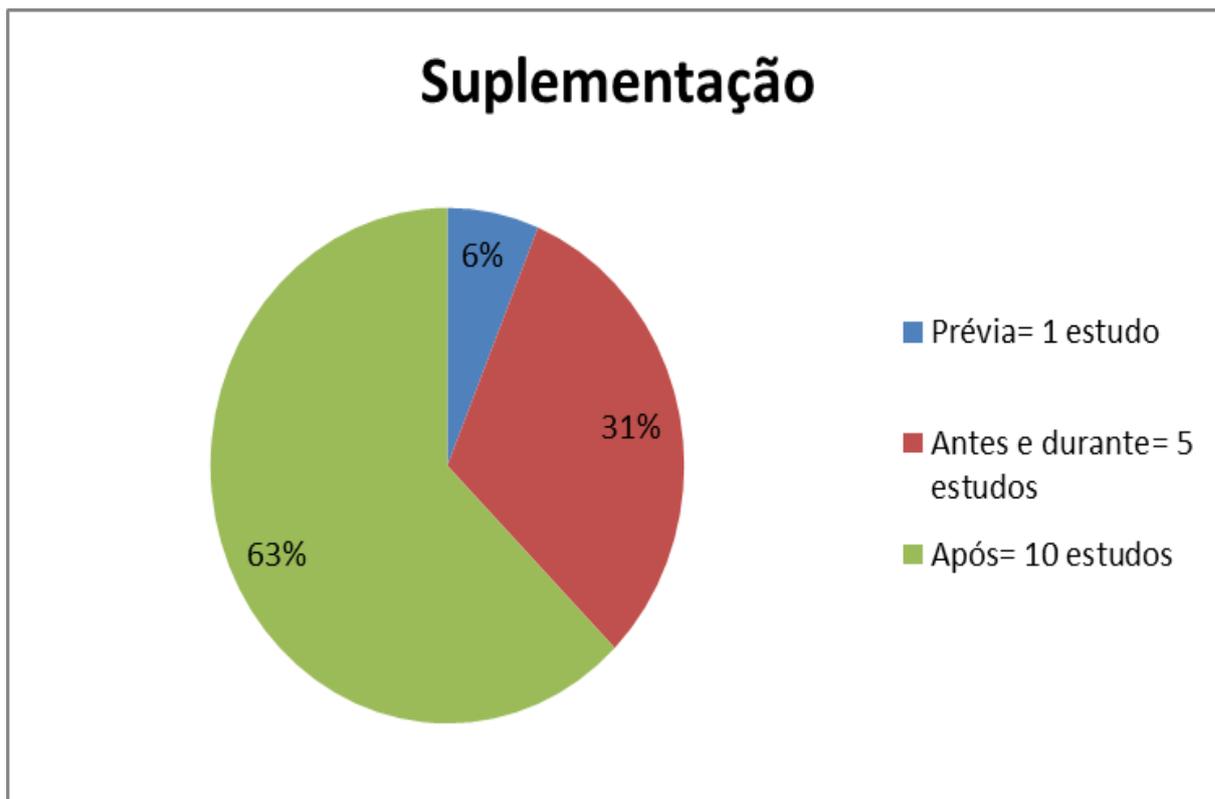


Figura 5: Gráfico da suplementação.

6.1 Estudos com suplementação de vitamina D após o diagnóstico de COVID

Em dez estudos, os participantes fizeram a suplementação após o diagnóstico de COVID-19. Foram incluídas uma ou mais doses altas orais ou intramusculares de vitamina D, variando em 400.000 UI de uma única vez, em bolus de 200 UI, 500 UI, 50.000 UI no 1º e 8º dias de infecção, 200.000 UI/IM, 10.000 UI/dia por 14 dias, 100.000 UI/dia por 2 dias, 5.000 UI/dia por 14 dias, 25.000 UI/dia por 4 dias seguido de 25.000 UI/semana por 6 semanas, 0,5 µg/dia por 14 dias, (Murai *et al.*, 2021; Sabico *et al.*, 2021; Annweiler *et al.*, 2022; Cervero *et al.*, 2022; De Niet *et al.*, 2022; Elamir *et al.*, 2022; Fiore *et al.*, 2022; Karonova *et al.*, 2022; Mariani *et al.*, 2022; Sarhan *et al.*, 2022). Em três desses estudos, a suplementação foi somente em idosos e em sete estudos a suplementação foi em adultos a partir de 18 anos.

Em 3 estudos não foi encontrada associação entre a suplementação de vitamina D e melhora da gravidade da doença e conseqüentemente, redução nos dias de internação (Murai *et al.*, 2021; Karonova *et al.*, 2022; Mariani *et al.*, 2022). Nesses estudos os participantes eram hospitalizados com idade acima de 18 anos, idade média de 56 anos. Os pacientes incluídos nesses estudos tinham pelo menos

uma das seguintes condições, doença cardiovascular(histórico de histórico de infarto do miocárdio, angioplastia coronária transluminal percutânea, cirurgia de revascularização miocárdica ou cirurgia de substituição valvular), diabetes, hipertensão, neoplasias, imunossupressão, tuberculose pulmonar e obesidade.

Em contrapartida, 7 estudos (Sabico *et al.*, 2021; Annweiler *et al.*, 2022; Cervero *et al.*, 2022; De Niet *et al.*, 2022; Elamir *et al.*, 2022; Fiore *et al.*, 2022; Sarhan *et al.*, 2022;) sugeriram que a suplementação com vitamina D, administrada em pacientes hospitalizados com COVID-19, após o diagnóstico de COVID, reduziu os dias de hospitalização entre outros desfechos comoredução da morbidade e mortalidade por SARS-CoV- 2, redução da duração do oxigênio suplementar e melhora no estado clínico avaliado pela escala da OMS, redução no risco de desconforto respiratório grave, espelhado pela necessidade de VNI e marcadores de inflamação, independente de sexo ou idade. Como por exemplo, no estudo desenvolvido por Annweiler e colegas (2022) que demonstrou que a suplementação reduziu a mortalidade geral em 14 dias, mas esse efeito protetor não foi mais observado a partir do 28º dia. Isso significa que a suplementação em altas doses pode ser necessária para restaurar os déficits, porém é altamente recomendável aderir à ingestão diária recomendada de vitamina D em longo prazo para estimular o sistema imunológico, particularmente na regulação da resposta de citocinas contra infecções no era do COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1: Detalhamento dos estudos com suplementação após o diagnóstico de COVID.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Tamanho da Amostra	População	Idade/ Idade média	País	% de mulheres	Intervenção	Resultado
Annweiler, Cédric et al. (2022)	Ensaio clínico de superioridade controlado randomizado (ECR), multicêntrico, aberto	254 paciente	Idosos internados	80-92 anos	França	58,3%	Dose oral única alta de 4000.000UI	Redução da mortalidade geral no 14º dia
Cervero, Miguel et al. (2022)	Ensaio clínico piloto randomizado (ECR) prospectivo, multicêntrico, simples-cego	85 pacientes	Idosos hospitalizados	53-74 anos	Espanha	29%	Dose oral diária alta 10.000 UI/dia	Redução significativa no tempo de internação
De Niet, Sophie et al. (2022)	Estudo piloto intervencional, randomizado, paralelo, de dois tratamentos, dois braços, duplo-cego e controlado por placebo	50 indivíduos	Indivíduos caucasianos hospitalizados igual ou superior a 18 anos	Igual ou superior a 18 anos	Bélgica	40%	25.000 UI/dia depois 25.000UI/6 semanas	Reduziu significativamente o tempo de internação, reduziu a duração do oxigênio suplementar e melhorou o estado clínico avaliado pela escala da OMS.
Elamir, Yasmine M et al. (2022)	Ensaio clínico randomizado (ECR) e aberto	50 pacientes	Adultos hospitalizados Superior a 18 anos	Superior a 18 anos	Israel	50%	0,5 µg diariamente de Calcitriol	Redução significativa nas necessidades de oxigênio em pacientes hospitalizados com COVID-19.
Fiore, Vito et al. (2022)	Estudo retrospectivo, monocêntrico de coorte combinada	126 pacientes	Idosos hospitalizados Média 62,5 anos	Idade média 62,5 anos	Itália	43,1%	100.000 UI/dia por dois dias	Efeito protetor significativo. Reduziu o risco de desconforto respiratório grave, espelhado pela necessidade de VNI e marcadores de inflamação, em comparação com não receberam suplementados
Karonova, Tatiana L et al. (2022)	Estudo intervencional.	311 pacientes	Pacientes adultos hospitalizados	18-75 anos	Rússia	48,2%	50.000 UI em bolus no 1º e 8º dias de internação	Não foram encontradas diferenças na mortalidade, nas taxas de internação na UTI e no tempo médio de internação entre os grupos suplementado e controle.
Mariani, Javier et al. (2022)	ECR multicêntrico, duplo-cego, sequencial e controlado por placebo	218 pacientes	Adultos internados	Idade média 59 anos	Argentina	47,2%	Dose oral única alta de 500.000 UI	Não impediu a piora respiratória. Além disso, não houve efeitos significativos sobre o tempo de internação ou outros desfechos
Murai, Igor H et al. 2021	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado (ECR), controlado por placebo	240 pacientes	Adultos hospitalizados	Idade média 56 anos	Brasil	43,9%	Dose única 200.000 UI	Não reduziu significativamente o tempo de internação.
Sabico, Shaun et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico e aberto	69 pacientes	Adultos hospitalizados	20-75 anos	Arábia Saudita	21,7%	5.000 UI/dia	Resolução da tosse e perda sensorial gustativa
Sarhan, Neven et al. (2022)	Estudo prospectivo randomizado (ECR) e controlado	116 pacientes	Adultos hospitalizados 18 anos ou +	18 anos ou mais	Egito	72,4%	Dose oral única alta de 200.000 UI IM	Quanto mais cedo os micronutrientes forem administrados aos pacientes ambulatoriais, melhor será o resultado, especialmente antes do início do tratamento de suporte ou específico

6.2 Estudos com suplementação de vitamina D pré e pós diagnóstico de COVID-19

Em cinco estudos a intervenção se iniciou antes e continuou após o diagnóstico de COVID-19, e incluiu dose oral única de 80.000 UI ou 100.000 UI ou 200.000 UI a cada 2-3 meses, bolus de 50.000 UI/mês por 3 meses ou 800 UI/dia por 3 meses, 264,9 µg/dia de Calcitriol por 10 meses, 1.000 UI/dia ou 2.000 UI/dia por no máxima 14 dias (Annweiler *et al.*, 2020; Annweiler *et al.*, 2021; Oristrell *et al.*, 2021; Oristrell *et al.*, 2022; Zurita-Cruz *et al.*, 2022). Outro estudo analisou a suplementação somente prévia. Os participantes incluídos fizeram a intervenção pré-hospitalar 3 meses antes do diagnóstico, e não há registro de suplementação durante a infecção por COVID-19. As doses variaram de 80.000UI ou 100.000 UI a cada 2 ou 3 meses ou dosagem inferior a 1.000 UI/dia por 3 meses e demonstrou redução da gravidade da doença e número de internações em UTI (Parant *et al.*, 2022).

Um estudo não analisou doses e sim comparou a suplementação de colecalciferol com a suplementação de calcidiol e concluiu que a suplementação de colecalciferol ou calcidiol parece ser benéficas contra infecção por SARS-CoV-2, gravidade de COVID-19 e mortalidade por COVID-19 em pacientes que atingem níveis séricos de 25(OH)D \geq 30 ng/ml (Oristrell *et al.*, 2022).

A suplementação prévia ao diagnóstico melhorou a taxa de sobrevivência, diminuiu os dias de internação e a redução da gravidade da doença (Tabela 2).

Tabela 2: Detalhamento dos estudos com suplementação pré e pós diagnóstico de COVID-19.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Tamanho da Amostra	População	Idade/ Idade média	País	% de mulheres	Intervenção	Resultado
Annweiler, Cédric et al. (2020)	Retrospectivo quase experimental	66 pacientes	Idosos frágeis residentes em asilos	63-103 anos	França	77,3%	Dose oral única de 80.000 cada 2-3 meses	COVID-19 menos grave e melhor taxa de sobrevivência.
Annweiler, Cédric et al. (2021)	Estudo quase experimental GERIA-COVID	95 pacientes	Idosos hospitalizados	Idade média 85 anos	França	48,4%	BOLUS de 50.000 UI/mês ou 80.000 UI ou 100.000 UI a cada 2-3 meses. ou 800 UI/dia	melhor sobrevida após 3 meses em idosos com COVID-19.
Oristrell, J et al. (2022)	Uma coorte retrospectiva	408.581 pacientes	Adultos	Idade média 70 anos	Espanha	83%	Colecalciferol Calcifediol	redução significativa no tempo de hospitalização, no risco de infecção, e mortalidade.
Oristrell, Joaquim et al. (2021)	Estudo de corte observacional de base populacional	18.756 pacientes	Adultos	Idade média 69 anos	Espanha	57,4%	264,9 µg/dia de Calcitriol 10 meses	Reduções significativas na gravidade e mortalidade por COVID-19, particularmente em pacientes com DRC avançada
Parant, François et al. (2022)	estudo de coorte retrospectivo observacional	228 pacientes	Idosos hospitalizados	Idade média 78 anos	França	43,4%	80.000 ou 100.000 UI. Ou dosagem inferior a 1.000 UI.	Redução significativa na ocorrência de doença grave e internação na UTI.
Zurita-Cruz, Jessie et al. (2022)	Ensaio clínico aberto, randomizado (ECR), controlado e simples cego	45 pacientes	Crianças hospitalizadas	1 mês-17 anos	México	60%	1.000 UI(crianças < 1 ano) ou 2.000 UI/dia (de 1 a 17 anos)	Os dias de internação foram menores (mediana 9 dias) em comparação com aqueles no grupo com tratamento padrão (mediana 11 dias).

No geral, em 14 estudos (Annweiler *et al.*, 2020; Annweiler *et al.*, 2021; Murai *et al.*, 2021; Sabico *et al.*, 2021; Annweiler *et al.*, 2022; Cervero *et al.*, 2022; De Niet *et al.*, 2022; Elamir *et al.*, 2022; Fiore *et al.*, 2022; Karonova *et al.*, 2022; Mariani *et al.*, 2022; Parant *et al.*, 2022; Sarhan *et al.*, 2022; Zurita-Cruz *et al.*, 2022) os participantes encontravam-se hospitalizados, ou estavam internados em asilos. Dois estudos são de base populacional e a idade dos participantes foi entre 18 e 103 anos, exceto um estudo (Zurita-Cruz *et al.*, 2022), que analisou a suplementação em crianças de 1 mês a 17 anos. A porcentagem de mulheres nos estudos variou de 29 a 83%.

Quando analisada a origem da população estudada, quatro estudos foram conduzidos na França (Annweiler *et al.*, 2020; Annweiler *et al.*, 2021; Annweiler *et al.*, 2022; Parant *et al.*, 2022), três na Espanha (Cervero *et al.*, 2022; Oristrell *et al.*, 2021; Oristrell *et al.*, 2021), um na Itália (Fiore *et al.*, 2022), um no Egito (Sarhan *et al.*, 2022), um em Israel (Elamir *et al.*, 2022), um na Bélgica (De Niet *et al.*, 2022), um

na Arábia Saudita (Sabico *et al.*, 2021), um na Argentina (Mariani *et al.*, 2022), um na Rússia (Karonova *et al.*, 2022), um no México (Zurita-Cruz *et al.*, 2022) e um no Brasil (Murai *et al.*, 2021).

As variáveis foram sexo, idade, obesidade hipertensão, dislipidemia e diabetes, pneumonia bilateral, câncer, doença renal crônica (DRC), asma, doença cardiovascular, doenças gastrointestinais em combinação com o regime terapêutico padrão de medicamentos das comorbidades e também tratamento para COVID-19 com (Corticosteróides, como dexametasona e metilprednisolona, ceftriaxona, azitromicina, antagonistas da IL-6, como tocilizumabe, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, anticoagulante enoxaparina, paracetamol e remdesivir).

A terapia com calcitriol, mostrou melhora nos parâmetros clínicos, incluindo tempo de internação e necessidade de internação em UTI em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave. Porém os resultados devem ser vistos com cautela, apesar do estudo ter sido de base populacional, a população em tratamento com calcitriol é especialmente enriquecida em pacientes diagnosticados com DRC e comorbidades associadas. Portanto, esses resultados não podem ser extrapolados para a população em geral (Oristrell *et al.* 2021; Oristrell *et al.* 2022).

7. Discussão

A suplementação de vitamina D3 pode representar um tratamento eficaz, acessível e bem tolerado para o COVID-19. Os estudos recomendaram o início da suplementação o quanto antes em pacientes ambulatoriais, inclusive antes do tratamento específico para COVID-19 (Annweiler *et al.* 2020; Sarhan *et al.*, 2022).

A farmacocinética da suplementação de vitamina D é desfavorável como tratamento de fase aguda (Parant *et al.*, 2022). Após suplementação com altas doses de vitamina D, Fassio e colaboradores (2020) mostraram que as concentrações séricas máximas de 25(OH)D foram alcançadas após 60 dias do início da suplementação. Portanto, a suplementação de vitamina D iniciada durante a infecção por COVID-19 provavelmente não tem efeito no curso da doença aguda, seja qual for a dose (Parant *et al.*, 2022).

Um estudo retrospectivo com 92 pacientes internados no hospital com infecção por SARS-CoV-2, conduzido por Pecina e colaboradores (2021), também constatou que a quantidade de vitamina D não foi relacionada a nenhum dos

resultados primários que refletem a gravidade do COVID-19 em pacientes hospitalizados. No entanto, o tamanho da amostra pode não ter poder suficiente para demonstrar um pequeno efeito da vitamina D nesses pacientes.

Ohaegbulam e colaboradores (2020), em um relato de casos de pacientes com deficiência de vitamina D diagnosticados com COVID-19 que receberam colecalciferol de 1.000 UI diariamente (dose padrão) ou ergocalciferol 50.000 UI diariamente por 5 dias (dose alta) como parte da suplementação constataram que a suplementação de vitamina D pode servir como uma alternativa viável para reduzir a síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes em comunidades carentes, onde os recursos para medicamentos caros e procurados podem ser escassos.

O resultado destes estudos provavelmente não se deve à capacidade da vitamina D de aumentar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, a hipótese de que uma suplementação com uma única dose alta de vitamina D, embora sirva para elevar os níveis plasmáticos de 25-OH VitD, não melhora a resposta imune, e que a suplementação crônica, com doses diárias ou semanais de vitamina D em vez disso, produzem melhores resultados clínicos.

O tamanho da amostra também pode ter sido pequeno e tido poder inadequado para excluir diferenças pequenas, mas clinicamente significativas, entre os grupos ou os resultados podem ter sido afetados esquema medicamentoso diversificado aos quais os participantes eram submetidos, já que tratavam várias doenças coexistentes. Uma outra hipótese é a porcentagem de pacientes com deficiência de 25-hidroxivitamina D incluídos neste estudo terem sido consideravelmente menor do que a relatada em outras coortes ou até diferenças nas localizações geográficas. Portanto, deve-se ter cuidado ao generalizar esses achados para pacientes de outras regiões geográficas. Outro problema é que os pacientes receberam uma dose de vitamina D 3 após um período relativamente longo desde o início dos sintomas até a randomização (uma média de 10,3 dias). Novos estudos devem determinar se a suplementação preventiva ou precoce de vitamina D3 pode ser útil no tratamento de pacientes com COVID-19, especialmente aqueles com doença leve ou moderada.

Foi encontrado por Tan e colaboradores (2020) que tomar suplementos de vitamina D foi associado a uma diminuição notável na proporção de pacientes idosos com COVID-19 que precisavam de oxigenação e/ou suporte de cuidados intensivos

devido à deterioração clínica. Esse achado é muito semelhante ao encontrado no estudo atual. Além disso, Castillo e colegas (2020) demonstraram que a administração de vitamina D, em oposição a um placebo, diminuiu o número de pacientes com COVID-19 que necessitaram de tratamento em UTI em 76 pacientes hospitalizados que estavam recebendo o tratamento mais eficaz disponível. Torres e colaboradores (2022) também demonstraram que uma dose diária de 10.000 UI de colecalciferol aumentou os níveis séricos de 25(OH)D para 29 ng/mL em média versus 19 ng/mL no grupo que recebeu 2.000 UI/dia, após 7 e 14 dias de tratamento. O efeito benéfico da suplementação com 10.000 UI/dia foi observado em participantes com COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo que permaneceram no hospital por 8 dias. Em contraste, aqueles que receberam 2.000 UI/dia permaneceram por 29 dias.

Em uma revisão recente focada na inflamação pulmonar relacionada ao COVID-19, Fakhoury e colaboradores (2021) mostraram que os efeitos antiinflamatórios e antitrombóticos da vitamina D são características promissoras, sugerindo eficiência contra a imunotrombose relacionada à doença. No entanto, o benefício clínico da terapia com vitamina D como imunomodulador ainda não foi demonstrado. Ao investigar diferentes fatores que influenciam a produção de citocinas em uma grande coorte de indivíduos saudáveis, Horst e colaboradores (2016) descobriram que as variações nas concentrações circulantes de vitamina D têm apenas um efeito limitado nos diferentes sistemas de produção de citocinas. Esses resultados sugerem que a vitamina D é provavelmente um fator entre outros que contribui para modular o sistema imunológico e reduzir a resposta inflamatória (Parant *et al.*, 2022). Foi encontrado por Maghbooli e colaboradores (2021) em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que a 25(OH)D3 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.

Esses dados não descartam o fato de que baixas concentrações de 25(OH) vitamina D estão geralmente associadas a um maior risco de infecção por SARS-CoV-2 (Parant *et al.*, 2022). No entanto, sabe-se menos sobre baixas concentrações de 25(OH) vitamina D e formas graves de COVID-19. Uma associação positiva entre deficiência de vitamina D (<20 ng/mL) e gravidade da doença e mortalidade foi identificada em metanálise realizada em 2020 por Pereira e outros.

Os melhores resultados obtidos com o calcitriol podem ser consequência de sua maior potência, sendo o metabólito ativo da vitamina D, não necessitando de nenhum processo de hidroxilação nos citocromos e possuindo alta afinidade pelo receptor da vitamina D (Oristrell *et al.* 2021).

Os resultados do calcitriol são consistentes com os relatados por Castillo e colaboradores (2020) que conduziram um estudo piloto aberto semelhante, examinando os efeitos de 0,532 mg de calcifediol em pacientes hospitalizados com COVID-19. Uma redução significativa na internação na UTI é observada com a terapia com calcifediol, novamente sugerindo potencial benefício respiratório da terapia com derivados da vitamina D.

Também são consistentes com Nogueira (2021) em um estudo de coorte populacional para elucidar o efeito do tratamento com calcifediol [25OHD₃] nos desfechos relacionados à COVID-19 utilizou doses de 532 ug no primeiro dia mais 266 ug no dia 3^o, 7^o, 15^o e 30^o e constatou que em pacientes hospitalizados com COVID-19, o tratamento com calcifediol reduziu significativamente a internação e a mortalidade na UTI.

A razão pela qual a suplementação de vitamina D melhora os resultados de gravidade para pessoas com sorologia positiva para COVID-19 ainda não está clara, embora vários mecanismos tenham sido propostos.

O efeito preventivo da vitamina D nas infecções respiratórias não é novo. Em 2017 Martineau e colaboradores (2017) já haviam publicado uma meta-análise de 25 ensaios clínicos randomizados controlados, incluindo dados individuais de 10.933 participantes mostrando que a suplementação de vitamina D diminuiu significativamente o risco de infecção aguda do trato respiratório.

Rosen e colaboradores (2012) salientam que o VDR é amplamente distribuído por diferentes tecidos do corpo, muitos desses tecidos não eram originalmente considerados alvos para 1,25-(OH)₂D. A descoberta de VDR em muitos tipos de células, juntamente com a demonstração de que 1,25-(OH)₂ D altera acentuadamente a função desses tecidos, fez aumentar o interesse nos efeitos multiformes de 1,25-(OH)₂D.

De acordo com Ali (2020), revisões recentes demonstraram algumas vias pelas quais a VD diminuiu o risco de infecções microbianas e virais e, conseqüentemente a mortalidade, por exemplo, para reduzir o risco de resfriado comum, essa vitamina utiliza três mecanismos: barreira física, imunidade celular

natural e imunidade adaptativa. Evidenciando o possível papel da VD na redução do risco de infecções e mortalidade por covid-19. Estes compreendem a manutenção de junções celulares e junções gap, aumentando a imunidade celular, diminuindo a tempestade de citocinas com influência no IFN- γ e fator de necrose tumoral α regulando a imunidade adaptativa através da inibição das respostas das células T helper tipo 1 e da estimulação da indução das células T.

Vários autores consideram que a vitamina D apresenta como uma de suas funções a modulação do sistema imunológico inato e adaptativo humano (Singh *et al.*, 2020; Charoenngam e Holick, 2020; Kloc *et al.*, 2021). Na presença de um processo infeccioso, o calcitriol tem a função de estimular a síntese de catelecidina e regular a ativação de células de defesa, como monócitos, macrófagos, células supressoras derivadas de linhagem mieloide (MDSCs) e células *natural killers* (NK); aumentar a capacidade de transporte de gás oxigênio pelo sangue e evitar a expressão exacerbada de citocinas inflamatórias.

De acordo também com Kara e colaboradores (2020), em uma resposta do sistema imune, há a liberação de macrófagos e monócitos que estimulam a conversão de calcidiol em calcitriol, responsável por regular a ação linfocitária, a produção de anticorpos e de citocinas. Além disso, a vitamina D ativa gera uma cadeia reacional para a síntese de catelecidina LL-37. Esse peptídeo antimicrobiano é capaz de reduzir a replicação viral, interrompendo de forma direta a progressão e disseminação de infecções respiratórias. Dessa forma, o calcitriol, por meio da catelecidina, poderia ter ação antiviral e conter a progressão da COVID-19. A 1 α , 25-di-hidroxivitamina D consegue atuar diretamente sobre as células de defesa humana.

A vitamina D é conhecida por manter a integridade das junções epiteliais pulmonares com baixos níveis de expressão do receptor de vitamina D levando ao aumento da expressão de claudina-2 e suprimindo a inflamação (Gorman *et al.*, 2017).

Kloc e colaboradores (2021) e Singh e outros (2020) ainda relataram que presença dos receptores de vitamina D (RVD) em linfócitos T, célula dendríticas e macrófagos permite que muitos genes que regulam a atividade dessas células na defesa imune sejam expressos pela ligação com o calcitriol, podendo inibir a expressão de receptores de monócitos e evitar a participação de células dendríticas

e de linfócitos T, a fim de garantir dimensão adequada da defesa contra microrganismos. Ademais, os RVD mantêm a integridade das mitocôndrias e evitam a produção de espécies reativas de oxigênio, importantes sinalizadores de macrófagos e de fatores pró-inflamatórios. Assim, a reação contra o agente infeccioso pode ser controlada e suficiente para o combate da invasão.

Takenaka e outros (2014) avaliaram o potencial da vitamina D na supressão do estresse oxidativo usando quatro grupos de ratos hipertensos: controles; tratados com irbesartana; tratados com calcitriol; e tratados com irbesartana e calcitriol. O grupo tratado com irbesartana e calcitriol apresentou atenuação da albuminúria e redução da concentração de angiotensina II renal. As vantagens do tratamento apenas com calcitriol incluíram menores níveis de angiotensina II plasmática e aumento de klotho. Essa substância apresenta efeitos antioxidantes, pois induz a produção de superóxido dismutase, uma enzima importante na proteção contra efeitos lesivos das espécies de oxigênio.

Os efeitos da vitamina D sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona foram também avaliados em um estudo de Carrara D, Bruno RM, Bacca A (2016), um comparativo entre pacientes hipertensos essenciais com hipovitaminose D, pacientes hipertensos essenciais com níveis normais de vitamina D e indivíduos normotensos. Os indivíduos com hipertensão e hipovitaminose D, ao serem submetidos à suplementação com colecalciferol por 8 semanas, apresentaram redução dos níveis de renina plasmática e aumento na vasodilatação mediada por fluxo sanguíneo.

Segundo Malaguarnera (2020), a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), caracterizada por comprometimento endotelial e aumento da permeabilidade da barreira, é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com SARS-CoV-2 grave. As células epiteliais alveolares tipo II expressam ECA2 que auxiliam na replicação viral. Um dos mecanismos mediados pela VD pode evitar a lesão pulmonar aguda por meio da inibição da expressão de renina, ECA e Angiotensina II, provocando a indução da atividade do eixo ACE2 / Ang- (1-7), inibindo a renina e a cascata Enzima conversora de angiotensina (ECA)/Angiotensina II (Ang II)/receptor de angiotensina (AT1 R). Dessa forma, a VD previne vasoconstrição, inflamação, proliferação celular, fibrose, estresse oxidativo e ativa a autofagia.

Foi mostrado "*in vitro*", que as células T e B humanas ativadas e as células endoteliais que revestem o trato respiratório superior e inferior podem transformar o metabólito inativo 25(OH)D em 1 α ,25(OH) $_2$ D ativo. Um estudo epidemiológico em humanos conduzido por Rondanelli e colaboradores (2018) aponta a suplementação com 1,25(OH) $_2$ D $_3$ como um fator protetor independente que influencia a ocorrência de autoimunidade mediada por Th-1. Os efeitos de 1,25 (OH) $_2$ D no sistema imunológico incluem diminuição das células T CD4 + Th1 / Th17 e citocinas, aumento das células T regulatórias, regulação negativa da produção de IgG conduzida pelas células T e inibição da diferenciação das células dendríticas.

Essa vitamina desempenha várias funções no organismo, possivelmente por causa da presença do VDR na maioria das células humanas não esqueléticas, por meio de vários processos biológicos regula as respostas imunológicas, acentua a imunidade celular, em parte reduzindo a tempestade de citocinas induzida pelo sistema imunológico inato, reduz citocinas pró-inflamatórias e aumenta a resposta anti-inflamatória em infecções virais e bacterianas. As células do sistema imunológico são capazes de sintetizar e responder à VD, podendo ser útil no tratamento preventivo e adjuvante do COVID-19.

Uma das limitações da revisão foi o fato de terem poucos estudos com efeitos negativos. Isso porque estudos que demonstram efeitos benéficos tendem a ser mais publicados que estudos com resultados negativos. Há muitos fatores que predisõem a este problema.

Outra limitação diz respeito a heterogeneidade, como os diferentes estudos não são conduzidos pelo mesmo protocolo, eles irão variar nas características da população incluída, nas intervenções concomitantes, nos métodos diagnósticos para acessar os desfechos, etc.

Outra limitação é em relação às características dos estudos que podem variar em relação às suas características metodológicas, se tratando de ECRs, podemos ter incluído estudos com maiores ou menores riscos de vieses, como estudos que não utilizaram análise por intenção de tratar, por exemplo, ou que não tiveram sigilo da lista de alocação.

8. O papel do profissional farmacêutico

A atenção farmacêutica foi criada como estratégia de conscientização da população aos perigos de intoxicação e conseqüentemente riscos à saúde, do uso de medicamentos e também de suplementos alimentares de forma aleatória e indiscriminada (Costa *et al.*, 2021). Essa interação do profissional com o paciente, influencia diretamente na melhor adesão ao tratamento, considerando a necessidade de um acompanhamento completo e enfatizando a importância do cuidado a saúde (Fernandes; Cembranelli, 2015). O atendimento farmacêutico é um serviço que possibilita segurança ao paciente e ajuda na promoção da saúde, dando ênfase ao uso racional para maior eficiência nos resultados do tratamento. Devido ao acesso facilitado nas farmácias comerciais aos medicamentos e muitas informações incorretas divulgadas por pessoas sem conhecimento científico prejudicam esse atendimento (Barros; Silva; Leite, 2021).

Mesmo a vitamina D sendo um suplemento alimentar e apresentando baixa toxicidade, se faz necessários esclarecimentos ao uso correto, uma vez que o excesso venha prejudicar a saúde, alterando o sistema hepático ou renal pela sobrecarga de metabólitos. Nesse contexto, a assistência farmacêutica contribui para a conscientização e uma eficaz farmacoterapia (Miranda-Filho, Andrade-Junior; Montenegro, 2021; Silva; Rodrigues-Junior, 2020).

A atenção farmacêutica baseia-se em uma prática voltada ao cuidado farmacêutico, sendo necessário um local adequado para esse tipo de atendimento, de forma que possa acolher o paciente, respeitando sua privacidade e o tratando com ética profissional (Oliveira *et al.*, 2017). Proporcionando uma confiança no serviço profissional, a fim de alcançar a atenção para o uso racional de medicamentos e assim ofertar uma melhor qualidade de vida do paciente (Freitas *et al.*, 2016). Além disso, o farmacêutico é o profissional habilitado em auxiliar na prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados a medicamentos (PRMs), visando a promoção, proteção e recuperação de saúde (Oliveira; Guedes, 2020).

9. Conclusão

É muito improvável que a suplementação em pequenas doses diárias iniciada durante o COVID-19 corrija a hipovitaminose D com rapidez suficiente e exerça efeitos imunomoduladores para melhorar o prognóstico da infecção. Por outro lado, os bolus de vitamina D administrados antes ou no início da doença têm maior probabilidade de aumentar rapidamente a concentração de 25(OH)D e melhorar o prognóstico do COVID-19, em comparação com as doses diárias, e de melhorar a adesão ao tratamento em adultos mais velhos.

Apesar do fato de que micronutrientes em altas doses podem ser necessários para restaurar os déficits, é altamente recomendável aderir à ingestão diária recomendada de vitamina D em longo prazo para estimular o sistema imunológico, particularmente na regulação da resposta de citocinas contra infecções no era do COVID-19.

Os resultados dessa revisão integrativa sugerem um papel potencial da vitamina D na redução da gravidade do COVID-19. No entanto, estudos com tamanho de amostra maior e desenhos de estudos prospectivos são necessários para esclarecer o papel da suplementação e do estado da vitamina D na modulação da gravidade do COVID-19, bem como na sua prevenção.

Referências Bibliográficas

- ADAMS, JS. et al. **Regulação da CYP27B1-hidroxilase extrarrenal.** *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014; 144 :22-27;
- AMREIN, K. et al. **Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial.** *JAMA.* 2014; 312 (15): 1520-1530;
- ANNWEILER C. et al. **“Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study.”** *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* vol. 204 (2020): 105771;
- ANNWEILER C. et al. **“Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study.”** *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* vol. 213 (2021): 105958;
- ANNWEILER C. et al. **“High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial.”** *PLoS medicine* vol. 19,5 e1003999. 31 May. 2022;
- ARANOW, Cynthia. **Vitamin D and the immune system.** *J. Investigação. Med.* 2011; 59 :881-886. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755;
- BARROS, D. S. L.; SILVA, D. L. M.; LEITE, S. N. **Serviços Farmacêuticos Clínicos Na Atenção Primária À Saúde Do Brasil.** Trab. Educ. Saúde, Rio de Janeiro, 2020; 18(1):e0024071;
- BATTAULT, S. et al. **Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims.** *EUR. J. Nutr.* 2013; 52 :429-441;
- BELDERBOS, M.E. et al. **Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis.** *Pediatrics.* 2011;127(6):e1513–e1520;
- CALDER, Philip C. **Nutrition, immunity and COVID-19.** *BMJ Nutr. Anterior Saúde.* 2020 bmjnph-2020-000085;
- CAO H. et al. **Application of vitamin D and vitamin D analogs in acute myelogenous leukemia.** *Exp Hematol.* 2017;50:1–12;
- CASCELLA M. et al. **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19).** 2022 Jun 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan;
- CERVERO M. et al. **“Beneficial Effect of Short-Term Supplementation of High Dose of Vitamin D3 in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Single-Blinded, Prospective Randomized Pilot Clinical Trial.”** *Frontiers in pharmacology* vol. 13 863587. 4 Jul. 2022;
- COSTA, M. C. V. et al. **Assistência, atenção farmacêutica e a atuação do profissional farmacêutico na saúde básica.** *Brazilian Journal of Health Review, Curitiba,* v.4, n.2, p. 6195-6208 mar./apr. 2021;

- CHAROENNGAM N.; SHIRVANI A.; HOLICK M.F. **Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know.** *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2019;10:1082–1093;
- CHAROENNGAM N.; HOLICK MF. **Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease.** *Nutrients.* 2020 Jul 15;12(7):2097;
- CHEN Y. et al. **Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb 17;525(1):135–40;
- CHRISTAKOS S. et al. **Vitamin D: beyond bone.** *Ann N Y Acad Sci.* 2013 May;1287(1):45-58;
- DE NIET, SOPHIE et al. **“Positive Effects of Vitamin D Supplementation in Patients Hospitalized for COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.”** *Nutrients* vol. 14,15 3048. 26 Jul. 2022;
- ELAMIR, YASMINE M et al. **“A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients.”** *Bone* vol. 154 (2022): 116175;
- FAUCI A.S.; LANE H.C.; REDFIELD R.R. **Covid-19 - Navigating the uncharted.** *N. Engl. J. Med.* 2020;382(13):1268–1269;
- FERNANDES, W.S.; CEMBRANELLI, J. C. **Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas.** *Revista Univap – revista.univap.br* São José dos Campos-SP-Brasil, v. 21, n. 37, jul.2015;
- FERRUCCI L, FABBRI E. **Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty.** *Nat Rev Cardiol.* 2018 Sep;15(9):505-522;
- FIORE, VITO et al. **“Effectiveness of Vitamin D Supplements among Patients Hospitalized for COVID-19: Results from a Monocentric Matched-Cohort Study.”** *Healthcare (Basel, Switzerland)* vol. 10,5 956. 22 May. 2022;
- FREITAS, G. R. M. et al. **Principais dificuldades enfrentadas por farmacêuticos para exercerem suas atribuições clínicas no Brasil.** *Rev. Bras. Farm. Hosp. Saúde São Paulo* v.7 n.3 35-41 jul./set.2016;
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. et al. **Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure.** *Micróbio Hospedeiro Celular.* 2020; 6 :992-1000;
- GOMBART, A. F.; PIERRE A.; MAGGINI, S. **A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection.** *Nutrientes.* 2020; 12 (1):236;
- GORMAN, S. et al. **Vitamin D supplementation of initially vitamin D-deficient mice diminishes lung inflammation with limited effects on pulmonary epithelial integrity.** *Physiol. Rep.* 2017;5(15);
- GRANT, WB. et al. **Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths.** *Nutrientes .* 2020 ; 12 : 988-1015 . __ pii: E988;
- GREILLER, Claire L.; MARTINEAU, Adrian R. **Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D.** *Nutrients.* 2015;7(6):4240–4270;

- GUAN, W. J., et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis.** *European Respiratory Journal.* 2020, 55(5);
- HAUSSLER M.R. et al. **The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states.** *J. Endocrinol.* 1997;154:S57–S73;
- HAN, Q. et al. **Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line .** *J Infectar .* 2020; 80 :373-377;
- HEMILÄ, H.; CHALKER, E. **Vitamin C may shorten ICU length of stay: a meta-analysis.** *Nutrientes.* 2019; 11 (4):708;
- HOLICK, Michael F. **Vitamin D. deficiency.** *N Engl J Med.* 2007;357:266-281;
- Holick MF. **Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application.** *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73–8;
- HOU, Y.J. et al. **SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract.** *Cell.* 2020 Jul 23;182(2):429-446.e14;
- HUANG, C. et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *Lancet.* 2020;395(10223):497–506;
- JEFFERY, L.E. et al. **1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3.** *J. Immunol.* 2009;183(9):5458–5467;
- JOSE, Ricardo J.; MANUEL, Ari. **COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation.** *Lancet Respir Med.* 2020;
- KARONOVA, TATIANA L et al. **“Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study.”** *Nutrients* vol. 14,13 2602. 23 Jun. 2022;
- LAUER S.A. et al. **The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application.** *Ann Intern Med.* 2020;172:577–582;
- LETKO, MICHAEL; MARZI, ANDREA; MUNSTER, VINCENT. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses.** *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562–9;
- LI, G. et al. **Coronavirus infections and immune responses.** *J. Med. Virol.* 2020;92(4):424–432;
- LU, R. et al. **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.** *Lancet (London, England),* 395(10224), 565–574;
- MARIANI J, et al. **High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial.** *PLoS One.* 2022 May 27;17(5):e0267918;
- MARTINEAU A.R. et al. **Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.** *BMJ.* 2017;356:i6583;

- MERCOLA, J.; GRANT, W.B.; WAGNER, C.L. **Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity.** *Nutrients*. 2020 Oct 31;12(11):3361;
- MIRANDA-FILHO, J. P.; ANDRADE-JUNIOR, F. P.; MONTENEGRO, C. A. **Cuidados farmacêuticos e os medicamentos isentos de prescrição: revisão integrativa da literatura.** *Arch Heral thInvest* 10(1) 2021;
- MCGONAGLE, D. et al. **The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease.** *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537;
- MCINTOSH, Kenneth; PERLMAN, Stanley. **Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS).** In: Douglas Mandell, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (2015): 1928–1936.e2;
- MILLÁN-OÑATE, J. et al. **A worrisome emerging zoonotic vírus: the 2019 novel coronavirus (COVID-19).** *Infectar*. 2020; 24 :187;
- MOHAN, M.; CHERIAN, J.J.; SHARMA A. **Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19.** *PLoS Pathog*. 2020 Sep 18;16(9):e1008874;
- MURAI, IGOR H et al. **“Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial.”** *JAMA* vol. 325,11 (2021): 1053-1060;
- NIMITPHONG, H.; PARK, E.; LEE, M.J. **Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions.** *Nutr Res Pract*. 2020 Dec;14(6):553-567;
- OLIVEIRA, N. V. B. V. et al. **Atuação profissional dos farmacêuticos no Brasil: perfil sociodemográfico e dinâmica de trabalho em farmácias e drogarias privadas.** *Saúde Soc. São Paulo*, v.26, n.4, p.1105-1121, 2017.DOI 10.1590/S0104-12902017000002;
- OLIVEIRA, C. M. A.; GUEDES, J. P. M. **A importância da triagem mediante consulta farmacêutica no sistema único de saúde.** In: *Farmácia na atenção e assistência à saúde. Ciência Biológicas e da saúde* Cap. 12, p. 114-124, 2020;
- ORISTRELL, JOAQUIM et al. **“Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study.”** *Biomedicines* vol. 9,5 509. 5 May. 2021;
- ORISTRELL, J et al. **“Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study.”** *Journal of endocrinological investigation* vol. 45,1 (2022): 167-179;
- PARANT, FRANÇOIS et al. **“Vitamin D and COVID-19 Severity in Hospitalized Older Patients: Potential Benefit of Prehospital Vitamin D Supplementation.”** *Nutrients* vol. 14,8 1641. 14 Apr. 2022;
- PETERS, B.M.; SHIRTLIFF, M.E.; JABRA-RIZK, M.A. **Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs?** *PLoS Pathog*. 2010;6:E1001067. 28 Oct. 2010;
- PRIETL, B. **Vitamin D and immune function.** *Nutrients*. 2013;5:2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502;

- RAZDAN, K.; SINGH, K.; SINGH, D. **Vitamin d levels and COVID-19 susceptibility: is there any correlation?** *Med. Drug Discov.* 2020;
- REHAN VK, et al. **1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells.** *Mol Genet Metab.* 2002;76(1):46–56;
- ROTHAN, Husin A.; BYRAREDDY, Siddappa N. **The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak.** *J. Autoimmun.* 109, 102433. 2020;
- SABICO, SHAUN et al. **“Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial.”** *Nutrients* vol. 13,7 2170. 24 Jun. 2021;
- SARHAN, NEVEN et al. **“Evidence for the Efficacy of a High Dose of Vitamin D on the Hyperinflammation State in Moderate-to-Severe COVID-19 Patients: A Randomized Clinical Trial.”** *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 58,10 1358. 27 Sep. 2022;
- SCHOEMAN, Dewald; FIELDING, Burtram C. **Coronavirus envelope protein: current knowledge.** *Virology* 2019;16:69;
- SHAKOOR, H. et al. **Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?** *Maturitas.* 2021 Jan;143:1-9;
- SILVA, A. C. G.; RODRIGUES-JUNIOR, O. M. **Riscos e benefícios no uso de suplementos nutricionais na atividade física.** *Braz. J. of Develop., Curitiba,* v. 6, n.12, p.96770-96784 dec. 2020;
- TELCIAN A.G. et al. **Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro.** *Antivir. Res.* 2017;137:93–101;
- TIAN, YUAN; RONG, LONG . Letter: **Covid-19, and vitamin D. Authors' reply.** *Alimentary pharmacology & therapeutics,* 51(10), 995–996;
- WALLS, A. C. et al. **Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.** *Célula ;* 181(2): 281-292.e6;
- WATKINS, John. **Preventing a covid-19 pandemic.** *BMJ.* 2020;368:m810;
- WANG, C. et al. **A novel coronavirus outbreak of global health concern.** *Lancet.* 2020;395:470–473;
- WANG, Y. et al. **Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures.** *J. Med. Virology.* 2020;92(6):568–576;
- XU, Y. et al. **The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19.** *J Transl Med* 18, 322 (2020);
- YAMAMOTO, V. et al. **COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications.** *J Alzheimers Dis.* 2020;77(2):459-504;
- YUKI, Koichi; FUJIOGI, Miho; KOUTSOGIANNAKI, Sophia. **COVID-19 pathophysiology: a review.** *Clin Immunol.* 2020;215:108427;

- ZHANG, H. et al. **Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target.** *Intensive Care Med.* 2020;46:586–590;
- Zheng S, et al. **Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF-beta induced epithelial to mesenchymal transition.** *Biochem Pharmacol.* 2020;177:113955;
- ZHOU, Y.F.; LUO B.A.; QIN L.L. **The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: a meta-analysis of observational studies.** *Medicine.* 2019;98(38);
- ZOU, X. et al. **Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection.** *Front Med.* 2020 Apr;14(2):185-192;
- ZHU, N. et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733;
- ZURITA-CRUZ, JESSIE et al. **“Efficacy and safety of vitamin D supplementation in hospitalized COVID-19 pediatric patients: A randomized controlled trial.”** *Frontiers in pediatrics* vol. 10 943529. 25 Jul. 2022.