

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

MARCELLY EMANUELLE DA SILVA FERREIRA

RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A SOBREVIVÊNCIA DE
PACIENTES COM COVID-19: uma revisão integrativa

João Pessoa

2024

MARCELLY EMANUELLE DA SILVA FERREIRA

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A SOBREVIDA DE
PACIENTES COM COVID-19: uma revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para aquisição do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves.

João Pessoa

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

F383r Ferreira, Marcelly Emanuelle da Silva.

Relação entre os níveis séricos de vitamina D e a sobrevida de pacientes com COVID-19 : uma revisão integrativa / Marcelly Emanuelle da Silva Ferreira. - João Pessoa, 2024.

46 f. : il.

Orientação: Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. COVID-19. 2. Vitamina D. 3. Imunidade. I.
Gonçalves, Maria da Conceição Rodrigues. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.2

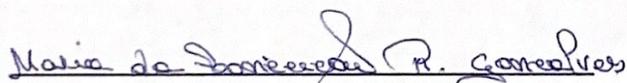
MARCELLY EMANUELLE DA SILVA FERREIRA

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A SOBREVIDA DE
PACIENTES COM COVID-19: uma revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em 26 de abril de 2024

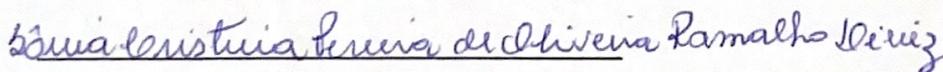
BANCA EXAMINADORA



Prof.ª Dr.ª Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves

Departamento de Nutrição / UFPB

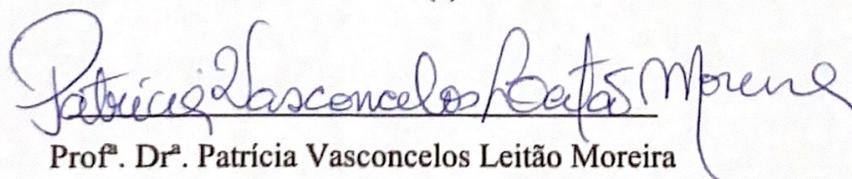
Orientadora



Prof.ª Dr.ª Sônia Cristina Pereira de Oliveira Ramalho Diniz

Departamento de Nutrição / UFPB

Examinador(a)



Prof.ª Dr.ª Patrícia Vasconcelos Leitão Moreira

Departamento de Nutrição / UFPB

Examinador(a)

A minha querida avó, Ivete Severina (*in memoriam*), sua lembrança me inspira e me faz persistir

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Primeiro, agradeço a Deus pelo dom da vida e por me guiar durante toda a minha trajetória e nunca me deixar desanimar em meio as adversidades impostas pela vida.

Aos meus pais, em especial, a minha mãe Maria do Amparo, agradeço por todos os anos de amor, dedicação e pelo apoio incondicional na manutenção dos meus sonhos, principalmente na escolha de me mudar para uma capital em outro estado na busca de um futuro melhor. Essa conquista também é sua, cujo empenho em me educar sempre veio em primeiro lugar. Além de sempre me guiar no caminho certo e ser o maior exemplo de um ser humano íntegro e ético.

Ao meu irmão Matheus, por todo companheirismo e pelas palavras de incentivo nos momentos mais difíceis, além de torcer verdadeiramente por todas as minhas conquistas.

A minha avó Ivete Severina (*in memoriam*), que nos deixou há pouco tempo, mas que se fez presente ao longo de toda a minha vida. Você foi um exemplo de mulher forte e batalhadora que lutou contra todas as adversidades impostas pela vida para criar suas filhas sozinha, numa época em que estudar era um privilégio. Foi um exemplo de perseverança durante toda a sua jornada de luta contra um câncer de mama, e até o seu último suspiro não tirou o sorriso do rosto. Sei que o seu desejo era ter mais uma neta formada em uma Universidade Federal e agora tudo isso se torna realidade, e onde você estiver saiba que essa vitória também é sua.

As minhas colegas de turma, Joana, Raquel, Erika, Rafaela e Izabela, que foram as minhas companheiras durante todo o curso, compartilhando conhecimento e vivências que me ajudaram a ser uma pessoa melhor, gratidão por todos os momentos que vivenciamos juntas.

A todo corpo docente dessa Universidade, por todos os ensinamentos proferidos durante esses anos, que serão fundamentais para minha jornada profissional. E, especialmente, à minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves, por ter me aceitado como sua orientanda, bem como pelo seu exemplo de profissionalismo. Meus sinceros agradecimentos pelos valiosos ensinamentos e direcionamentos, fundamentais para a minha futura vida profissional.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho. A trajetória não foi fácil, mas cada um que passou pela minha vida e compartilhou sua história, tem sua participação nessa conquista. Reitero meu muito obrigada a todos vocês e que Deus possa abençoar infinitamente cada um.

RESUMO

O SARS-CoV-2 se trata de um vírus responsável pela doença coronavírus-2019 e que possui alta transmissibilidade e letalidade. O vírus foi relatado pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China. O quadro clínico varia de sintomas mais leves tais como falta de ar, tosse seca e febre alta, e sintomas mais graves e letais que causam óbito, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Como a vitamina D possui papel importante na regulação imunológica e inflamatória do organismo, é importante o estudo acerca da relação entre a vitamina D e o seu mecanismo de ação frente à COVID-19. O objetivo do estudo foi compreender a relação entre os níveis séricos de vitamina D e o impacto nos quadros clínicos dos pacientes acometidos pela COVID-19. O método utilizado no presente estudo foi uma revisão integrativa, na qual tem como finalidade a construção de uma análise ampla da literatura. Para seleção dos estudos a serem analisados, foi utilizado as bases de dados PubMed, Medline e Scielo. Como critérios de inclusão foram utilizados estudos publicados nos últimos 5 anos (2019-2023), em língua inglesa e portuguesa, além de publicações disponíveis de forma gratuita e online. Foram utilizados os seguintes descritores (DeCs): “COVID-19”, “Vitamina D”, “Imunidade”. A amostra final foi composta de 14 artigos que foram agrupados por similaridade e delimitados a partir das seguintes categorias: (1) Relação dos níveis séricos da vitamina D e a gravidade e mortalidade nos casos de COVID-19; (2) Efeitos da suplementação de colecalciferol no quadro infeccioso por SARS-CoV-2; (3) Papel terapêutico da vitamina D nos casos da doença por coronavírus 2019. Os estudos encontrados indicam que a deficiência de vitamina D está relacionada com a progressão dos sintomas graves da COVID-19. E o uso da suplementação a partir de dose única tem um fator protetivo para a severidade da doença. Além de ações relacionadas a regulação da imunidade celular, a partir da expressão de células imunológicas que reduzem a inflamação e, conseqüentemente, a propagação viral do SARS-CoV-2. No entanto, são necessários novos estudos que abordem evidências mais concretas sobre a possível intervenção profilática ou terapêutica da vitamina D. Além, da recomendação padrão para a suplementação em relação aos quadros clínicos graves relacionados com COVID-19.

Palavras-chaves: COVID-19; vitamina D; imunidade.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a virus responsible for the coronavirus-2019 disease and has high transmissibility and lethality. The virus was first reported in December 2019 in Wuhan, China. The clinical picture ranges from milder symptoms such as shortness of breath, dry cough and high fever, to more severe and lethal symptoms that cause death, such as acute respiratory distress syndrome (ARDS). As vitamin D plays an important role in the body's immune and inflammatory regulation, it is important to study the relationship between vitamin D and its mechanism of action against COVID-19. The aim of the study was to understand the relationship between serum vitamin D levels and the impact on the clinical condition of patients affected by COVID-19. The method used in this study was an integrative review, which aims to construct a broad analysis of the literature. The PubMed, Medline and Scielo databases were used to select the studies to be analyzed. The inclusion criteria were studies published in the last 5 years (2019-2023), in English and Portuguese, as well as publications available free of charge and online. The following descriptors (DeCs) were used: "COVID-19", "Vitamin D", "Immunity". The final sample consisted of 14 articles that were grouped by similarity and delimited into the following categories: (1) Relationship between serum vitamin D levels and severity and mortality in cases of COVID-19; (2) Effects of cholecalciferol supplementation on SARS-CoV-2 infection; (3) Therapeutic role of vitamin D in cases of coronavirus disease 2019. The studies found indicate that vitamin D deficiency is related to the progression of severe COVID-19 symptoms. And the use of single-dose supplementation has a protective factor against the severity of the disease. In addition to actions related to the regulation of cellular immunity, from the expression of immune cells that reduce inflammation and, consequently, the viral spread of SARS-CoV-2. However, further studies are needed to provide more concrete evidence on the possible prophylactic or therapeutic intervention of vitamin D. In addition to the standard recommendation for supplementation in relation to severe clinical conditions related to COVID-19.

Keywords: COVID-19; vitamin D; immunity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação estrutural do SARS-CoV-2.....	14
Figura 2 - Mecanismo de ação do SARS-CoV-2	15
Figura 3 - Características clínicas do COVID-19.....	16
Figura 4 - Fontes alimentares de Vitamina D.....	17
Figura 5 - Metabolismo simplificado da Vitamina D.....	18
Figura 6 - Fluxograma do processo de seleção da amostra	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Níveis de evidência por tipo de estudo	24
Quadro 2 - Resultados dos estudos que abordam sobre a vitamina D e gravidade do COVID-19	30
Quadro 3 - Resultados dos estudos que abordam sobre a suplementação de colecalciferol no quadro infeccioso por SARS-CoV-2	34
Quadro 4 - Resultados dos estudos que abordam o papel terapêutico da vitamina D frente a COVID-19	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina II
IFN- γ	Interferon Gama
IL	Interleucinas
MERS-CoV	Síndrome Respiratória Médio Oriente
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PAMPs	Padrões moleculares Associados a Patógenos
PCR	Proteína C Reativa
PTH	Hormônio Paratireóide
SARS-COV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus 2
SARS-COV-1	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TH	Células T auxiliares
TLR	Receptores Toll-like
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UV-B	Raios Ultravioletas-radiação B
VDR	Receptor de Vitamina D

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	COVID 19.....	14
2.2	VITAMINA D.....	16
2.3	RELAÇÃO ENTRE A VITAMINA D E MODULAÇÃO DO SISTEMA IMUNE.....	20
3	METODOLOGIA	22
3.1	IDENTIFICAÇÃO DO TEMA E SELEÇÃO DA HIPÓTESE.....	22
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS.....	22
3.3	CATEGORIZAÇÃO DOS ESTUDOS.....	23
3.4	AValiação DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	24
3.5	INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....	25
3.6	APRESENTAÇÃO DA REVISÃO.....	25
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
4.1	VITAMINA D, GRAVIDADE E MORTALIDADE NOS CASOS DE COVID-19.....	28
4.2	EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL NO QUADRO INFECCIOSO POR SARS-CoV-2.....	32
4.3	PAPEL IMUNOMODULADOR DA VITAMINA D FRENTE À COVID-19.....	36
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
	REFERÊNCIAS	41
	ANEXO A- Exemplo de instrumento para coletas de dados (validado por URSI,2005).....	45
	ANEXO B - Fluxograma para revisões sistemáticas atualizadas que incluíram apenas pesquisas em bancos de dados e registros - PRISMA 2020.....	46

1 INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus 2019 foi localizada na China, em 2019, e rapidamente se espalhou em escala mundial. A transmissão do COVID-19 ocorre principalmente através de gotículas respiratórias e se manifesta primeiramente com sintomas gripais comuns, tais como dores musculares, cefaleia, diarreias, calafrios e febre, mas que podem evoluir para as complicações mais graves, como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (Bostelmann *et al.*, 2021).

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou a doença como uma pandemia, que desencadeou consequências graves para os indivíduos, os sistemas de saúde e a economia (OPA/OMS, 2020). Atualmente, o tratamento da doença ocorre a partir do uso de vacinas desenvolvidas e aprovadas através das agências reguladoras. Contudo, novas variantes foram descobertas provenientes de várias regiões do mundo, e as vacinas atuais podem não ser suficientes para proteger a população, sendo necessário o desenvolvimento de outras formas de proteção (Forchette; Sebastian; Liu, 2021).

De acordo com Ruscalleda (2023), a vitamina D além de desempenhar funções relacionadas a homeostase dos níveis séricos de cálcio e fósforo no organismo também possui papel importante na modulação do sistema imune a partir da regulação das respostas imunes inatas e adaptativas. Sendo assim, é importante ressaltar que várias pesquisas apontaram a associação entre a diminuição dos níveis séricos de vitamina D na circulação sistêmica com a gravidade e mortalidade causada pelo coronavírus.

Conforme relatado por Ali (2020), recentes estudos declararam que a vitamina D a partir da indução na diferenciação de células do sistema imunológico, possibilita o aumento das suas ações fagocitárias e antimicrobianas. Além disso, reduzem a resposta exagerada do organismo (tempestade de citocinas), através da suspensão da expressão de citocinas inflamatórias e aumento das citocinas anti-inflamatórias (Grant *et al.*, 2020). Nesse sentido, com base nos estudos sobre a importância da vitamina D na prevenção de infecções respiratórias agudas, a sua suplementação pode ser uma opção viável para prevenir infecções mais graves provocadas pela síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (Ali, 2020).

Assim, as conexões entre a vitamina D e modulação de infecções respiratórias contribui com a imunidade do indivíduo. Nesse sentido, considerando que a deficiência de vitamina D é um importante fator etiológico na patogênese de diversas doenças crônicas e infecções, e devido o coronavírus possuir uma característica de propagação e letalidade rápida é importante o

estudo acerca da relação entre a vitamina D e o COVID-19, bem como o seu mecanismo de ação frente à doença.

Portanto, o objetivo do presente trabalho foi compreender a relação entre os níveis séricos de vitamina D e os impactos nos quadros clínicos dos pacientes acometidos pela COVID-19, bem como identificar se o uso da vitamina D promove a redução da incidência de quadros graves da COVID-19; averiguar a possível eficácia da suplementação de vitamina D durante um quadro infeccioso por SARS-CoV-2; compreender os possíveis mecanismos de ação do colecalciferol no sistema imunológico em relação à infecção por SARS-CoV-2, a fim de fornecer resultados que colaborem com o desenvolvimento do consenso sobre o papel da vitamina D na prevenção de infecção por coronavírus- 2019.

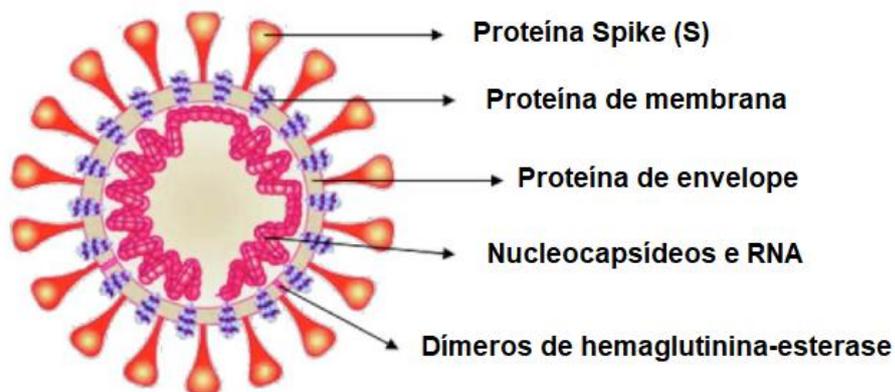
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COVID 19

A Síndrome Respiratória Aguda por Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) teve sua origem relatada em Wuhan, província de Hubei na China, em dezembro de 2019, após os primeiros casos graves de pneumonia. O SARS-CoV-2, é o patógeno responsável pela doença coronavírus 2019 (COVID- 19) que não havia sido identificada antes em seres humanos e que atualmente soma mais de 700 milhões de infectados e aproximadamente 7 milhões de mortes desde o início da doença (WHO,2024).

O coronavírus está relacionado a um grupo de vírus com RNA de fita simples, envelopados e de sentido positivo (Figura 1). Ao todo existem sete cepas identificadas no mundo, dentre elas as mais notáveis e de maior risco à saúde humana, o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV, identificados em 2002 e 2012, respectivamente, e o SARS-CoV-2 que é responsável pela doença atual do coronavírus (Forchette; Sebastian; Liu, 2021).

Figura 1 - Representação estrutural do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de Hoffmann *et al.* (2020)

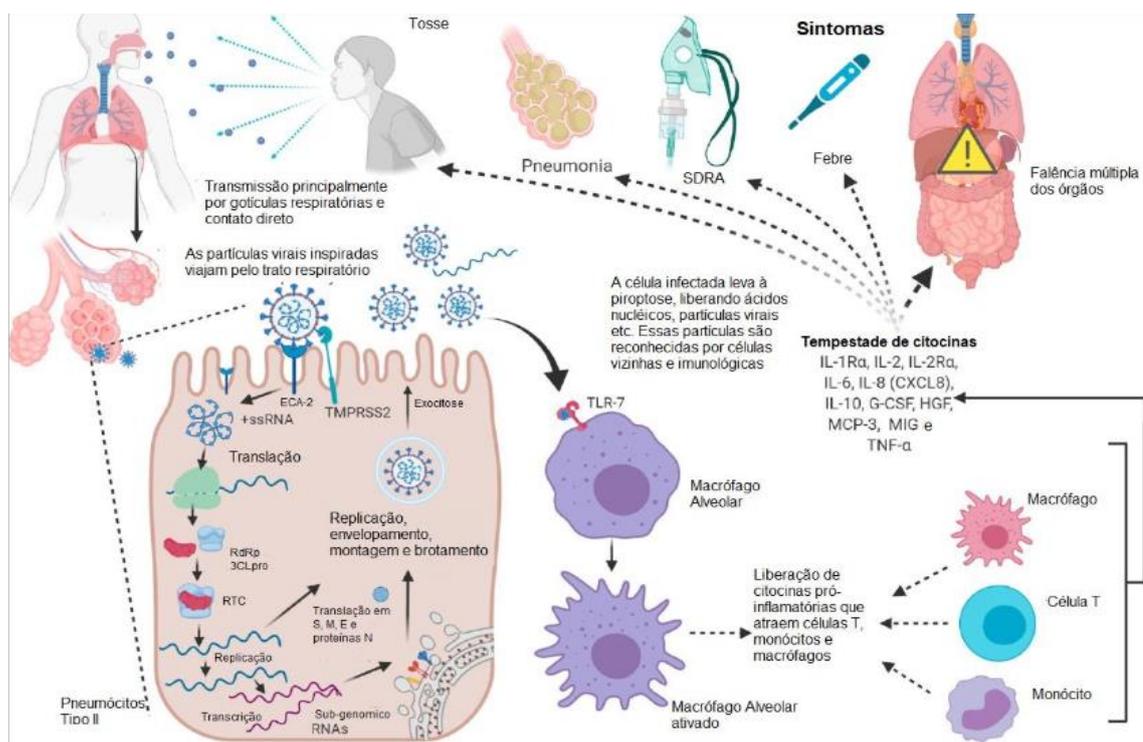
No ano de 2020, especificamente em 30 de janeiro, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), sendo o mais alto nível de alerta da organização. E, em 11 de março de 2020, foi declarada como pandemia pelo diretor-geral da OMS, atribuindo assim a sua disseminação a caráter mundial (OPA/OMS, 2020).

A transmissão do COVID-19, ocorre principalmente pelo contato direto com o indivíduo infectado, por meio da exposição a gotículas respiratórias contendo o vírus. Ademais,

a propagação do vírus também pode ocorrer através de aerossóis que são gotículas respiratórias menores que contêm o patógeno e que podem permanecer suspensas no ar. Os primeiros sintomas da doença são dores musculares, cefaleia, diarreias, calafrios e febre (Brasil, 2023). Após o período de incubação do vírus, que é estimado entre 2 e 11 dias após a exposição, pode ocorrer sintomas clínicos mais graves, tais como falta de ar, tosse seca e febre alta, que podem ter como consequência o desenvolvimento de uma pneumonia grave com alto risco de letalidade devido a hipoxemia e choque séptico em alguns casos (Forchette; Sebastian; Liu, 2021).

Em relação ao mecanismo de patogênese do SARS-CoV-2, a entrada do vírus nas membranas celulares e posteriormente no interior das células hospedeiras, ocorre a partir da ligação do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA2), por meio de sua proteína spike (Proteína S). Assim, o SARS-CoV-2 desencadeia o aumento da expressão da ECA2, levando ao acúmulo excessivo de angiotensina II, o que pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), miocardite ou dano cardíaco. Dessa forma, a interação do SARS-CoV-2 com a ECA2 promove a replicação do vírus e o desenvolvimento de uma resposta imunológica denominada “tempestade de citocinas” (Figura 2), que está relacionada com uma produção exacerbada de citocinas pro-inflamatórias que por consequência causam danos em múltiplos órgãos (Tay *et al.*, 2020).

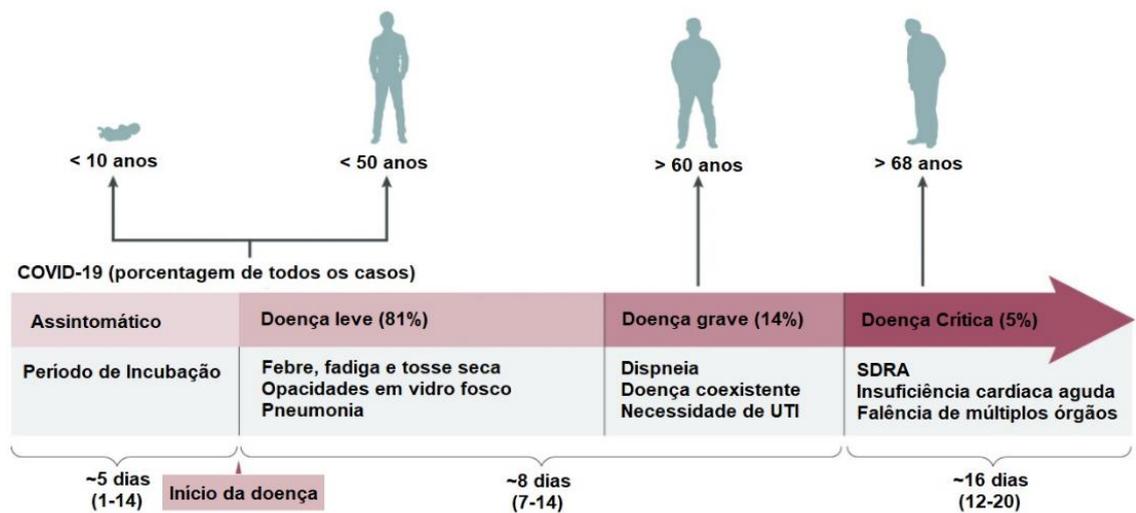
Figura 2 - Mecanismo de ação do SARS-CoV-2



Fonte: Graciano (2021)

Além disso, a gravidade da doença está relacionada a fatores como idade, sexo e doenças crônicas não transmissíveis, tais como obesidade, diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares (Figura 3). Isso pode estar relacionado, provavelmente, pelo fato da enzima ECA2 ser mais expresso em pacientes com doenças crônicas e estar presente em diversas superfícies celulares do endotélio, principalmente o epitélio do trato respiratório, intestino delgado, músculo liso arterial, artérias e veias (Renu; Prasanna; Gopalakrishnan, 2020). Logo, o aumento da expressão dessa enzima facilita a entrada do SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, aumenta as chances de infecção e gravidade da doença.

Figura 3 - Características clínicas do COVID-19



Fonte: Adaptado de Hu *et al.* (2020)

Nesse sentido, a manutenção do estado nutricional desempenha um papel importante no fortalecimento do sistema imunológico garantindo uma resposta imunológica ideal e, conseqüentemente, diminuindo os riscos de infecção e os níveis de gravidade da doença. Portanto, é importante ressaltar o papel da vitamina D na modulação e prevenção de infecções respiratórias agudas, bem como correlacionar sua possível ação para a prevenção da doença por coronavírus 2.

2.2 VITAMINA D

A vitamina D (colecalfiferol) é um composto orgânico pertencente à classe de vitaminas lipossolúveis e que são essenciais no metabolismo de ossos e minerais. No entanto, apesar de

ser denominada como vitamina, em termos técnicos, é considerada um pré-hormônio esteroide, visto que, possui funções endócrinas, parácrinas e autócrinas. Isso porque, um dos precursores da vitamina é sintetizado na pele através da ação dos raios ultravioletas-radiação B (UV-B) após exposição solar (Cozzolino, 2016; Ruscalleda, 2023).

Esse composto está disponível na natureza de duas formas, o ergocalciferol (Vitamina D₂) obtida de forma exógena, a partir da dieta e o colecalciferol (Vitamina D₃), de forma endógena através da síntese cutânea. Suas principais fontes alimentares (Figura 4), são os alimentos de origem animal com alto teor de lipídeos, como salmão, óleos de fígado de peixes e alimentos derivados de leite, como a manteiga, queijos gordurosos, gema de ovo e margarinas enriquecidas. Contudo, a forma de maior absorção pelo organismo é através da via não enzimática, ou seja, por meio da ação dos raios ultravioleta-radiação B (UV-B) (Cozzolino, 2016; Mahan; Escott-Stump; Raymond, 2013).

Figura 4 - Fontes alimentares de Vitamina D



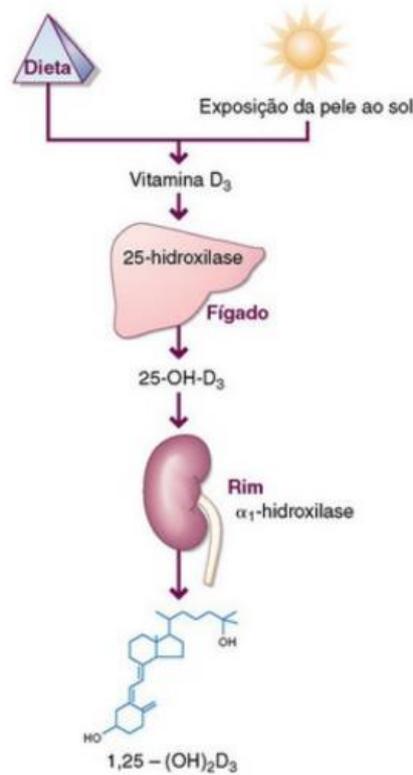
Fonte: Elaborado pela autora (2024)

No entanto, a vitamina D₃ formado na pele, bem como a vitamina D₂ proveniente de fontes alimentares devem ser metabolizadas para formar os precursores e os metabolitos ativos da vitamina (Figura 5). Assim, esses precursores são transportados por meio da incorporação aos quilomícrons e, em seguida, transportados via circulação sistêmica. Todavia, como a vitamina D adquirida por via alimentar ou sintetizada na pele estão biologicamente inativas, é necessário que ocorra um processo denominado hidroxilação, em que ocorre a inclusão de um grupo hidroxila (-OH) primeiro a nível hepático e em seguida a nível renal (Alves *et al.*, 2013).

A primeira hidroxilação no fígado, ocorre na posição 25, originando o 25-hidroxitamina D (25(OH)D), denominado calcidiol e é a principal forma circulante da

vitamina. Posteriormente, é necessário que o calcidiol sofra mais uma hidroxilação, a nível renal, precisamente nos túbulos proximais dos rins, através da ação da enzima 1- α hidroxilase, formando o 1,25 di-hidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D), o metabolito ativo da vitamina D (Cozzolino, 2016; Mahan; Escott-Stump; Raymond, 2013).

Figura 5 - Metabolismo simplificado da Vitamina D



Fonte: Mahan; Escott-Stump; Raymond (2013)

Logo, o calcitriol está relacionado principalmente a homeostase dos níveis séricos de cálcio e fósforo, que associados ao paratormônio (PTH) regulam a sua absorção intestinal, assim como a mobilização desses íons na matriz óssea. Além disso, regulam o metabolismo ósseo a partir do controle da absorção renal do cálcio (Cozzolino, 2016; Alves *et al.*, 2013).

Entretanto, o nível sérico de (25(OH)D) é o biomarcador mais utilizado do estado nutricional da vitamina D, uma vez que, a concentração de (25(OH)D) é proporcional a quantidade de vitamina obtida a partir da ingestão alimentar e síntese cutânea, bem como a conversão da vitamina D a nível hepático. Isso porque, em casos de deficiência da vitamina D ocorre um aumento compensatório na secreção de PTH que estimula a produção a nível renal

de 1,25 di-hidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D) sendo os seus níveis séricos considerados não fidedignos nessa situação (Alves *et al.*, 2013; Ruscalleda, 2023).

Além disso, pesquisas relatam que a deficiência de colecalciferol está relacionado com doenças crônicas não transmissíveis, tais como como obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus (Holick, 2007). Referente a obesidade os estudos apontam que os baixos níveis da vitamina estão relacionados com a quantidade da gordura visceral, de modo que a biodisponibilidade e o metabolismo da vitamina são alterados em indivíduos obesos (Jorge *et al.*, 2018). Com relação a hipertensão arterial, a vitamina D atua impedindo a estimulação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona a partir da inibição da expressão da renina que está relacionada com o mecanismo de elevação da pressão arterial. Por outro lado, o colecalciferol, a partir da expressão do VDR nos tecidos periféricos, atua nos principais mecanismos associados com a disfunção das células beta pancreáticas e resistência insulínica que estão relacionados como a fisiopatologia da diabetes mellitus (Jorge *et al.*, 2018).

De acordo com Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), as recomendações de concentrações da vitamina D para população saudável são valores de (25(OH)D) >20 nmol/L e entre 30 e 60 nmol/L recomendado para os grupos de risco. Em contrapartida, valores acima de 100 nmol/L são considerados tóxicos. Além disso, quadros de hipovitaminose D grave provoca consequências clínicas nos tecidos, principalmente ósseo e muscular. Por consequência, predispõe uma falha na mineralização da matriz orgânica dos ossos, resultando em ossos fracos e sensíveis, caracterizadas como osteomalácia em adultos e raquitismo em crianças (Ferreira *et al.*, 2017).

Não obstante, a toxicidade provoca hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemias, além do desenvolvimento de um quadro de hiperparatiroidismo secundário que por sua vez, pode ocasionar perda da massa óssea pelo aumento da reabsorção. Como consequência, ocorre uma maior predisposição ao risco de fraturas e calcificação e tecidos moles (Ruscalleda, 2023).

Dessa forma, a alta prevalência da hipovitaminose D em diferentes regiões do mundo e no Brasil, estão associadas principalmente a fatores como idade, etnia, falta de exposição ao sol, doenças crônicas, dietas escassas, gestação e lactação e falta de alimentos fortificados com a vitamina D (Ferreira *et al.*, 2017; Maeda *et al.*, 2014).

Assim, a ingestão inadequada da vitamina D é uma problemática a nível global, além de ser um importante agente causador na patogênese de diversas doenças crônicas. Sendo assim, deve-se ter uma análise crítica da interpretação e diagnósticos, a fim de desenvolvimento de um tratamento eficaz.

2.3 RELAÇÃO ENTRE A VITAMINA D E MODULAÇÃO DO SISTEMA IMUNE

O sistema imune é um conjunto de células e moléculas especializadas no desenvolvimento e homeostase da imunidade no organismo. Seus mecanismos de defesa, denominadas respostas imunes, ocorrem a partir de uma resposta coordenada dessas células e moléculas na presença de microrganismos infecciosos e que são mediadas pelas respostas imunes inatas e adaptativas (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

A imunidade inata é a primeira rede de defesa, e possui mecanismos de proteção que são preparados para responder rapidamente às infecções presentes. Seus principais componentes são as barreiras físicas e químicas, tais como pele e agentes antimicrobianos nas superfícies epiteliais; neutrófilos; macrófagos; células dendríticas e células NK (natural killer) denominadas assassinas naturais (Delves *et al.*, 2018).

Enquanto, a imunidade adaptativa é construída de forma específica para o patógeno e possui uma resposta mais rápida a exposições repetidas do microrganismo. Os componentes principais são os linfócitos que se subdividem em duas categorias, os linfócitos T, responsáveis pela defesa contra micro-organismos intracelulares e os linfócitos B, que atuam na defesa contra micro-organismos extracelulares, sendo sua principal forma de atuação através dos anticorpos (Delves *et al.*, 2018).

Nesse sentido, a forma ativa da vitamina D possui papel importante na modulação do sistema imune, a partir da regulação das respostas imunes inatas e adaptativas. Isso porque, a vitamina D interage com o sistema imunológico, devido a grande maioria das células imunológicas expressarem o receptor da vitamina D, o VDR (*Vitamin D Receptor*), bem como as enzimas responsáveis por sua ativação. Dessa forma, como essas células possuem mecanismos necessários para a conversão da vitamina D na sua forma ativa, que é o (1,25(OH)₂D), esta vitamina pode atuar de forma parácrina ou autócrina em um ambiente imunológico (Ruscalleda, 2023).

A vitamina D é um potencializador da resposta imune inata, a partir da indução na diferenciação de monócitos e conseqüentemente possibilitando o aumento da sua ação fagocitária e antimicrobiana. Isso ocorre, a partir do aumento da expressão da enzima 1- α hidroxilase através do gene CYP27B1 e do VDR, mediante a ativação dos receptores Toll-like, responsáveis pelo reconhecimento de Padrões moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e no reconhecimento de moléculas que não são próprias do organismo (Bostelmann *et al.*, 2021; Ruscalleda, 2023). Nesse sentido, a partir da expressão do VDR nas células imunológicas como

os monócitos, macrófagos, células NK, células NKT, células B e células T, sugere que essas células podem produzir e usar a forma ativa da vitamina (1,25(OH)₂D), para apoiar a imunidade celular (Martens *et al.*, 2020).

Sendo assim, na presença de elementos inflamatórios e infecção ocorre a ativação do receptor toll-like- 2 (TLR-2) em macrófagos e conseqüentemente aumento da expressão do receptor de Vitamina D, bem como o da enzima que converte sua forma ativa o calcitriol (1,25(OH)₂D). Logo, esse calcitriol irá estimular o núcleo celular a produzir dois peptídeos microbianos, a beta-defensina 2 (DEFB4) e a catelicidina (LL37) que possuem capacidade antimicrobiana e antiviral (Bostelmann *et al.*, 2021).

Atrelado a isso, o colecalciferol, atua na resposta imune adaptativa com o aumento do número de células T regulatórias, a partir da regulação das repostas mediadas pelos linfócitos T-CD4+ para que não sejam respostas exacerbadas. Ademais, o calcitriol diminui a participação de linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1) e aumenta a expressão do tipo 2 (Th2). Os linfócitos T auxiliares do tipo 1 produzem as IL-2, IFN- γ e TNF- α , enquanto os T auxiliares do tipo 2 produzem as IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10 (Martens *et al.*, 2020).

Dessa forma, essa ação diminui a resposta inflamatória, uma vez que, a resposta mediada por linfócitos Th1 acaba por estimular a produção de citocinas inflamatórias enquanto na produção de Th2 ocorre o inverso. Assim, essa diferenciação regula negativamente uma resposta inflamatória e aumenta a resposta humoral e produção de anticorpos reduzindo a progressão viral (Grant *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que a vitamina D também é um regulador chave do sistema renina-angiotensina que é utilizado pelo SARS-CoV-2 para entrar nas células hospedeiras. Embora a angiotensina II, ativada pela ECA2, promova a vasoconstrição ela também pode causar inflamação, fibrose e estresse oxidativo na ausência da a angiotensina I. Sendo assim, evidências apontam que a vitamina D teria ação protetiva contra a lesão pulmonar aguda e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), através de uma ação supressora da ação renina e conseqüentemente reduzindo os níveis de angiotensina II (Borsche; Glauner; Von Mendel, 2021).

Portanto, tais ações da Vitamina D podem ser um dos principais mecanismos pelo qual a vitamina pode auxiliar na infecção pelo SARS-CoV-2, diminuindo a velocidade de propagação do vírus a partir da redução de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, reduzir a evolução para formas clínicas de COVID-19 de maior gravidade.

3 METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura, que tem como finalidade a construção de uma análise ampla dos estudos publicados, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre a realização de estudos futuros. Além de ser a mais ampla abordagem metodológica, que permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para obtenção completa do fenômeno que está sendo analisado (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

Nesse sentido, a construção da revisão integrativa é segmentada em seis partes que descrevem a aplicabilidade e seus critérios, sendo elas, a Identificação do tema e Seleção da hipótese; Estabelecimento de Critérios de Inclusão e Exclusão dos estudos; Definição dos estudos selecionados/Categorização dos estudos; Avaliação dos estudos incluídos; Interpretação dos resultados e Apresentação da revisão (Souza; Silva; Carvalho, 2010). Considerando as etapas da revisão integrativa, o presente estudo utilizou de tais métodos para a construção desta metodologia.

3.1 IDENTIFICAÇÃO DO TEMA E SELEÇÃO DA HIPÓTESE

A revisão integrativa se inicia com a definição de um problema, bem como a criação de uma hipótese ou questão de pesquisa que apresente relevância para o estudo a ser desenvolvido (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). Dessa forma, formulou-se a questão norteadora utilizando o método PICO em que se refere a P - população; I- interesse; CO- contexto (Santos; Pimenta; Nobre, 2007). Sendo assim, neste trabalho o “P” está relacionado à pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, o “I” a relação da Vitamina D e infecções virais e o “CO” à pandemia do COVID-19. Logo, desenvolvendo a seguinte questão norteadora: A manutenção dos níveis séricos normais da Vitamina D promove melhores resultados clínicos dos pacientes acometidos pela COVID-19, e pode reduzir os quadros graves da doença?

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Essa etapa se refere a busca na base de dados de estudos que serão incluídos na revisão, após a criação da questão norteadora pelo pesquisador. A estratégia de busca pelos estudos pode ser realizada em bases eletrônicas, busca manual em periódicos, referências contidas nos

estudos selecionados, o contato com os pesquisadores e através da utilização de material não publicado (Galvão; Sawada; Trevisan, 2004). Contudo, deve-se ter uma avaliação crítica do conteúdo para que se possa garantir a confiabilidade, bem como a fidedignidade dos resultados obtidos (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Para tanto, foram estabelecidos Descritores em Ciências de Saúde (DeCS), que são termos padronizados para auxiliar a busca de dados em bases específicas. Assim, foram utilizados os descritores: “COVID-19”, “Vitamin D/ Vitamina D”, Immunity/ Imunidade”. Nesse sentido, foram utilizadas estratégias de buscas com a combinações desses descritores com os operadores booleanos “AND” e “OR”.

As bases de dados utilizadas foram a *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Como fator de seleção, foi utilizado o recorte temporal de estudos publicados nos últimos 5 anos (2019-2023), com uma metodologia positiva, levando em consideração as áreas de interesse do tema em questão.

Dessa forma, os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram os estudos publicados em inglês e português, textos completos disponíveis *online* e de forma gratuita, estudos dentro do período estabelecido (05 anos) e que retratasse a temática defendida. Em contrapartida, como critérios de exclusão foram eliminados artigos indexados repetidamente, artigos em formato de resumo e que não atendiam ao objetivo da pesquisa.

3.3 CATEGORIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Para que ocorra a definição dos dados a serem extraídos dos artigos selecionados, deve-se utilizar instrumentos capazes de reunir e sintetizar as informações-chave. Isso porque, o instrumento utilizado deve ser capaz de assegurar que todas as informações relevantes sejam extraídas para minimizar o risco de erro na transcrição dos dados e posteriormente garantir a precisão na análise das informações, bem como para servir como registro (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Sendo assim, devem ser extraídos dados como definição do sujeito, objetivos, metodologia empregada, tamanho da amostra, resultados e as principais conclusões de cada estudo (Broome, 2000). Portanto, foi utilizado como base o instrumento de coleta de dados e categorização dos artigos segundo o protocolo da URSI (2005) (Anexo A), e adaptado para a

criação do instrumento de extração de dados utilizado nesta revisão e que estão apresentados no item 4.

3.4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Equivalente a etapa de análise de dados, esta etapa está relacionada a garantia da validade da revisão e dos estudos analisados. Assim, a análise deve ser realizada de forma crítica, a fim de obter explicações para os resultados distintos ou conflitantes dos estudos em questão (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). Para que ocorra esta validação é necessário a utilização de práticas baseada em evidências, nas quais são utilizados sistemas de evidências categorizados de forma hierárquica a partir da metodologia utilizada (Souza; Silva; Carvalho, 2010). Nesse sentido, foi utilizado o sistema de classificação proposto pela *Oxford Centre Evidence-Based Medicine*, publicado em 2009, para delimitar os níveis de evidência dos estudos incluídos na amostra, conforme relatado no Quadro 1.

Quadro 1 - Níveis de evidência por tipo de estudo

NE	Tipo de Estudo
1A	Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos comparáveis. Estudos controlados randomizados bem delineados com desfecho clínico relevante.
1B	Estudos controlados randomizados com estreito intervalo de confiança.
1C	Resultados do tipo “tudo ou nada”. Estudo de série de casos controlados.
2A	Revisão sistemática homogênea de estudos de coorte (com grupos de comparação e controle de variáveis).
2B	Estudo de coorte com pobre qualidade de randomização, controle ou sem acompanhamento longo, estudo de coorte transversal.
2C	Resultados de pesquisas (observação de resultados terapêuticos ou evolução clínica).
3A	Revisão sistemática homogênea de estudos de caso com grupo-controle.
3B	Estudos de caso com grupo-controle.
4	Relatos de caso e série sem definição de caso controle.
5	Opinião de autoridades respeitadas ou especialistas. Revisão da literatura não sistemática.

Fonte: *Oxford Centre Evidence-Based Medicine* (2009). Traduzido por: Karlla *et al.*, (2015)

Legenda: *NE- Nível de evidência

3.5 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Esta fase contempla a discussão dos principais resultados obtidos durante a pesquisa, em que ocorre a comparação com o referencial teórico, ou seja, o que já tem sido publicado sobre o assunto, bem como as conclusões e a identificação de quais lacunas os estudos incluídos apresentam, a fim de expor sugestões pertinentes as pesquisas futuras (Mendes; Silveira; Galvão, 2008; Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Assim, os resultados desta revisão foram fundamentados a partir da análise crítica dos artigos incluídos, realizando uma avaliação dos estudos e das temáticas abordadas em relação ao objetivo proposto para a pesquisa. Nesse sentido, foi observado o conhecimento científico acerca da relação dos níveis séricos adequados de vitamina D e a redução da incidência das formas graves da COVID-19, bem como o possível aumento da sobrevivência de pacientes acometidos com a doença no contexto da pandemia, além das implicações resultantes como também as lacunas do conhecimento.

3.6 APRESENTAÇÃO DA REVISÃO

Compreende-se como a etapa da descrição das etapas percorridas pelo revisor e quais os principais resultados evidenciados a partir da análise dos artigos incluídos. Além disso, a apresentação da revisão deve ser de forma clara e íntegra para que possa permitir ao leitor avaliar de forma crítica os resultados obtidos (Mendes; Silveira; Galvão, 2008; Souza; Silva; Carvalho, 2010).

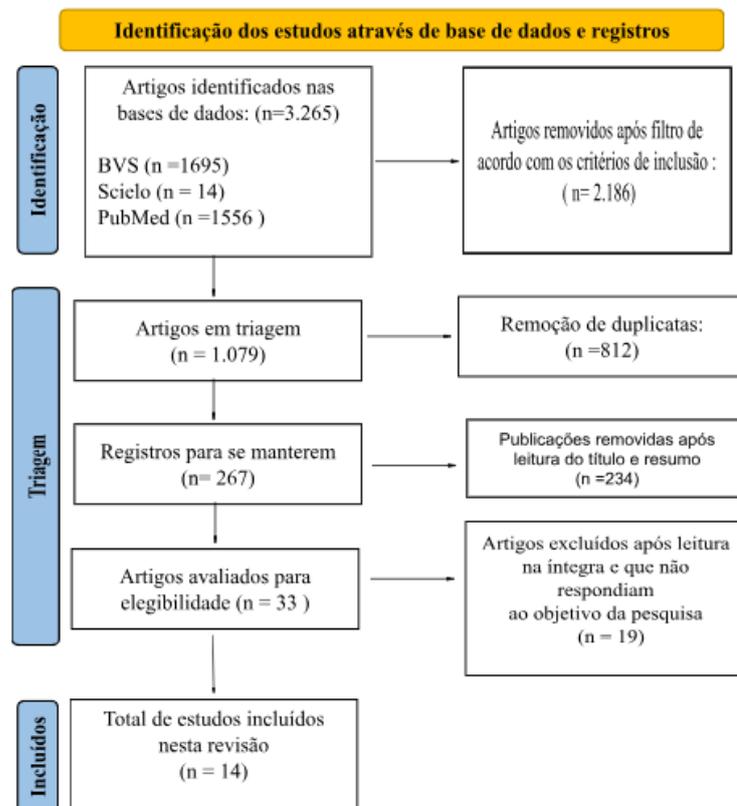
Portanto, como conclusão desta revisão integrativa foi elaborado um resumo das evidências disponíveis sobre a temática e os resultados obtidos. Logo, a síntese desses conhecimentos está apresentada a seguir, no item 4 deste trabalho

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como amostra inicial foram identificadas 3.265 publicações. Destas, 2.186 artigos foram removidos após aplicação dos filtros de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Assim, totalizou 1.079 artigos para triagem inicial e que foram registradas no fluxograma (Figura 6), baseado no critério PRISMA - Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (Anexo B). Posteriormente foram removidos os estudos duplicados (n=812), por meio do gerenciador de referências *Rayyan Intelligent Systematic Review*, permanecendo um total de 267 publicações.

Em sequência, foi realizado a leitura do título e resumo e 234 publicações foram removidas pois não atendiam o objetivo da pesquisa, resultando em 33 publicações elegíveis para avaliação completa. Logo, após a leitura do texto completo foram removidos (n=19) aqueles que não atendiam a resposta para a questão da pesquisa, obtendo-se uma amostra final de 14 artigos incluídos.

Figura 6 - Fluxograma do processo de seleção da amostra



Fonte: Modelo adaptado do fluxograma PRISMA (2020)

A maioria das publicações foram encontradas em revistas internacionais 85,7% (n=12) com idioma em inglês, enquanto poucas publicações foram encontradas em revistas brasileiras e no idioma português 14,3 % (n=2). Além disso, pode-se observar que sete dos catorze artigos incluídos na revisão foram publicados no ano de 2021. Enquanto, quatro foram publicados em 2022 e três publicados em 2023.

No que se refere ao desenho metodológico, 71,4% (n=10) dos artigos foram revisões sistemáticas e metanálise de ensaios clínicos randomizados; e 28,6% (n=4) foram classificados em 1 revisão integrativa; 1 ensaio multicêntrico, randomizado, controlado, aberto e de superioridade; 1 ensaio piloto prospectivo, unicêntrico, randomizado e controlado por placebo; e 1 estudo observacional multicêntrico. Com relação ao nível de evidência, os estudos em sua maioria apresentaram nível de qualidade 1A, 1B e 2A, sendo 5 com nível 1A; 3 com nível B1; 3 com nível 2A; 1 com nível 2B; 1 com nível 3A e 1 com nível de evidência 5.

Enquanto as classificações das revistas se encontram em A1, A2, A4, B1 e C, e para classificação foi utilizado a plataforma Sucupira pelo sistema Qualis de avaliação de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação. Assim, 8 revistas possuíam Qualis A1; 1-Qualis A2; 1-Qualis A4; 2- Qualis B1; 1-Qualis C, o que sinaliza a qualidade das produções bem como as informações contidas nos estudos. É importante ressaltar que uma revista (*Advances in Respiratory Medicine*) não foi classificada quanto seu nível Qualis pois não foi encontrada na base de dados para avaliação.

Em relação a temática dos estudos incluídos, 42,9% (n= 6) abordaram a relação entre os níveis séricos da vitamina D e a gravidade e mortalidade nos casos de COVID-19, enquanto 35,7% (n=5) dos estudos estavam relacionados aos efeitos da suplementação da vitamina no quadro infeccioso por SARS-CoV-2, e 21,4% (n=3) abordaram acerca do papel terapêutico da vitamina D nos casos da doença por coronavírus.

Portanto, os resultados coletados foram agrupados por similaridade e delimitados a partir das seguintes categorias: (1) Relação dos níveis séricos da vitamina D e a gravidade e mortalidade nos casos de COVID-19; (2) Efeitos da suplementação de colecalciferol no quadro infeccioso por SARS-CoV-2; (3) Papel terapêutico da vitamina D nos casos da doença por coronavírus 2019. E para maior identificação e compreensão dos artigos que compõe esta revisão, construíram-se quadros sinópticos com as principais informações das publicações e que estão apresentadas nos quadros 2, 3 e 4.

4.1 VITAMINA D, GRAVIDADE E MORTALIDADE NOS CASOS DE COVID-19

Os dados dos estudos indicam que existe elevada prevalência de deficiência e/ou insuficiência de vitamina D em pacientes com COVID-19, evidenciando assim a relação entre a hipovitaminose D e as progressão dos sintomas graves da doença. Isso porque, o risco da gravidade possui uma correlação inversa com a concentração de 25(OH)D. Assim os níveis de concentração < 20 ng/mL de 25(OH)D estão associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de casos graves e mortalidade por SARS-CoV-2 (Al Kiyumi *et al.*, 2021; Oscanoa *et al.*, 2021).

Akbar *et al.* (2021) indicaram que é possível que as baixas concentrações de 25(OH)D relatadas sejam uma manifestação do processo inflamatório associado à infecção grave por SARS-CoV-2. O estudo destacou a importância de considerar os níveis de 25(OH)D como um marcador de inflamação, juntamente com outros marcadores, em modelos prognósticos de COVID-19. Semelhantemente Oscanoa *et al.* (2021), relataram que 7/23 estudos incluídos na revisão apresentaram a concentração de proteína C reativa (PCR) > 10 mg/L e que tal resultado indicaria a possibilidade de que uma das causas da diminuição de 25(OH)D seja uma causa primária do processo inflamatório do SARS-CoV-2. Em contrapartida, Alsafar *et al.* (2021) afirmaram que embora a inflamação possa reduzir as concentrações séricas de 25(OH) D, os efeitos imunomoduladores da vitamina D possui resultados a longo prazo ao invés de curto prazo.

Ademais, observou-se que a idade e sexo estavam associados com a gravidade e mortalidade por COVID-19. Oscanoa *et al.* (2021), em sua metanálise, informaram que o sexo masculino apresentou maior risco de gravidade e/ou mortalidade. Semelhantemente, o estudo de Akbar *et al.* (2021) e Alsafar *et al.* (2021) demonstraram que a idade, sexo e comorbidades afetava a associação dos baixos níveis de vitamina D e era um fator preditor para o risco elevado de mortalidade por COVID-19. Isso tem uma importância clínica principalmente em pacientes idosos e que possuem alguma comorbidade associada, uma vez que, conforme senescência produzem menos vitamina D3 que os adultos jovens, contribuindo com a diminuição sérica dos níveis de 25(OH)D, além do risco aumentado para susceptibilidade e mortalidade por COVID-19.

No entanto, não foram obtidas evidências significativas acerca da concentração de vitamina D e taxa de internação na UTI, necessidade de suporte ventilatório e tempo de internação hospitalar. No estudo desenvolvido por Hu *et al.* (2022), não ocorreu uma diferença

estatística significativa com a necessidade dos cuidados intensivos em pacientes com COVID-19. Concordante a isso, Kazemi *et al.* (2021) declararam que não foi obtido a relação significativa entre a deficiência de vitamina D e a taxa de internação na UTI, admissão hospitalar e tempo de estadia hospitalar, no entanto, foi indicado uma associação significativa entre a deficiência e a mortalidade por COVID-19.

Igualmente Al Kiyumi *et al.* (2021) se mostraram em consenso acerca de que mesmo que possua uma associação significativa entre a mortalidade, taxa de internação na UTI, necessidade de suporte ventilatório e tempo de internação hospitalar em pacientes com SARS-CoV-2, as evidências atuais ainda são inconsistentes e insuficientes e é necessário novos estudos para evidências mais concretas sobre o assunto.

A síntese dos resultados ao analisar os artigos acerca da relação dos níveis séricos da vitamina D e a gravidade e mortalidade nos casos de COVID-19, estão distribuídos no Quadro 2.

Quadro 2 - Resultados dos estudos que abordam sobre a vitamina D e gravidade do COVID-19

Artigo Autor\Ano	Revista e nível de evidência	Objetivos	Metodologia	Principais resultados
Efeitos do nível sérico de vitamina D na morbidade e mortalidade em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e metanálise. (Hu <i>et al.</i> , 2022)	<i>Journal of Pharmacy & Pharmaceu-tical Sciences</i> Nível 1A	Determinar se a concentração sérica de Vitamina D afeta a mortalidade em pacientes com COVID-19, a partir da análise em internações em UTI, tempo de internação hospitalar e necessidade de suporte ventilatório.	Realizado uma revisão sistemática e metanálise de estudos randomizados, controlados e observacionais a partir de 20 estudos incluídos.	A concentração sérica de vitamina D não esteve associada estaticamente à mortalidade, internação na UTI e necessidade de suporte ventilatório e ao tempo de internação hospitalar.
A relação entre a gravidade e a mortalidade da infecção SARS-CoV-2 e a concentração de 25-hidroxivitamina D: uma metanálise. (Oscanoa et al., 2021)	<i>Advances in Respiratory Medicine</i> Nível 1B	Identificar a associação entre a concentração de vitamina D e a gravidade ou mortalidade da infecção por SARS-CoV-2.	Metanálise de ensaios clínicos randomizados ou ensaios observacionais que relatassem dados sobre a concentração de 25(OH) D e a gravidade, mortalidade por SARS-CoV-2. Foram analisados 23 estudos com uma amostra de 2.692 participantes.	A concentração sérica de 25(OH)D < 50 nmol/L (<20ng/mL) foi associada a um risco aumentado de doença grave e mortalidade por SARS-CoV-2
Baixa acumulação de 25-hidroxivitamina D O nível de (vitamina D) está associado a suscetibilidade à COVID-19, gravidade, e mortalidade: uma revisão sistemática e metanálise. (Akbar <i>et al.</i> , 2021)	<i>Frontiers in Nutrition</i> Nível 2A	Avaliar se os níveis baixos de 25(OH)D está associado à suscetibilidade ao SARS-CoV-2, bem como a gravidade e a mortalidade por COVID-19.	Revisão sistemática e metanálise a partir de estudos observacionais retrospectivos, foram analisados 14 estudos com uma amostra de 999.179 participantes.	Níveis séricos baixos de 25(OH)D estavam associados a uma maior taxa de infecção por COVID-19 e maior mortalidade em comparação com o grupo controle.

Quadro 2 - Resultados dos estudos que abordam sobre a vitamina D e gravidade do COVID-19 (continuação)

Artigo Autor\Ano	Revista e nível de evidência	Objetivos	Metodologia	Principais resultados
O Impacto da Deficiência de Vitamina D na Gravidade da Sintomas e Taxa de Mortalidade entre Pacientes Adultos com COVID-19: Uma Revisão Sistemática e Metanálise. (Al Kiyumi <i>et al.</i> , 2021)	<i>Indian Journal of Endocrinology And Metabolism</i> Nível 2A	Avaliar a prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com infecção com COVID-19 e os impactos dos níveis séricos da vitamina D na gravidade dos sintomas e na taxa de letalidade.	Revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais (estudos transversais, de coorte, de caso-controle e séries de casos), a partir de 43 estudos incluídos com 254.963 participantes.	Foi observado uma elevada prevalência de deficiência e/ou insuficiência de vitamina D em pacientes com COVID-19. Além da associação significativa com gravidade dos sintomas e a taxa de letalidade entre os pacientes.
Associação do estado da vitamina D com SARS-CoV-2 Infecção ou gravidade COVID-19: uma sistemática Revisão e Metanálise. (Kazemi <i>et al.</i> , 2021)	<i>Advances in nutrition</i> Nível 1B	Expor e resumir as evidências sobre a associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D e o risco e resultados da COVID-19.	Revisão sistemática e metanálise de estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, transversais, caso-controle e ensaios clínicos randomizados. Foram incluídos 39 estudos.	O maior risco de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com deficiência de vitamina D e as concentrações séricas de 25(OH)D foram mais baixas em pacientes com COVID-19 em comparação com pacientes saudáveis.
Gravidade da doença COVID-19 e morte em relação ao status da vitamina D entre residentes SARS-CoV-2-positivos dos Emirados Árabes Unidos. (Alsafar <i>et al.</i> , 2021)	<i>Nutrientes</i> Nível 1B	Avaliar a relação do status de vitamina D com a gravidade e mortalidade da doença COVID-19 em uma amostra de indivíduos positivos para SARS-CoV-2 na população dos Emirados Árabes Unidos.	Estudo observacional multicêntrico com 464 participantes que testaram positivo para SARS-CoV-2, com idade superior a 18 anos. As concentrações de 25(OH)D foram medidas a partir de amostra de soro coletadas imediatamente a chegada dos participantes aos centros de testes.	Níveis séricos de 25 (OH)D inferiores a 12 ng/mL estavam associados a um maior risco de infecção grave por COVID-19 e de mortalidade entre os participantes positivos para SARS-CoV-2 nos Emirados Árabes Unidos.

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

4.2 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL NO QUADRO INFECCIOSO POR SARS-CoV-2

Em relação a suplementação de vitamina D em pacientes com SARS-CoV-2, os autores se apresentaram em concordância que a suplementação pode reduzir as taxas de infecção e necessidade de internação na UTI (Meng *et al.*, 2023; Bania *et al.*, 2022; Sîrbu *et al.*, 2023). Nos resultados obtidos, foram utilizadas diferentes doses de suplementação de vitamina D conforme protocolo de tratamento escolhido e das condições dos pacientes.

No entanto, observou-se que a suplementação em dose única reduziu a taxa para necessidade de ventilação mecânica. Enquanto a utilização de doses múltiplas reduziu a taxa de internação e a mortalidade (Meng *et al.*, 2023). Similarmente Sîrbu *et al.*, (2023) relataram que os resultados foram melhores no tempo de estadia hospitalar e internação na UTI em pacientes que receberam altas doses em relação aos que receberam placebo.

Estes resultados apoiam a ideia de que a suplementação de vitamina D pode ser uma medida preventiva e, possivelmente, terapêutica contra a COVID-19, especialmente em populações vulneráveis (Bania *et al.*, 2022). Dessa forma, em virtude da deficiência de vitamina D está associada a maior gravidade pela COVID-19, a suplementação pode auxiliar o estado imunológico e reduzir o risco de infecções graves e morte.

O ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de superioridade realizado por Annweiler *et al.* (2022) com 254 idosos com idade mediana de 88 a 92 anos, demonstrou que a administração precoce de uma única dose oral (400.000 UI) reduziu a mortalidade geral dos pacientes no 14º dia em comparação com a dose padrão (50.000 UI) de colecalciferol, após 72 horas do diagnóstico por COVID-19. Assim, esse estudo corrobora os achados dos autores anteriores demonstrando que a administração de altas doses em associação com uma terapia combinada de tratamento para COVID-19 podem ser propostas nas primeiras horas após a infecção pelo vírus e, conseqüentemente, promover a diminuição da mortalidade dos pacientes.

No entanto, as evidências não foram significativas sobre a relação entre a vitamina D e a redução da incidência de infecção por COVID-19 (Bassatne *et al.*, 2021). Contudo, nota-se que a suplementação de vitamina D auxilia de forma positiva os resultados clínicos dos pacientes acometidos e demonstrou-se promissora na redução da mortalidade pelo vírus SARS-CoV-2. Logo, são necessárias novas pesquisas para elucidar evidências mais concretas acerca da quantidade recomendada a partir de dados como idade, sexo, comorbidades associadas e grau clínico. A síntese dos resultados, após análise dos artigos sobre os efeitos da

suplementação de colecalciferol no quadro infeccioso por SARS-CoV-2, está distribuída no Quadro 3.

Quadro 3 - Resultados dos estudos que abordam sobre a suplementação de colecalciferol no quadro infeccioso por SARS-CoV-2

Artigo Autor\Ano	Revista e nível de evidência	Objetivos	Metodologia	Principais resultados
O papel da vitamina D na prevenção e tratamento da infecção por SARS-CoV-2: uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (Meng <i>et al.</i> , 2023)	<i>Clinical Nutrition</i> Nível 1A	Examinar se a suplementação de vitamina D foi útil na prevenção e tratamento da infecção por SARS-CoV-2.	Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados com 25 ensaios incluídos e 8.128 participantes. Cerca de 1.949 participantes receberam suplementação de vitamina D, com dosagens de 800 UI a 5.000 UI. Como controles, 3.703 participantes receberam placebo.	A suplementação de vitamina D pode reduzir as taxas de pacientes infectados com COVID-19 e a necessidade de internação em UTI e utilização de ventilação mecânica. Contudo, não ocorreu efeito significativo na mortalidade, no tempo de internação e da permanência na UTI.
A ligação entre COVID-19 e Vitamina D (VIVID): Uma revisão sistemática e metanálise. (Bassatne <i>et al.</i> , 2021)	<i>Metabolism Clinical and Experimental</i> Nível 2A	Analisar o impacto do status e da suplementação de vitamina D na mortalidade e nos resultados de saúde relacionados à COVID-19.	Revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais a partir de 31 estudos, com idade média entre 42 a 81 anos, com múltiplas comorbidades. Foram administradas doses de vitamina D de 357 a 60.000 UI/dia, de uma semana a 12 meses.	Existe uma associação de evidências incertas entre os níveis séricos de 25(OH)D <20 ng/ml e risco de mortalidade, internação em UTI, ventilação mecânica. Logo, nenhum dos resultados avaliados revelou uma direção clara e forte para uma relação causa-efeito do estado da vitamina D nos resultados relacionados com a saúde da COVID-19.
Alta dose versus dose padrão de suplementação de vitamina D em idosos com COVID-19 (COVIT-TRIAL): Um multicêntrico, aberto, ensaio clínico randomizado e controlado de superioridade. (Annweiler <i>et al.</i> , 2022)	<i>PLOS Medicine</i> Nível 1A	Avaliar a mortalidade geral após randomização em idosos com COVID-19, em até 14 dias, que receberam suplementação de vitamina D em doses altas versus dose padrão.	Ensaio multicêntrico, randomizado, controlado, aberto e de superioridade com um total de 254 idosos com idade entre 82 e 92 anos. Foi administrado uma única dose alta oral (400.000 UI) ou dose padrão (50.000 UI) de vitamina D3 administrado dentro de 72 horas após o diagnóstico de COVID-19.	A administração precoce de altas doses de vitamina D3 em comparação com a dose padrão em pacientes idosos com COVID-19 resultou em uma redução significativa na mortalidade geral em 14 dias após a randomização. A mortalidade em 14 dias foi de 6% no grupo de altas doses de vitamina D3 e de 11% no grupo de doses padrão. No entanto, o efeito protetivo não foi mantido após 28 dias.

Quadro 3 - Resultados dos estudos que abordam sobre a suplementação de colecalciferol no quadro infeccioso por SARS-CoV-2 (continuação)

Artigo Autor\Ano	Revista e nível de evidência	Objetivos	Metodologia	Principais resultados
O Efeito da Suplementação de Vitamina D na duração do hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva e mortalidade em COVID-19: Uma revisão sistemática e metanálise. (Sirbu <i>et al.</i> , 2023)	<i>Nutrientes</i> Nível 1A	Avaliar a eficácia da suplementação da Vitamina D na COVID-19 mediada pelo tempo de interação hospitalar, admissão na UTI e mortalidade relacionada a COVID-19.	Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, a partir da análise de estudos que avaliam a suplementação de vitamina D versus controle e estudos que avaliam a suplementação de vitamina D em altas doses versus baixas doses. Foram incluídos 13 estudos para a amostra.	As altas dosagens podem ser úteis na redução do tempo de internação hospitalar e das taxas de internação na UTI em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Pacientes tratados com vitamina D em relação aos pacientes que não receberam vitamina D ou receberam placebo.
Suplementação terapêutica de vitamina D após o diagnóstico de COVID-19: onde estamos? Uma Revisão Sistemática. (Bania <i>et al.</i> , 2022)	<i>Journal of personalized Medicine</i> Nível 1B	Resumir as evidências mais recentes acerca do papel terapêutico da vitamina D nos casos graves da COVID-19 em populações adultas.	Revisão sistemática restritos a ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais estudos caso-controle e séries de casos com pelo menos dez participantes. As doses de vitamina D administradas variaram nos estudos de 60.000 UI a 300.00 UI.	Os suplementos de vitamina D foram úteis para redução das internações na UTI e/ou mortalidade, mas não possui efeitos na diminuição ou duração da hospitalização de pacientes com COVID-19.

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

4.3 PAPEL IMUNOMODULADOR DA VITAMINA D FRENTE À COVID-19

Conforme mencionado no estudo desenvolvido por Quemel *et al.* (2021), as células do sistema imunológico são capazes de sintetizar e responder à deficiência de vitamina D, podendo ser úteis no tratamento preventivo e adjuvante do COVID-19. Dessa forma, verificou-se que devido a expressão dos receptores da vitamina D (VDR) em diversas células do sistema imunológico o colecalciferol atua na modulação das respostas imunológicas frente a agentes infecciosos.

Por outro lado, observa-se a vitamina D também é um regulador importante no sistema renina-angiotensina, que é a principal forma de entrada do SARS-CoV-2 dentro das células hospedeiras. Assim, a atuação da vitamina D no sistema renina angiotensina reduz a expressão de renina que por conseguinte reduz a expressão de angiotensina 2, promovendo o balanceamento da expressão de ECA2 que é o principal ligante celular do SARS-CoV-2 para entrada e replicação nas células (Moravieski *et al.*, 2023).

Esse mecanismo pode esclarecer a associação contrária entre os níveis de 25 (OH)D e a incidência de casos graves de SARS-CoV-2, principalmente a redução da atividade da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que está relacionado com uma das formas graves da doença por coronavírus que é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Além disso, observou-se que a vitamina D é capaz de regular a imunidade celular, auxiliando a redução da tempestade de citocinas causada pelo sistema imunológico inato, durante a exposição à infecção viral causada pela COVID-19, a partir da redução da expressão de citocinas inflamatórias Th1 e aumento da expressão de Th2 que são citocinas anti-inflamatórias inibindo assim a inflamação (Quemel *et al.*, 2021; Moravieski *et al.*, 2023).

Concordante a esses, o ensaio randomizado e controlado por placebo relatou que a administração de uma dose semanal de vitamina D de 60.000 UI/semana seguida de 5.000 UI/dia para manutenção, com COVID-19 grave ou após admissão na UTI, resultou em um aumento estatisticamente significativo na concentração sérica de 25(OH)D, contagem de linfócitos, células NK e Contagens de células NKT (células T *natural killer*) e níveis reduzidos de proteína C reativa (PCR) se comparados ao grupo placebo (Bychinin *et al.*, 2022). Logo, percebeu-se que a suplementação de vitamina D melhora a expressão das células imunológicas que atuam no combate ao vírus SARS-CoV-2.

Portanto, esses resultados destacam o papel imunomodulador da vitamina D na redução da “tempestade de citocinas” e aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias, reduzindo assim

a disseminação do vírus após entrada nas membranas celulares e, conseqüentemente, a diminuição do desenvolvimento das formas graves da infecção por SARS-CoV-2.

Quanto a síntese dos resultados após análise dos artigos sobre o papel imunomodulador, foram obtidos 3 artigos, e que estão distribuídos no Quadro 4.

Quadro 4 - Resultados dos estudos que abordam o papel terapêutico da vitamina D frente a COVID-19

Artigo Autor\Ano	Revista e Nível de evidência	Objetivos	Metodologia	Principais resultados
Efeito da suplementação de vitamina D3 na imunidade celular e marcadores inflamatórios em pacientes com COVID-19 internados em UTI (Bychinin <i>et al.</i> , 2022)	<i>Scientific Reports</i> Nível 1A	Estimar o efeito da suplementação de vitamina D3 sobre marcadores de inflamação e imunidade celular em pacientes com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva (UTI).	Ensaio piloto prospectivo, unicêntrico, randomizado e controlado por placebo, com 110 participantes com idade média de 64 anos. Dos participantes, 55 receberam uma dose oral semanal de 60.000 UI de vitamina D3 seguida de doses diárias de 5.000 UI, enquanto 55 receberam placebo.	O uso de vitamina D nas dose de 60.000 UI/semana, e depois 5.000 UI/dia, em pacientes com COVID-19 grave ou nas 24 horas da admissão na terapia intensiva, levou a um aumento significativo da concentração sérica estatisticamente relacionada de 25(OH)D, contagem de linfócitos, contagem de células NK e NKT e diminuição dos níveis de PCR em comparação com o grupo placebo.
Papel da vitamina D na imunidade e na infecção por coronavírus: Uma revisão da literatura. (Quemel <i>et al.</i> , 2021)	<i>Research, Society and Development</i> Nível 5	Esclarecer a importância clínica da vitamina D na prevenção da infecção por coronavírus através de análise de publicações da literatura mundial.	Revisão integrativa da literatura a partir de 30 artigos incluídos.	As células do sistema imunológico são capazes de sintetizar e responder à deficiência de vitamina D, que podem ter utilidade no tratamento preventivo e adjuvante do COVID-19. Contudo, são necessários mais estudos clínicos que comprovem a eficácia da suplementação da vitamina como ferramenta terapêutica eficaz.
Vitamina D e Covid-19: uma revisão sistemática (Moravieski <i>et al.</i> , 2023)	<i>Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR</i> Nível 3A	Analisar as evidências científicas acerca da relação entre a vitamina D e a COVID-19.	Revisão sistemática da literatura a partir da inclusão de 21 artigos, sendo estes estudos observacionais e randomizados avaliando o papel da vitamina D na COVID-19 e outras infecções virais.	Níveis séricos baixos de Vitamina D estão associados com progressão de sintomas mais graves de pacientes acometidos pela COVID-19.

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

No entanto, a partir da análise dos 14 artigos incluídos é necessário destacar que a pesquisa possui limitações sobre alguns fatores. Isso porque, entre os autores não foi encontrado uma associação entre as concentrações consideradas baixas de 25(OH)D, já que cada estudo utilizou valores de referências diferentes. Outrossim, na análise dos subgrupos algumas publicações não levaram em consideração que pacientes críticos acamados, devido o próprio quadro clínico comprometido e da baixa ingestão da vitamina, apresentam níveis séricos baixos de 25(OH)D se comparados a indivíduos saudáveis.

Por outro lado, não foi possível detectar um consenso acerca dos valores recomendados para a suplementação de altas doses da vitamina D, uma vez que, os autores utilizaram pontos de corte diferentes conforme o protocolo utilizado. Por fim, o tamanho da amostra dos artigos analisados na presente revisão, bem como devido vários estudos possuírem uma metodologia semelhante pode fortalecer a pesquisa e facilitar a generalização para outras análises.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos nesta revisão, foi possível compreender que os autores destacaram a hipovitaminose D com a progressão dos sintomas graves da COVID-19. Nesse sentido, a manutenção dos níveis séricos de vitamina D pode reduzir os impactos nos quadros clínicos severos da doença, especialmente para pacientes que já possuem sinais de resposta inflamatória excessiva e disfunção orgânica. Com relação aos efeitos do uso da suplementação como um possível fator protetivo para a severidade da doença, observou-se que a utilização de doses únicas possui efeitos na diminuição da necessidade de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e necessidade de ventilação mecânica, além da redução da mortalidade em casos de infecção grave por SARS-CoV-2.

Além disso, notou-se que devido a vitamina D possuir ações na regulação da imunidade celular, a suplementação de vitamina D pode melhorar a expressão das células imunológicas que atuam frente a infecção ao vírus do SARS-CoV-2, confirmando assim a sua função imunomoduladora já amplamente conhecida. Diante do exposto, conclui-se que são necessários mais ensaios clínicos randomizados bem estruturados que abordem evidências mais concretas sobre a possível intervenção profilática ou terapêutica da vitamina D, bem como a recomendação padrão para a suplementação em relação aos quadros clínicos graves relacionados com COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 01, p. 28- 56., 2019.
- AKBAR, M. R. *et al.* Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Nutrition**, [s.l.], v. 8, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.660420/full>. Acesso em: 15 mar. 2024.
- ALI, N. Papel da vitamina D na prevenção da infecção, progressão e gravidade da COVID-19. **J Infect Public Health**, Arábia Saudita, v. 13, n. 10, p. 1373-1380, 2020.
- ALVES, M. *et al.* Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 32-39, 2013.
- AL KIYUMI, M. *et al.* The impact of vitamin d deficiency on the severity of symptoms and mortality rate among adult patients with Covid-19: A systematic review and meta-analysis. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [s.l.], v. 25, n. 4, p. 261-282, 2021.
- ALSAFAR, H. *et al.* COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents. **Nutrients**, [s.l.], v. 13, n. 5, p. 1714, 2021.
- 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**, [s.l.], v. 19, n. 5, p. e1003999, 2022.
- BANIA, A. *et al.* Therapeutic Vitamin D Supplementation Following COVID-19 Diagnosis: Where Do We Stand? A Systematic Review. **Journal of Personalized Medicine**, [s.l.], v. 12, n. 3, p. 419, 2022.
- BASSATNE, A. *et al.* The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s.l.], v. 119, p. 154753, 2021. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(21\)00053-6/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(21)00053-6/fulltext). Acesso em: 15 mar. 2024.
- BORSCHÉ, L.; GLAUNER, B.; VON MENDEL, J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, [s.l.], v. 13, n. 10, p. 3596, 2021.
- BOSTELMANN, M. *et al.* Função moduladora da vitamina D nos sistemas imunológico e renina-angiotensina-aldosterona na prevenção e tratamento coadjuvante da covid-19. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, [s.l.], v. 4, n.2, p. 1-8, 2021. Disponível em: <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/150>. Acesso em: 15 mar. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Covid-19- Transmissão**. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus>. Acesso em: 26 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Educação. **Plataforma sucupira: Qualis de avaliação de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/index.xhtml>. Acesso em: 15 mar. 2024.

BROOME, M.E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, Knafl KA, editors. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications**. Philadelphia (USA): W.B Saunders Company; p. 231-50, 2000.

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

COZZOLINO, S. **Biodisponibilidade de Nutrientes**. 5.ed. São Paulo: Manole, 2016.

DELVES, P. *et al.* **Roitt fundamentos de imunologia**. 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 524 p., 2018.

FERREIRA, C. *et al.* Consensus – reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l], v. 53, n. 6, p. 377-381, 2017.

FORCHETTE, L.; SEBASTIAN, W.; LIU, T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. **Current Medical Science**, [s.l], v. 41, n. 6, p.1037-1051, 2021.

GALVÃO, C.; SAWADA, N.; TREVIZAN, M. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista latino-americana de enfermagem**, [s.l], v. 12, n. 3, p. 549–556, 2004.

GRACIANO, A. **O desenvolvimento de vacinas de vírus inativado contra COVID-19**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia- Bioquímica) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

GRANT, W. *et al.* Evidência de que a suplementação com vitamina D pode reduzir o risco de infecções e mortes por influenza e COVID-19. **Nutrients**. Suíça, v.12, n.4, p.988,2020.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l], v. 19, n. 3, p. 141–154, 2020.

HU, Y. *et al.* Effects of Vitamin D Serum Level on Morbidity and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, [s.l], v. 25, p. 84 –92, 2022.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [s.l], v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266–281, 2007.

JORGE, A. *et al.* Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, [s.l.], v. 31, n. 4; p. 422-432, 2018.

KARLLA, K. *et al.* Enfermagem Baseada em Evidência: Caracterização dos Estudos no Brasil. **Cogitare Enferm**, [s.l.], v. 20, n. 4, p. 733–741, 2015.

KAZEMI, A. *et al.* Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. **Advances in Nutrition**, [s.l.], v. 12, p.1636-1658, 2021.

MAEDA, S. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 58, n. 5, p. 411–433, 2014.

MAHAN, L.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 13.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 163, 2013.

MARTENS, P. *et al.* Vitamin D's Effect on Immune Function. **Nutrients**, [s.l.], v. 12, n. 5, p. 1248, 2020.

MENDES, K.; SILVEIRA, R.; GALVÃO, C. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008.

MENG, J. *et al.* The role of vitamin D in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 42, n.11, p. 2198–2206, 2023.

MOURAD, O. *et al.* **Rayyan - um aplicativo web e móvel para revisões sistemáticas. Revisões Sistemáticas**, 2016. Disponível em: https://rayyan.ai/users/sign_up. Acesso em: 15 mar. 2024.

MORAVIESKI, A. *et al.* Vitamina D e Covid-19: uma revisão sistemática. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 27, n. 9, p. 5401–5422, 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde**, 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 26 fev. 2024.

OSCANOA, T. *et al.* The relationship between the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration- a metaanalysis. **Advances in Respiratory Medicine**, [s.l.], v. 89, n. 2, p. 145–157, 2021.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford**. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. Acesso em: 15 mar. 2024.

QUEMEL, G. *et al.* O papel da vitamina D na imunidade e na infecção por coronavírus: uma revisão integrativa. **Research,Society and Development**, [s.l], v.10, n. 7, p. e20510716296, 2021.

PRISMA. **PRISMA flow diagram**. Disponível em:
<http://www.prismastatement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>. Acesso em: 15 mar.2024

RENU, K.; PRASANNA, P.; VALSALA GOPALAKRISHNAN, A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – A review. **Life Sciences**, [s.l], v. 255, p. 117-839, 2020.

RUSCALLEDA, R. Vitamina D - Aspectos Fisiológicos, Nutricionais, Imunológicos, Genéticos. Ações em doenças autoimunes, tumorais, infecciosas. Funções musculoesqueléticas e cognitivas. **Revista de Medicina**, [s.l], v. 102, n. 3, 2023.

SANTOS, C.; PIMENTA, C.; NOBRE, M. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s.l], v. 15, n. 3, p. 508–511,2007.

SÎRBU, A. *et al.* The Effect of Vitamin D Supplementation on the Length of Hospitalisation, Intensive Care Unit Admission, and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, [s.l], v. 15, n. 15, p. 3470, 2023.

SOUZA, M.; SILVA, D.; CARVALHO, R. Integrative Review: What Is It? How to Do It? **Einstein** (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

TAY, M. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, [s.l], v. 20, n. 6, p. 363-374, 2020.

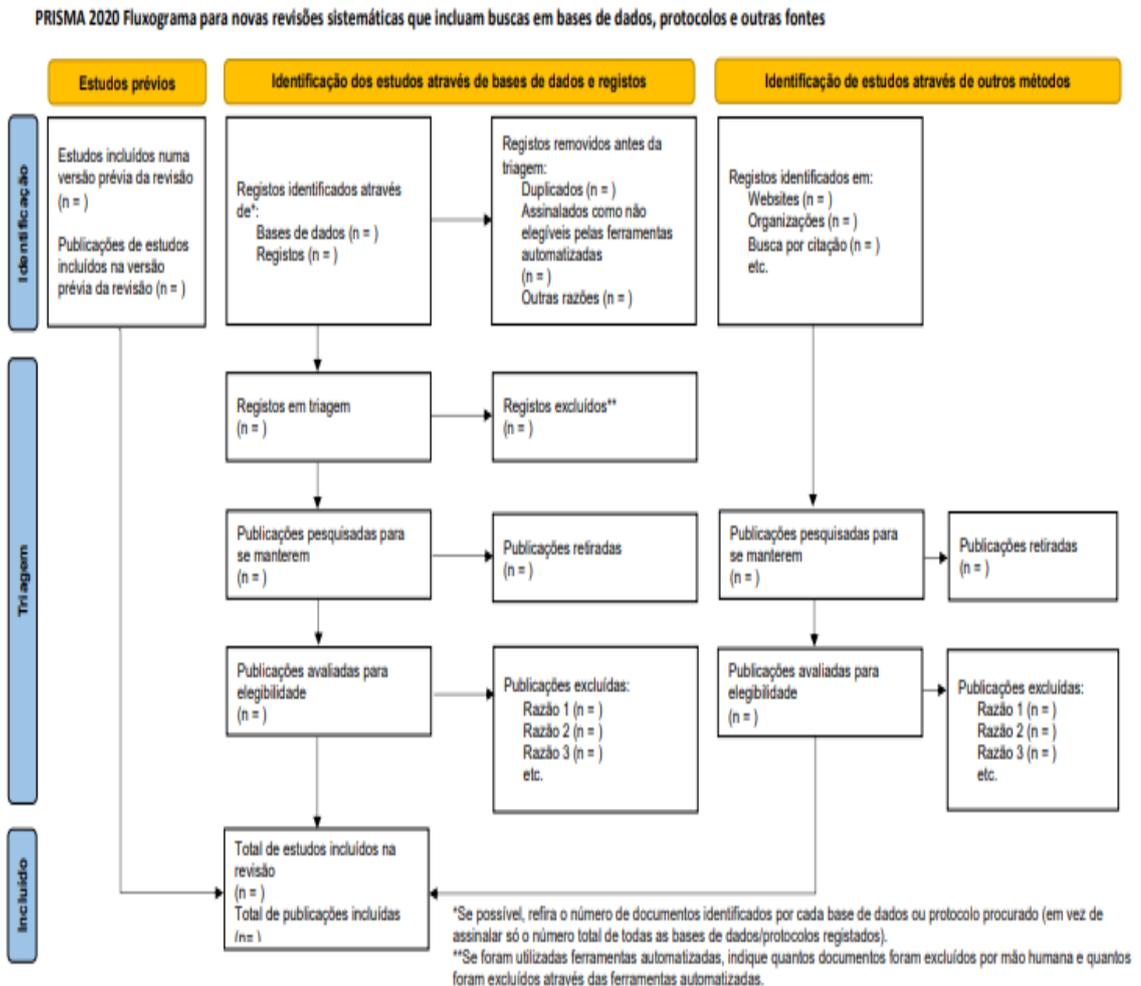
URSI, E. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura**. 2005. Tese (Mestrado em Enfermagem) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 cases. WHO COVID-19 dashboard**. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>. Acesso em: 26 fev. 2024.

ANEXO A- Exemplo de instrumento para coletas de dados (validado por URSI,2005).

A. Identificação	
Título do artigo _____	
Título do periódico _____	
Autores _____	
Nome _____	
Local de trabalho _____	
Graduação _____	
Pais _____	
Idioma _____	
Ano de publicação _____	
B. Instituição sede do estudo	
Hospital _____	
Universidade _____	
Centro de pesquisa _____	
Instituição única _____	
Pesquisa multicêntrica _____	
Outras instituições _____	
Não identifica o local _____	
C. Tipo de publicação	
Publicação de enfermagem _____	
Publicação médica _____	
Publicação de outra área da saúde. Qual? _____	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Não pesquisa <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras _____
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M () F () _____ Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos _____
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim () não () _____ 5.4 Instrumento de medida: sim () não () _____ 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

ANEXO B - Fluxograma para revisões sistemáticas atualizadas que incluíram apenas pesquisas em bancos de dados e registros - PRISMA 2020.



Traduzido por: Verónica Abreu*, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal
 de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Para mais informações, visite: <http://www.prisma-statement.org/>