

CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E A GRAVIDADE DA COVID 19: REVISÃO INTEGRATIVA

Vinícius Januário Lira Pereira¹

Gustavo Torres Araújo²

Demétrius Lucena Sampaio³

Medicina



**cadernos de
graduação**

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

Em 2019, um novo tipo de beta-coronavírus iniciou uma série de casos em Wuhan, na China, sendo denominada a doença de Covid-19. O quadro clínico varia desde assintomáticos ao óbito e pouco se sabe sobre o tratamento eficaz para a doença. Nesse sentido, foi necessário buscar novas soluções para o quadro, utilizando a vitamina D como adjuvante, já que possui papel importante na regulação imunológica e inflamatória. O estudo apresenta-se como uma revisão integrativa buscando uma associação entre vitamina D e a gravidade na covid-19. Foram realizadas buscas na plataforma da BVS, com os descritores Vitamina D, coronavírus e Covid-19, utilizando o booleando AND, obtendo 340 artigos. Desses, após utilizados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 artigos para análise. Os estudos encontrados indicam que há uma associação entre os baixos níveis de vitamina D e a gravidade na Covid-19, utilizando para isso parâmetros clínicos e laboratoriais. Portanto, dentre as pesquisas realizadas, níveis baixos de vitamina D, provavelmente estão associados a uma maior predisposição a complicações da Covid-19, sendo necessário novas pesquisas para corroborarem com os estudos.

PALAVRAS-CHAVE

Covid-19. Vitamina D. Coronavírus.

ABSTRACT

In 2019, a new type of beta-coronavirus started a series of cases in Wuhan, China, called Covid-19 disease. The clinical picture varies from asymptomatic to death and little is known about the effective treatment for the disease. In this sense, it was necessary to seek new solutions for the condition, using vitamin D with adjuvant, as it plays an important role in immune and inflammatory regulation. The study is an integrative review seeking an association between vitamin D and covid severity-19. Searches were carried out on the VHL platform, with the descriptors Vitamin D, coronavirus and Covid-19, using the boolean and, obtaining: 340 articles. Of these, after using the inclusion and exclusion criteria, 12 articles were selected for analysis. Among the articles analyzed, there was an association between low levels of vitamin D and severity in Covid-19, using clinical and laboratory parameters for this. Therefore, among the researches carried out, low levels of vitamin D are probably associated with a greater predisposition to complications of Covid-19, and further research is needed to corroborate the studies.

KEYWORDS

Covid-19. Vitamin D. Coronavírus.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo tipo de beta-coronavírus iniciou uma série de casos de pneumonia em Wuhan, na China. A doença e o coronavírus causador foram nomeados pela Organização Mundial da Saúde como COVID-19 e SARS-CoV-2, respectivamente. O surto de coronavírus rapidamente causou morbimortalidades em diversos países, instalando uma crise pública e uma grande ameaça à saúde global (MARDANI; ALAMDARY; NASAB; GHOLAMI; AHMADI, 2020).

Nos pacientes com COVID-19, uma série de respostas podem surgir, desde a completa falta de sintomas até a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), miocardite, trombose microvascular e tempestade de citocinas. Ainda que a eliminação do vírus ocorra através da produção dos anticorpos, pelos linfócitos B, e das células TCD8 específicas para o SARS-CoV-2, a inflamação não específica, não controlada e a liberação de citocinas podem causar lesões catastróficas nos pulmões e em outros órgãos vitais (WEIR; THENAPPAN; BHARGAVA, 2020).

Dentre as complicações da doença do coronavírus 2019, a principal é a SDRA, uma condição com risco de vida elevado e um dos principais fatores determinantes do prognóstico. Os pacientes apresentam uma inflamação e uma lesão pulmonar grave, associados a elevação das citocinas inflamatórias e hipersecreção das mucosas pulmonares. Dentre os pacientes hospitalizados, cerca de 20% desenvolveram SDRA e destes 65% foram a óbito. A taxa de mortalidade pelo vírus é maior entre pessoas

com idade avançada, sexo masculino, obesas, diabéticas e hipertensas (GOMEZ; CASTILLO; BOUILLON, 2020).

Torna-se importante, considerando o pouco conhecimento sobre o vírus e não dispor de controle farmacológico específico contra ele, melhorar a resposta imune dos pacientes como forma de prevenir o agravamento da doença e controle dos sintomas gripais. A vitamina D exerce um importante papel no sistema imunológico e do cálcio. Atua em muitas funções no corpo, devido às suas ações parácrinas e autócrinas, principalmente nas células do sistema imunológico que têm ou expressam receptores de vitamina D e conseguem ser sensíveis à sua forma ativa (ZHANG; MCCULLOUGH; TECSON, 2020; ZWART; SMITH, 2020) vitamin D supplementation protects against an initial alveolar diffuse damage of COVID-19 becoming progressively worse. The mechanisms by which vitamin D deficiency exacerbates COVID-19 pneumonia remain poorly understood. In this review we describe the rationale of the putative role of endothelial dysfunction in this event. Herein, we will briefly review (1.

A vitamina D é um esteroide com função endócrina, a qual pode ser encontrada nas duas principais formas, vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalciferol), sendo sintetizadas na pele a partir da enzima 7-deidrocolesterol após a exposição aos raios UVB do sol, ou em menor proporção adquirida por meio de dieta ou suplementação (MALAGUARNERA, 2020). Para ser transformada na forma biologicamente ativa, precisa ser hidroxilada no fígado pela enzima 25-hidroxilase para formar a 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], sendo essa convertida pela enzima 1- α -hidroxilase (CYP27B1) em 1,25-diidroxivitamina D [1,25 (OH)₂ D], a forma ativa (MALAGUARNERA, 2020; ZWART; SMITH, 2020).

A atuação da vitamina D consiste na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular em vários tipos de células e tecidos, resultando em uma capacidade de manter a tolerância e promover a imunidade protetora. Um dos fatores que acontecem é a estabilização das junções celulares e junções comunicantes, com aumento da imunidade celular, diminuição da tempestade de citocinas devido ao interferon γ e ao fator de necrose tumoral α , por meio da inibição das respostas de células T auxiliares tipo 1 favorecendo a estabilização da imunidade adaptativa e propagação de indução de células T (ZHANG *et al.*, 2020) vitamin D supplementation protects against an initial alveolar diffuse damage of COVID-19 becoming progressively worse. The mechanisms by which vitamin D deficiency exacerbates COVID-19 pneumonia remain poorly understood. In this review we describe the rationale of the putative role of endothelial dysfunction in this event. Herein, we will briefly review (1.

Com isso, níveis adequados de vitamina D podem regular o sistema imunológico, diminuindo as citocinas inflamatórias, elevando as citocinas anti-inflamatórias e exercendo o papel imunomodulador nos casos graves de COVID-19 (DANESHKHAH *et al.*, 2020).

Desse modo, diversas pesquisas foram realizadas, utilizando a vitamina-D objetivando reduzir o risco de infecção, progressão e principalmente a gravidade da doença, já que a vacinação levaria tempo para ser implementada (CARPAGNANO; ELISIANA *et al.*, 2020).

O artigo teve como objetivo identificar através de uma revisão integrativa a existência de uma associação entre os níveis de vitamina D e a gravidade nos casos clínicos de COVID-19.

2 MÉTODOS

Estudo apresenta-se como uma revisão integrativa sobre a temática Covid-19 e Vitamina D no agravamento da doença em adultos. Os passos para a realização desta revisão foram: identificação do problema, busca da literatura, escolha das palavras chaves, base de dados e critérios para seleção dos artigos, leitura aprofundada para avaliação e análise dos artigos selecionados.

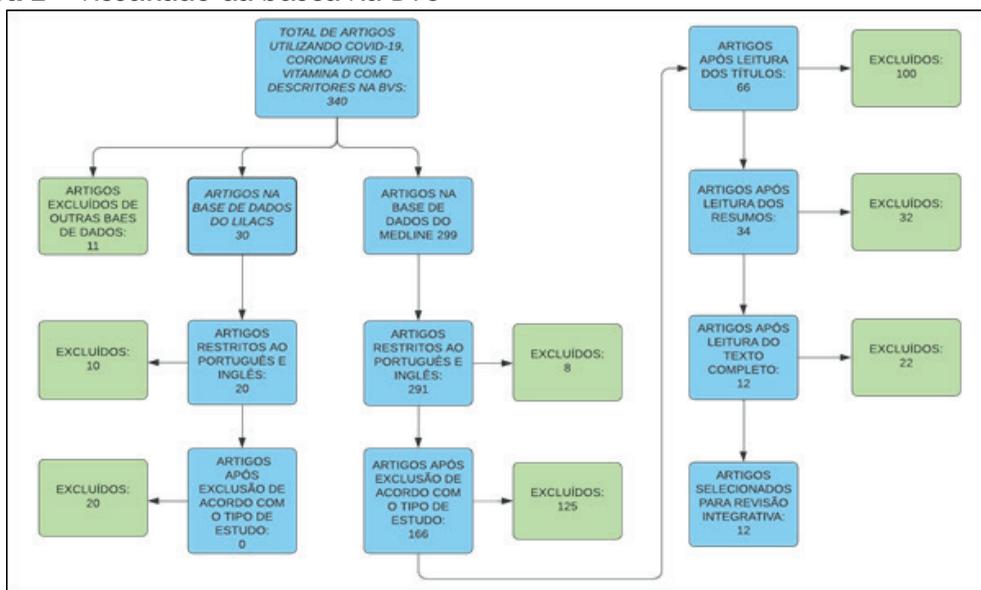
O levantamento bibliográfico considerou o período de março de 2020 a maio de 2021. Foram considerados como descritores, através de pesquisa ao Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): "Covid-19", "Coronavírus" e "Vitamina D". Foram realizadas buscas avançadas no site da Biblioteca virtual em saúde (BVS) para a busca de artigos nas Bases de dados da literatura Latino Americana em Ciências de Saúde (LILACS) e Medline.

Utilizou-se como critérios de inclusão artigos disponibilizados gratuitamente, na íntegra, nos anos de 2020 e 2021, nas línguas inglês e português, tendo em seus títulos ou resumos os descritores ou os termos alternativos, e possuindo correlação temática entre o texto completo e o título do trabalho.

Adotou-se como critério de exclusão os artigos que não fossem originais, não estivessem disponíveis na íntegra, em língua que não inglês e português, sendo excluídos artigos de síntese de evidência, guia de prática clínicas, revisão sistemática, artigos duplicados e os que não apresentassem correlação com o tema em questão. Foram realizados cruzamentos utilizando o *booleano* and com os respectivos cruzamentos: Covid-19 and Coronavírus and vitamina D nas bases do Lilacs e *Medline*.

A metodologia empregada na busca pelos artigos na BVS seguiu as seguintes etapas: Inicialmente utilizaram-se como descritores na BVS Covid-19, coronavírus e Vitamina D encontrando-se um total de 340 artigos, dos quais: 30 artigos do LILACS, 299 artigos do MEDLINE e 11 artigos excluídos de outras bases de dados. Posteriormente foram selecionados artigos em inglês e português, restando 20 artigos do LILACS e 291 artigos do MEDLINE, excluindo um total de 10 artigos do LILACS e 8 do MEDLINE.

Em seguida foram incluídos os artigos com os tipos de estudo: fatores de risco, estudo prognóstico, estudo de etiologia, estudo observacional, ensaio clínico controlado, estudo diagnóstico, estudo de prevalência, estudo de avaliação, estudo de incidência, pesquisa qualitativa, estudo de rastreamento, restando 0 artigos do LILACS e 166 artigos do MEDLINE e excluiu-se 20 artigos do LILACS e 125 artigos do MEDLINE com os tipos de estudos: síntese de evidências, revisão sistemática e guia de prática clínica. Foram excluídos 100 artigos dos 166 artigos do MEDLINE, restando 66 artigos após a leitura dos títulos que continham relação com o tema. Após a leitura dos resumos dos 66 artigos, foram excluídos 32 artigos do MEDLINE e restaram 34 artigos. Contando como amostra de estudo após leitura na íntegra um total de 12 artigos, o resultado da busca encontra-se disposto na Figura 1 a seguir:

Figura 1 – Resultado da busca na BVS

Fonte: Dados da pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos estabelecidos como amostra foram tabulados de acordo com: autor, ano, local da publicação, tipo de estudo, número da amostra, idade, objetivo e resultados. O resultado encontra-se disposto no quadro 1 a seguir.

Quadro 1 – Resultados dos estudos

AUTOR	LOCAL	TIPO	AMOSTRA/IDADE	OBJETIVOS	RESULTADOS
Charoenne-gam, <i>et al.</i> , 2021;	Boston University Medical Center- EUA	Observacional	287 Pacientes 18-76 anos	Associação entre níveis de vitamina D e a mortalidade em pacientes hospitalizados	Correlação entre a suficiência de vitamina D e a diminuição do risco de mortalidade do covid-19 em pacientes idosos e sem obesidade
Adami, <i>et al.</i> , 2020;	University of Verona Hospital-Itália	Observacional	61 Pacientes Média de 69,6 anos	Relação entre os níveis séricos de 25-OH-D na admissão hospitalar e a gravidade da doença com COVID-19	A deficiência de vitamina D foi associada a um risco maior de ter PO2 arterial <60 mmhg, aumento da PCR, resposta inflamatória sistêmica grave e insuficiência respiratória em covid-19.

AUTOR	LOCAL	TIPO	AMOSTRA/ IDADE	OBJETIVOS	RESULTADOS
Karahan, <i>et al.</i> , 2021	Health Sciences University-Turquia	Observacional/ Retrospectivo	144 Pacientes 24-90 anos	Associação do status de vitamina D com a gravidade da doença e mortalidade em paciente com COVID-19	O nível de vitamina D foi significativamente menor nos pacientes com COVID-19 crítico-grave em comparação com o moderado
Demir, <i>et al.</i> , 2021	Torkat-Turquia	Observacional	227 Pacientes Maiores de 18 anos	Associações dos níveis de Vitamina D com os exames radiológicos, tempo de internação e gravidade no Covid-19	Níveis de vitamina aceitáveis teve valores de D-dímero, PCR, número de segmentos pulmonares afetados e menor tempo de internação.
Bennoua, <i>et al.</i> , 2021.	Hospital Universitário Frantz Fanon (CHU) Blida. Argélia	Coorte e Prospectivo	120 Pacientes Média 62,3 ± 17,6 anos	Relação entre eficiência de vitamina D e baixo cálcio sérico fatores e a mortalidade hospitalar do COVID-19	Pacientes com baixa vitamina D e hipocalcemia foram comuns nos pacientes, sendo ambos significativamente associados a mortalidade hospitalar de forma dose-efeito
Vassiliou, <i>et al.</i> , 2020.	Hospital geral evangelista- Grécia	Observacional/ Prospectivo	36 Pacientes Média de 65 anos	Relacionar níveis baixos de vitamina D com o risco aumentado de morte em 28 dias em pacientes com covid-19	Níveis baixos de vitamina D podem predispor os pacientes com covid-19 a um risco aumentado de mortalidade em 28 dias
Angeli-di, <i>et al.</i> , 2021.	Boston/ Nova York	Coorte, retrospectivo e observacional	144 pacientes Mediana de 66 anos	Associações da vitamina D com o Covid-19, mortalidade e necessidade de VMI	Diminuição da mortalidade na população com valor de Vitamina D aceitável nos casos de Covid-19.
Pugach, <i>et al.</i> , 2021.	Países Europeus	Observacional	População europeia 40-65 anos	Correlacionar a prevalência da deficiência grave de vitamina D e mortes por COVID-19 por milhão nos países europeus.	A análise de correlação mostrou que a prevalência de deficiência grave de vitamina D nos países está forte e significativamente correlacionada com mortes de COVID-19.

AUTOR	LOCAL	TIPO	AMOSTRA/ IDADE	OBJETIVOS	RESULTADOS
Ling, et al., 2020.	Reino Unido	Observacional	986 pacientes Idade média: 74 anos.	Relacionar a terapia de reforço de vitamina D em pacientes internados com Covid-19 e o benefício com redução do risco de mortalidade.	O reforço com vitamina D em altas doses, independentemente dos níveis séricos basais, parecem estar associada a um risco reduzido de mortalidade em COVID-19.
Ricci, et al., 2021.	Hospital Sant'Andrea, em Roma, Itália.	Coorte	52 pacientes Idade média de 68,4 (29-94)..	Avaliar se a deficiência de Vit. D possui risco de desenvolver quadros graves em pacientes com covid-19.	Mostrou-se que o grupo com valores mais baixos de Vitamina D apresentou uma taxa de mortalidade maior do que o Grupo com níveis aceitáveis.
Radujkovic, et al., 2020.	Hospital Universitário de Medicina de Heidelberg, Alemanha.	Prospectivo e Observacional	185 pacientes Idade média, 60 aos..	Correlacionar a deficiência de vitamina D com as internações hospitalares, uso de ventilação mecânica e óbitos em pacientes.	Verificou-se que pacientes com deficiência de Vit D tiveram uma taxa de hospitalização mais alta e necessidade de mais oxigenoterapia e VMI.
Maghbooli, et al., 2020.	Teerã, Irã	Transversal/ Observacional	235 pacientes Idade média de 58,7 anos..	Correlacionar a vitamina D com os casos graves de Covid-19	A gravidade na Covid-19 foi menos prevalente na suficiência de vitamina D.

Fonte: Dados da pesquisa.

Dentre os estudos, 75% (n=9) foram observacionais com nível de evidência 2C e 25% (n=3) do tipo coorte com grau de evidência 2B. O tamanho da amostra nos estudos teve variação entre 36 e 986 pessoas, com um total de mais de 2500 pessoas analisadas. Vassiliou e outros autores (2020) tiveram como o menor número de amostra com um total de 36 pessoas, já Ling, e colaboradores (2020), obtiveram o maior número de casos analisados. No entanto, Pugach e outros autores (2021) não citou o valor exato da amostra, mas analisou os dados de vitamina D na população europeia.

A variação de idade entre eles foi de 18-94 anos, com média de 62,3 anos entre os trabalhos. Bennoua e colaboradores (2021) englobou os pacientes mais jovens no estudo e Ricci e outros autores (2021) os mais idosos. Os trabalhos selecionados tive-

rem recente data de publicação, variando de março de 2020 a maio de 2021, já que a temática é nova e de intensa descoberta.

Os estudos foram realizados principalmente no hemisfério norte, com predomínio dos países europeus 66,33% (n=8) (ADMI *et al.*, 2020; KARAHAN *et al.*, 2021, DEMIR *et al.*, 2021; VASSILIOU *et al.*, 2020; PUGACH *et al.*, 2020, RICCI *et al.*, 2021, LING *et al.*, 2020, RADUJKOVIC *et al.*, 2020) em comparação a 33,33% dos outros países (CHAROENNE-GAM *et al.* 2021; BENNOUA *et al.*, 2021; ANGELIDI *et al.*, 2021; MAGHBOOLI *et al.*, 2020), dentre o restante, os Estados Unidos tiveram predomínio entre os trabalhos selecionados.

Entre os artigos selecionados, 100% (n=12) mostraram que existe correlação entre os níveis de vitamina D e a Covid-19. Desses, 33,33% (n=4) relataram, através de parâmetros laboratoriais e clínicos, que o tempo de internação e prognóstico tiveram diferenças consideráveis nos pacientes com valor basal de Vitamina D aceitável 66,66% (n=8). Por meio de análise, demonstraram que valores aceitáveis de Vitamina D interferem drasticamente no resultado dos pacientes.

Entre os estudos, 50% (n=6) deles relataram que a melhoria do status de vitamina D na população em geral e, em particular, em pacientes hospitalizados, tem um benefício potencial na redução da gravidade das morbidades e mortalidade associadas ao COVID-19.

Nos pacientes com idade avançada, valores suficientes de vitamina D apresentaram taxas de óbito estatisticamente significativamente mais baixas (12% vs. 32%), admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (21% vs. 38%), intubação (11% vs. 28%), SDRA (5% vs. 19%), e sepse grave / choque séptico (9% vs. 30%) em comparação com pacientes deficientes / insuficientes em vitamina D (todos $P < 0,05$).

Além disso, 16,6% (n=2) relataram que, entre os pacientes com deficiência de Vitamina D, a mediana de idade e a taxa de internação foram maiores e, mais pacientes necessitaram de oxigenoterapia (intensiva). Como também, os pacientes que na admissão apresentavam $pO_2 < 60$ mmHg tinham níveis significativamente mais baixos de Vitamina D, em comparação com pacientes com $pO_2 \geq 60$ mmHg, ($p = 0,03$). Dessa forma, a deficiência de Vitamina D na admissão foi associada a maior incidência de ventilação mecânica e pior sobrevida.

Dentre os estudos, 33,33% (n=4) demonstraram que em pacientes com covid-19 grave e níveis plasmáticos de vitamina D muito baixos tinham valores de dímero D mais elevados, contagem de linfócitos B mais elevada, redução de linfócitos T CD8 + com razão CD4 / CD8 baixa, bem como valores mais elevados de proteína C reativa sérica, em comparação com aqueles de pacientes com COVID-19 e com valores normais de vitamina D. Os achados clínicos (medidos por escores do SOFA) e envolvimento de tomografia computadorizada de tórax, também tiveram essa correlação, principalmente, com número e níveis de segmentos pulmonares afetados e menor permanência no hospitalar.

De acordo com o *Guideline* da Sociedade de Endocrinologia sobre Vitamina D, definiu-se que níveis maiores ou iguais a 30 ng/mL são suficientes, entre 20 a 29 ng/mL são insuficientes, e abaixo de 20 ng/mL são considerados como deficiência de vitamina D. Nesse sentido, o estudo retrospectivo de Charoenne-gam e outros auto-

res (2021) realizado em pacientes hospitalizados no Boston University Medical Center, concluiu que pacientes com idade maior ou igual a 65 anos com níveis suficientes de vitamina D estavam associados a menores taxas de mortalidade, admissão na UTI, intubação, SDRA e complicações do covid-19.

Semelhante com esse tipo de expressão, o estudo do tipo observacional de Pugach e outros autores (2021), realizado na população europeia, mostrou que a taxa de mortalidade de COVID-19 é maior em indivíduos de pele escura e obesos em relação à população geral, visto que apresentam maior risco de deficiência de vitamina D. Outro estudo similar do tipo observacional de Ling e colaboradores (2020), relata que países em uma latitude acima de 35 graus Norte experimentaram aumento da mortalidade por COVID-19, principalmente nos meses de inverno devido à baixa incidência solar. Os níveis de vitamina D são afetados em determinados períodos do ano, principalmente no inverno, nos quais seus níveis encontram-se mais baixos, de fato nesse período a incidência de síndromes gripais aumentam consideravelmente em comparação com outras estações do ano. Dessa forma, concluiu-se que existe uma relação entre os casos infecção viral e os valores insuficientes de vitamina D.

A partir de um estudo de coorte de Bennoua e colaboradores (2021), observou-se o possível papel protetor da vitamina D contra infecções virais, especialmente a COVID-19, com efeitos positivos no sistema imunológico, em decorrência da grande quantidade de receptores deste hormônio existentes em diversas células corporais macrófagos, monócitos, células dendríticas e também linfócitos T. Atua reduzindo a liberação de citocinas e, por conseguinte, a intensa resposta inflamatória observada nos quadros graves da doença.

Assim, os níveis adequados de vitamina D assumem um importante papel no sistema imunológico dos pacientes com Covid-19. Segundo o estudo de coorte retrospectivo de Demir e colaboradores (2021), níveis adequados de vitamina D no organismo relacionam-se com menor risco de contrair COVID-19, além de valores de laboratoriais, como D-dímero e Proteína C reativa, dentro da faixa de normalidade ou discretamente aumentados, exames de imagens com um menor número de segmentos pulmonares em estágios clássicos da doença como de vidro fosco, e curtos períodos de internação hospitalar.

Segundo o Ministério da Saúde 2020, por meio de um estudo do tipo observacional de Caccialanza e outros autores (2020), analisou-se que níveis de vitamina D menores que 20 ng/mL é preconizado a dose de 50 000 UI de vitamina D/ semana, e que níveis maiores ou iguais a 20 ng/mL e menores que 30 ng/mL receber dose de 25 000 UI/semana. Outro estudo do tipo transversal de Maghbooli e outros autores (2020) avaliou que valores elevados de proteína C reativa associados à deficiência de vitamina D colaboram para desfechos mais severos de Covid-19.

Com isso, percebeu-se que entre os 12 artigos analisados na revisão integrativa não foi estabelecido entre eles uma associação em comum entre os critérios clínicos e laboratoriais a fim de criar um protocolo de vitamina D, o qual dosaria os níveis de vitamina D e suplementaria de acordo com a deficiência de cada paciente admitido com casos suspeitos ou confirmados de Covid-19. Portanto, de acordo com as evidên-

cias apresentadas nos estudos citados, é possível afirmar que pessoas com níveis de vitamina D adequados possuem uma melhor resposta do sistema imunológico frente à infecção pelo novo coronavírus. Diante do atual estado de pandemia, ainda carente de informações e condutas devidamente comprovadas pelo meio científico, necessita-se de mais estudos a fim de diminuir as inúmeras consequências causadas pelo Covid-19.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos analisados, o baixo nível de vitamina D foi significativamente associado a gravidade do quadro de Covid-19, seja por parâmetros clínicos ou laboratoriais. Faz-se necessário, portanto, maior desenvolvimento de pesquisas e estudos científicos voltados a essa temática, na tentativa de buscar valores ideais de vitamina D capazes de amenizar o agravamento do Covid-19, uma vez que esse cenário epidemiológico apresenta curso recente.

REFERÊNCIAS

ADAMI, Giovanni *et al.* Vitamin D and disease severity in coronavirus disease 19 (COVID-19). **Reumatismo**, v. 72, n. 4, p. 189-196, 2020.

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

BEIGMOHAMMADI, Mohammad Taghi *et al.* Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-4, 2020. DOI <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04547-0>

BENNOUAR, Salam *et al.* Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. **Journal of the American College of Nutrition**, p. 1-11, 2020.

CARPAGNANO, Giovanna Elisiana *et al.* Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. **Journal of endocrinological investigation**, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>

CASTILLO, Marta Entrenas *et al.* Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus 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, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>

CHANG, Timothy S. *et al.* Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System. **medRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.03.20145581>

CHAROENNGAM, Nipith *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.

DANESHKHAH, Ali *et al.* Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 10, p. 2141-2158, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01677-y>

DEMIR, Mustafa; DEMIR, Fadime; AYGUN, Hatice. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 5, p. 2992-2999, 2021.

JAIN, Anshul *et al.* Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>

JOLLIFFE, David A. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. **MedRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.14.20152728>

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

KAUFMAN, Harvey W. *et al.* SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. **PloS one**, v. 15, n. 9, p. e0239252, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>

LANSIAUX, Édouard *et al.* Covid-19 and vit-d: Disease mortality negatively correlates with sunlight exposure. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, v. 35, p. 100362, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sste.2020.100362>

LING, Stephanie F. *et al.* High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3799, 2020.

MAGHBOOLI, Zhila *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.

MALAGUARNERA, Lucia. Vitamin D3 as Potential Treatment Adjuncts for COVID-19. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3512, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12113512>

MARDANI, R. *et al.* Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19. **Virus research**, v. 289, p. 198148, 2020.7 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198148>

MCGREGOR, Reuben *et al.* An autocrine Vitamin D-driven Th1 shutdown program can be exploited for COVID-19. **BioRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.210161>

MELTZER, David O. *et al.* Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence. **medRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20095893>

MENDY, Angelico *et al.* Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. **MedRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323>

MOOZHIPURATH, Rahul Kalippurayil; KRAFT, Lennart; SKIERA, Bernd. Evidence of Protective Role of Ultraviolet-B (UVB) Radiation in Reducing COVID-19 Deaths. **MedRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74825-z>

NILSSON, Mats I. *et al.* A five-ingredient nutritional supplement and home-based resistance exercise improve lean mass and strength in free-living elderly. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2391, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082391>

PADHI, Sunali *et al.* Lower levels of vitamin D are associated with SARS-CoV-2 infection and mortality in the Indian population: An observational study. **International immunopharmacology**, v. 88, p. 107001, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107001>

PIZZINI, Alex *et al.* Impact of vitamin d deficiency on covid-19—a prospective analysis from the covild registry. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2775, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092775>

PUGACH, Isaac Z.; PUGACH, Sofya. Strong correlation between prevalence of severe vitamin D deficiency and population mortality rate from COVID-19 in Europe. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 133, n. 7, p. 403-405, 2021.

QUESADA-GOMEZ, Jose Manuel; CASTILLO, Marta Entrenas; BOUILLON, Roger. Vitamin D Receptor stimulation to reduce Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients with Coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, p. 105719, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>

RADUJKOVIC, Aleksandar *et al.* Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2757, 2020.

RAISI-ESTABRAGH, Zahra *et al.* Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25 (OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. **Journal of Public Health**, v. 42, n. 3, p. 451-460, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa095>

RICCI, Alberto *et al.* Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients. **Respiratory Research**, v. 22, n. 1, p. 1-8, 2021.

VASSILIOU, Alice G. *et al.* Low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Admission to the Intensive Care Unit May Predispose COVID-19 Pneumonia Patients to a Higher 28-Day Mortality Risk: A Pilot Study on a Greek ICU Cohort. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3773, 2020.

WEIR, E. Kenneth *et al.* Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? **Clinical Medicine**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0301>

ZHANG, Jun; MCCULLOUGH, Peter A.; TECSON, Kristen M. Vitamin D deficiency in association with endothelial dysfunction: Implications for patients with COVID-19. **Reviews in cardiovascular medicine**, v. 21, n. 3, p. 339-344, 2020. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.131>

ZWART, Sara R.; SMITH, Scott M. Vitamin d and covid-19: lessons from spaceflight analogs. **The Journal of Nutrition**, v. 150, n. 10, p. 2624-2627, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa233>

Data do recebimento: 7 de Outubro de 2021

Data da avaliação: 9 de Dezembro 2021

Data de aceite: 9 de Dezembro de 2021

1 Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/ AL.

E-mail: vinicius_liraa@hotmail.com;

2 Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/ AL.

E-mail: gustavo93torres@gmail.com;

3 Mestre em Bioquímica/Ciências Biológicas pela University of Cambridge; Graduado em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISA; Professor do Curso de Medicina do Centro Universitário Tiradentes – UNIT/ AL. E-mail: dl453@cantab.net