

**Efeitos da vitamina D na prevenção e tratamento da COVID 19: uma revisão
sistemática**

Effects of vitamin D on the prevention and treatment of COVID 19: a systematic review

**Efectos de la vitamina D en la prevención y el tratamiento de COVID 19: una revisión
sistemática**

Recebido: 14/12/2020 | Revisado: 16/12/2020 | Aceito: 19/12/2020 | Publicado: 26/12/2020

Thiago Poss Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2936-9608>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: thiagoposs3@gmail.com

Victor de Souza Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8752-504X>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: victor.061099@gmail.com

Lirane Elize Defante FERRETO

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-3659>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: liraneferreto@uol.com.br

Guilherme Welter WENDT

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9014-6120>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: wendtguilherme@gmail.com

Resumo

Introdução: Atualmente, o mundo tem enfrentado uma das maiores pandemias com o SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19. É notório que seu espectro clínico tem uma grande variação, indo de infecções assintomáticas a quadros graves. Dentre alguns fatores em potencial sendo correlacionados pelas pesquisas com a infecção e gravidade da doença, está a vitamina D. Assim, o presente estudo tem por objetivo compreender os efeitos da vitamina D na prevenção e no tratamento da COVID-19. Métodos: Realizou-se revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scielo, feita a partir de artigos publicados no período de 2019 e 2020. De 319 artigos identificados, 7 foram selecionados, dentre estudos

observacionais e um ensaio clínico. Resultados: Poucas pesquisas estão disponíveis até o momento, e estudos trouxeram resultados controversos, visto que pesquisas observacionais associaram que os níveis baixos de vitamina D poderiam interferir na prevenção e na gravidade da doença, porém, outras não observaram associações. Conclusão: Ainda não há embasamento científico para que se estabeleça uma relação causal entre os níveis de vitamina D e a infecção pelo SARS-CoV-2, seja na prevenção, tratamento ou mortalidade. Portanto, são necessários mais estudos para compreensão de como esses fatores interagem.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; COVID-19; Deficiência de vitamina D; Terapia nutricional; Prevenção; Tratamento.

Abstract

Introduction: Currently, the world has faced one of the largest pandemics with SARS-CoV-2, which causes the COVID-19 disease. It is notorious that its clinical spectrum has a wide variation, ranging from asymptomatic infections to severe conditions. Among some potential factors being correlated by research with infection and disease severity is vitamin D. Thus, the present study aims to understand the effects of vitamin D on the prevention and treatment of COVID-19. **Methods:** A systematic review of the literature was conducted in the PubMed, Cochrane and Scielo databases, based on articles published in 2019 and 2020. Of the 319 articles identified, 7 were selected from observational studies and one clinical trial. **Results:** Few studies are available to date, and studies have brought controversial results, since observational studies have associated that low vitamin D levels could interfere with the prevention and severity of the disease, but others have not observed associations. **Conclusion:** There is still no scientific basis for establishing a causal relationship between vitamin D levels and SARS-CoV-2 infection, whether in prevention, treatment or mortality. Therefore, further studies are needed to understand how these factors interact.

Keywords: Coronavirus infections; COVID-19; Vitamin D deficiency; Nutritional therapy; Prevention; Treatment.

Resumen

Introducción: Actualmente, el mundo se ha enfrentado a una de las mayores pandemias con SARS-CoV-2, que causa la enfermedad COVID-19. Es notorio que su espectro clínico tiene una amplia variación, que van desde infecciones asintomáticas a condiciones severas. Entre algunos factores potenciales que se correlacionan con la investigación con la infección y la gravedad de la enfermedad es la vitamina D. Por lo tanto, el presente estudio tiene como

objetivo comprender los efectos de la vitamina D en la prevención y tratamiento de COVID-19. Metodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Cochrane y Scielo, basada en artículos publicados en 2019 y 2020. De los 319 artículos identificados, 7 fueron seleccionados de estudios observacionales y un ensayo clínico. Resultados: Pocos estudios están disponibles hasta la fecha, y los estudios han dado resultados controvertidos, ya que los estudios observacionales han asociado que los bajos niveles de vitamina D podrían interferir con la prevención y la gravedad de la enfermedad, pero otros no han observado asociaciones. Conclusion: Todavía no hay base científica para establecer una relación causal entre los niveles de vitamina D y la infección por SARS-CoV-2, ya sea en prevención, tratamiento o mortalidad. Por lo tanto, se necesitan más estudios para entender cómo interactúan estos factores.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; COVID-19; Deficiencia de vitamina D; Terapia nutricional; Prevención; Tratamiento.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, o novo coronavírus (SARS-CoV-2) surgiu em WuHan, na China, inicialmente como uma doença respiratória de causas desconhecidas. Posteriormente, o vírus foi identificado e denominado como Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), e sua doença foi identificada como COVID-19 (Guan *et al.*, 2020). As manifestações clínicas da COVID-19 são parecidas com outras doenças causadas por coronavírus (SARS e MERS), e tem características de uma pneumonia, apresentando também sintomas no trato respiratório superior, como espirros, rinorréia, odinofagia e dispnéia (cerca de 50% dos contaminados), podendo evoluir para situações mais graves onde há necessidade de cuidados intensivos por conta da insuficiência respiratória (Sifuentes-Rodríguez & Palacios-Reyes, 2020). Até o dia 2 de novembro, foram confirmados 46.166.182 casos e 1.196.362 mortes em 219 países em que a doença está presente (World Health Organization [WHO], 2020). No curso da pandemia, diversos medicamentos foram testados como profilaxia e/ou terapia para a doença, como a Hidroxicloroquina (Boulware *et al.*, 2020; Skipper *et al.*, 2020), o Remdesivir (Wang *et al.*, 2020) e combinações de Lopinavir-Ritonavir (Cao *et al.*, 2020), todos sem respostas positivas até o momento.

A vitamina D é um composto que os humanos podem adquirir através da luz do sol, da dieta ou a partir de suplementação. Tem função conhecida no metabolismo de cálcio e fósforo no organismo, contribuindo para a manutenção da densidade óssea. Além disso, foram

observados efeitos da vitamina D na atividade de células do sistema imune, e que níveis baixos de vitamina D estão associados com aumento nos riscos de desenvolvimento e agravamento de doenças como psoríase, Diabetes tipo 1, tuberculose e infecções respiratórias (Aranow, 2011; Charoenngam, & Holick, 2020). Um estudo clínico demonstrou que a suplementação com vitamina D diminuiu a incidência de influenza A em crianças (Urashima *et al.*, 2010). Logo, uma vez que já mostrou resultados positivos contra outras infecções respiratórias, o objetivo desse estudo foi de analisar a literatura existente a fim de verificar se a suplementação com vitamina D é eficaz no tratamento e/ou prevenção da COVID-19.

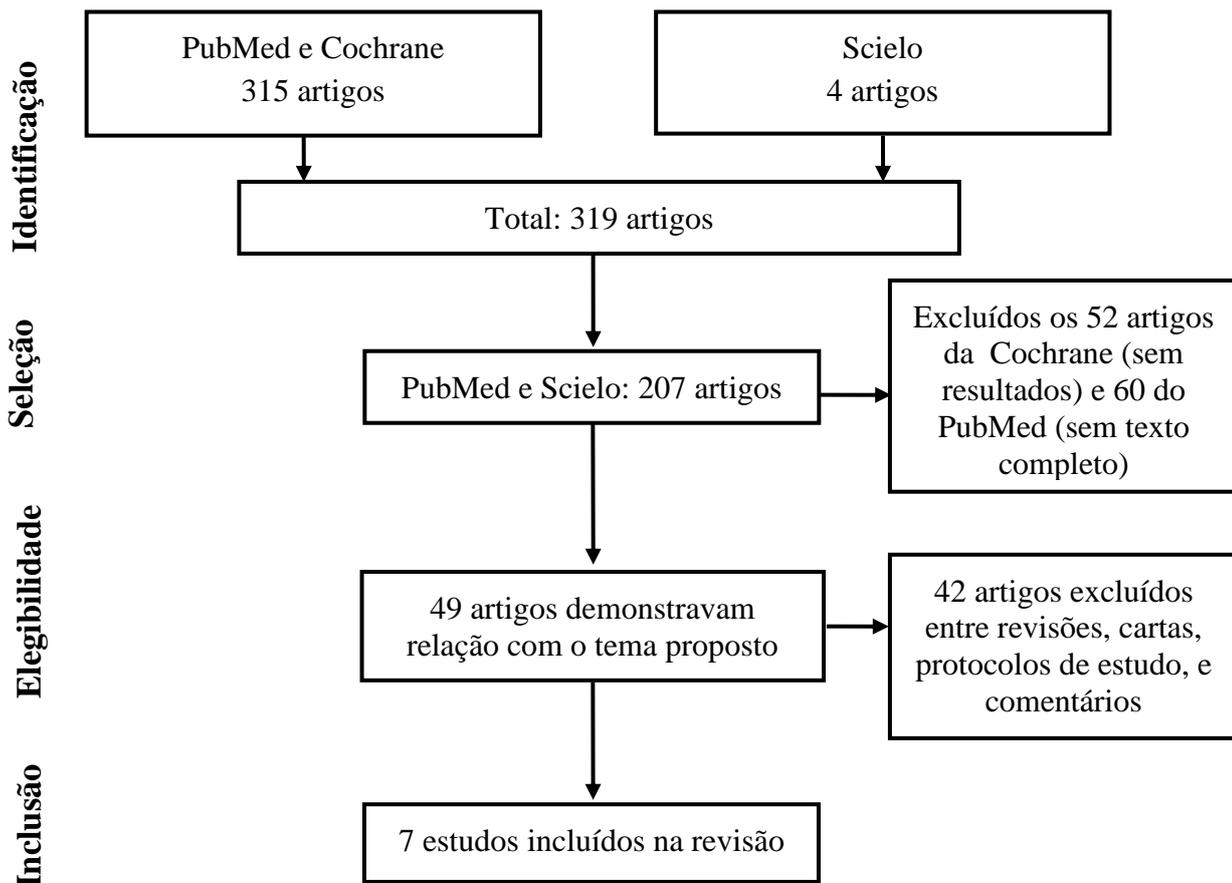
2. Metodologia

Esta é uma pesquisa de Revisão sistemática da literatura, com abordagem qualitativa (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018). Para a delimitação do estudo, foi utilizada a estratégia PICO, que se trata de um modelo para a pergunta de pesquisa e busca de evidências. A elaboração da pergunta de pesquisa deve incluir os parâmetros do acrônimo **PICO: Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes** (desfechos) (Santos, Pimenta, & Nobre, 2007). Para a realização do estudo, foram utilizados os parâmetros da metodologia PRISMA (Galvão, Pansani, & Harrad, 2015). Foram consultadas as bases PubMed, Cochrane e Scielo, em busca de estudos originais em humanos com COVID-19 ou com risco de exposição ao vírus que estejam hospitalizados ou não, que foram submetidos a doses de vitamina D como forma de intervenção, publicados nos anos de 2019 e 2020, somente na língua inglesa. A primeira busca foi realizada no dia 1 de setembro de 2020, e a última busca foi realizada no dia 30 de setembro de 2020. Não houve contato com os autores dos artigos em busca de estudos adicionais. Artigos de revisão sistemática foram excluídos desse estudo.

Para todas as plataformas, o método de busca se baseou nos seguintes descritores: (COVID-19) OR (novel coronavirus disease) OR (SARS-CoV2) AND (vitamin d). Na plataforma PubMed, inicialmente foram encontrados 263 artigos relacionados aos descritores. Ao se aplicar o filtro para artigos que possuem texto completo grátis, o número de estudos reduziu para 203, que foram então selecionados de acordo com os títulos que possuíam relação da intervenção com a doença, diminuindo a amostra para 45 estudos. Dentre os 45 artigos selecionados, houve uma nova filtragem, excluindo 38 itens entre protocolos de estudos, cartas, comentários e revisões sistemáticas, restando 7 estudos que foram incluídos nesta revisão.

Na plataforma Cochrane, foram encontrados 52 estudos experimentais relacionados aos descritores. Entretanto, nenhum deles apresentava resultados finais, estando ainda em fase de recrutamento de voluntários. Portanto, nenhum artigo da plataforma foi incluído nesta revisão. Na plataforma Scielo, foram encontrados 4 artigos. Todavia, todos foram excluídos por se tratarem de revisões sistemáticas. O diagrama de seleção dos artigos pode ser observado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos científicos.



Fonte: PRISMA.

Na figura acima, é importante observar que, após a aplicação dos descritores em cada uma das plataformas de busca citadas, os critérios previamente definidos para a inclusão e exclusão de artigos para o presente estudo foram cumpridos, resultando na inclusão de 7 artigos que possuem relação com o tema e que atendem os parâmetros que foram definidos pelos autores.

3. Resultados

Ainda não há uma quantidade significativa de estudos clínicos concluídos acerca do uso da Vitamina D em pacientes que tiveram diagnóstico positivo para COVID-19. Foram encontrados ensaios cujos resultados demonstram evidências dessa vitamina apenas para outros tipos de vírus que não o SARS-CoV-2. Diante dos poucos estudos aptos para seleção através da busca sistemática, não foi possível encontrar evidências conclusivas de que melhores níveis de vitamina D ou de uso de suplementação tenham eficácia, seja para tratamento ou prevenção da COVID-19.

A maioria das pesquisas envolvendo COVID-19 e vitamina D, até o momento, são do tipo observacional. Destas, grande parte não traz relações causais, além de algumas conterem baixa qualidade de evidências. Porém, já há publicações também de ensaios clínicos, estudos de coorte retrospectivos, estudos transversais, além de revisões sistemáticas com meta-análise.

Dentre os estudos, muitos sugerem associações entre a vitamina D e a COVID-19, porém, apresentam vieses ou fatores de confusão. A falta de elementos e variáveis importantes de serem consideradas, além da falta de dados objetivos sobre dosagens, regimes de administração e protocolos também inviabilizam que se chegue a uma conclusão. Sendo assim, nas plataformas onde são registrados os ensaios clínicos, ainda não há muitos resultados disponibilizados para serem avaliados, por serem pesquisas ainda iniciais.

Tabela 1. Descritivo dos estudos.

Título/ Periódico	Autor/Ano/	Objetivos	Tipo de estudo	Resultados e Conclusão
The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. <i>Aging and clinical and experimental research,</i>	Ilie, Stefanescu, e Smith, 2020.	Verificar a hipótese de que existe uma potencial associação entre os níveis de vitamina D em vários países com a mortalidade por COVID-19	Analítico.	Foram observadas correlações negativas entre os níveis médios de vitamina D e o número de casos de COVID-19 e mortalidade. Devem ser realizados estudos sobre os níveis de vitamina D em doentes com COVID-19 com diferentes graus de gravidade da doença.

<p>25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. <i>Nutrients</i></p>	<p>D'Avolio <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Investigar retrospectivamente as concentrações de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) no plasma obtidas a partir de uma coorte de doentes da Suíça.</p>	<p>Analítico</p>	<p>Foram encontrados níveis significativamente mais baixos de 25(OH)D em doentes com SARS-CoV-2 em comparação com doentes negativos. Com base nesta observação preliminar, a suplementação com vitamina D pode ser uma medida útil para reduzir o risco de infecção. Ensaios controlados aleatórios e grandes estudos populacionais devem ser realizados para avaliar estas recomendações e para confirmar essa observação preliminar.</p>
<p>Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. <i>Irish medical journal</i></p>	<p>Laird, Rhodes e Kenny, 2020</p>	<p>Verificar se os níveis de vitamina D podem influenciar a gravidade da Covid-19 e se a prevalência da deficiência de vitamina D na Europa será alinhada com a mortalidade pela Covid-19.</p>	<p>Analítico</p>	<p>Países de menor latitude tinham baixas concentrações médias de vitamina D e taxas elevadas de infecção e morte. Países de maior latitude tinham na realidade concentrações muito mais elevadas da vitamina. Para a Noruega e Finlândia, taxas mais baixas de infecção e morte. Há uma forte hipótese baseada em dados epidemiológicos que apoiam um papel para a vitamina D na Covid-19.</p>

<p>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. <i>The Journal of steroid biochemistry and molecular biology</i></p>	<p>Entrenas Castillo <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Avaliar o efeito do tratamento com calcifediol, na taxa de admissão e mortalidade de pacientes espanhóis hospitalizados para a COVID-19.</p>	<p>Ensaio Clínico</p>	<p>De 50 pacientes tratados com calcifediol, um requereu admissão na UTI, e de 26 pacientes não tratados, 13 requereram admissão. Dos pacientes tratados, nenhum morreu, e todos tiveram alta. Os 13 pacientes não tratados e que não foram admitidos na UCI, tiveram alta. Dos 13 pacientes admitidos na UCI, dois morreram e os restantes 11 tiveram alta. O tratamento com Calcifediol reduziu a necessidade de tratamento na UTI de pacientes com COVID-19. O Calcifediol parece ser capaz de reduzir a gravidade da doença, mas serão necessários ensaios maiores para mostrar uma resposta definitiva.</p>
<p>Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. <i>Nutrition</i></p>	<p>Caccialanza <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Apresentar um protocolo pragmático para a suplementação nutricional precoce de pacientes não críticos hospitalizados por doença COVID-19.</p>	<p>Analítico</p>	<p>Para fazer face à atual crise de emergência, foi implementado pronta e pragmaticamente cuidados nutricionais em doentes com COVID-19. Os cuidados nutricionais em doentes com COVID-19 podem acabar sendo negligenciados apesar de serem potencialmente benéficos para os resultados clínicos, além de eficazes na prevenção das consequências da desnutrição nesta população de doentes.</p>

Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. <i>medRxiv</i>	Mendy, Apewokin, Wells e Morrow, 2020	Identificar fatores associados à hospitalização e gravidade da doença numa coorte racial e etnicamente diversa de pacientes da COVID-19.	Analítico	As comorbidades: diabetes, hipercolesterolemia, asma, DPOC, doença renal crônica, doenças cardiovasculares, osteoartrite, e deficiência de vitamina D foram associadas à hospitalização e/ou gravidade da doença. Este estudo confirma a raça e etnia como preditores de COVID-19 severa. Também encontra fatores de risco clínico para hospitalização e COVID-19 grave não previamente identificados como deficiência de vitamina D.
Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. <i>Diabetes & metabolic syndrome</i>	Hastie <i>et al.</i> , 2020	Estabelecer se a concentração de 25-hidroxitamina D no sangue estava associada ao maior risco de COVID-19, e se explicava a maior incidência de COVID-19 na população negra e do Sul da Ásia.	Analítico	A vitamina D foi associada à infecção COVID-19 de forma univariável, mas não após ajustamento para confundidores. Os resultados não apoiam uma potencial ligação entre as concentrações de vitamina D e o risco de infecção por COVID-19, nem que a concentração de vitamina D possa explicar diferenças étnicas na infecção por COVID-19.

Fonte: Autores (2020).

Na tabela acima, pode-se observar de importante o resumo dos estudos incluídos no trabalho, contendo título, periódico no qual foi publicado, sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, objetivos principais, delineamento do estudo, e principais resultados e conclusões obtidos.

Alguns estudos encontraram indícios de que baixos níveis da vitamina D poderiam ter consequências negativas em relação à infecção por COVID-19 e ao prognóstico. Um grande estudo transversal buscou associar dados de morbimortalidade causados pela covid-19 e níveis séricos médios da vitamina D em países da Europa (Ilie, Stefanescu, & Smith, 2020) Foi observada uma forte associação do baixo nível da vitamina com os casos de infecção por coronavírus, a cada milhão de habitantes. Como limitação, os autores relataram que os casos em cada país podem ser influenciados por diversos fatores como quantidade de testes realizados. Ademais, outro estudo, do tipo observacional retrospectivo, analisou as concentrações de vitamina D em 107 pacientes, encontrando níveis significativamente

menores nos pacientes positivos para COVID-19, em comparação aos negativos (D'Avolio *et al.*, 2020). O estudo levanta a hipótese de que a suplementação desta vitamina poderia reduzir o risco de contrair COVID-19.

Estudos também buscaram avaliar se bons níveis de vitamina D seriam capazes de auxiliar no tratamento, ou melhorar o prognóstico de pacientes com COVID-19. Como um estudo observacional retrospectivo, no qual os autores buscaram dados de mortalidade pela COVID-19, comparados aos níveis de vitamina D, em diferentes países da Europa. Foi encontrado que nos países de menor latitude, com altas taxas de deficiência de vitamina D, ocorreram também as maiores taxas tanto de infecção quanto de morte no continente europeu (Laird, Rhodes, & Kenny, 2020). Através de um ensaio clínico randomizado do tipo duplo-cego, houve uma avaliação da eficácia em tratar com vitamina D pacientes hospitalizados por covid-19; 50 pacientes receberam a vitamina D, e 26 foram do grupo controle (Entrenas Castillo *et al.*, 2020). Porém, os níveis séricos da vitamina D não foram medidas antes, durante e após o experimento, além de conter um número amostral pequeno, sendo esses fatores de limitação do estudo.

Um estudo observacional, que apresentou um protocolo de suplementação nutricional de maneira precoce aos pacientes internados com COVID-19, reportou que esse protocolo seria importante uma vez que muitos pacientes adquiriam um quadro inflamatório, além de anorexia e dificuldades para ingerir alimentos, levando a um aumento do percentual de insuficiência respiratória (Caccialanza *et al.*, 2020). Pelo protocolo, se verificada a presença da deficiência da vitamina D, haveria a recomendação de suplementação aos pacientes, devido as evidências de que, se presente em níveis normais, a vitamina D poderia melhorar a imunidade durante o tratamento, além de reduzir a inflamação. Por outro lado, os autores não apresentam evidências da eficácia do uso deste protocolo como forma de tratamento da COVID-19.

Um estudo observacional retrospectivo, utilizando dados de registros médicos, visando identificar quais eram os fatores associados à hospitalização e gravidade dos pacientes com covid-19, apontou a deficiência de vitamina D, em conjunto com outros fatores como diabetes, colesterol alto, asma, além de doenças renal e cardiovascular, como fatores de maior chance de hospitalização (Mendy, Apewokin, Wells, & Morrow, 2020). Porém, os autores relatam que isso representa a população como um todo pois sua amostra foi de apenas um sistema de saúde.

Porém, nem todos os estudos encontraram associações entre a vitamina D e a COVID-19. Um grande estudo no Reino Unido, buscando verificar se havia uma associação entre os

níveis de vitamina D e a COVID-19 através de análise univariada, não encontrou relações significativas em uma amostra de 449 pacientes contaminados (Hastie *et al.*, 2020).

4. Discussão

Como diversas evidências recomendam a vitamina D como uma substância de suporte ao sistema imunológico, a hipótese de que a deficiência da mesma pudesse explicar, em partes, a variabilidade com que a COVID-19 afeta os pacientes tornou-se promissora. O que as pesquisas já observam, é que as variações clínicas, de progressão, e de gravidade da doença causada pelo SARS-CoV-2 ainda não foram bem elucidadas, uma vez que a variabilidade também pode ser explicada por condições que já existiam previamente, como doenças crônicas, ou a outros fatores de risco como tabagismo e idade avançada.

Cada vez torna-se mais claro que a vitamina D não tem efeitos apenas sobre a regulação do cálcio e da homeostase óssea, uma vez que a expressão do receptor da vitamina D está presente em uma grande quantidade de tecidos do corpo, tais como o tecido cardíaco, o cérebro, o intestino, as células imunológicas, dentre outros (Marques *et al.*, 2010). Ademais, com o receptor de vitamina D sendo expresso nas células imunológicas (células B, células T e monócitos), a carência dessa vitamina está associada a uma maior susceptibilidade à infecções (Aranow, 2011).

Além da vitamina D poder modular células do sistema imunológico, ela também pode ter efeitos em doenças autoimunes, podendo levar ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla e doença inflamatória intestinal, em casos de deficiência (Prietl *et al.*, 2013). Ademais, estudos epidemiológicos que a deficiência da vitamina D poderia aumentar o risco de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e outras infecções respiratórias, por um provável comprometimento dos mecanismos de defesa do organismo (Azrielant & Shoenfeld, 2017).

O interesse por compreender como os níveis séricos de vitamina D podem interagir com a COVID-19 nos pacientes contaminados é grande. Sabe-se que pacientes com doenças respiratórias são frequentemente deficientes em vitamina D; o que implica que uma suplementação poderia proporcionar um benefício a estes pacientes, uma vez que a vitamina poderia atuar através dos receptores nos monócitos, macrófagos e nas células epiteliais, tendo importância na proteção contra as infecções respiratórias (Zdrenghea *et al.*, 2017). Ainda, a deficiência de vitamina D se mostrou associada ao aumento do risco de infecção respiratória

aguda viral em estudos observacionais, e foi demonstrado por meio de ensaios clínicos que sua suplementação trazia efeitos protetores a essa doença (Greiller & Martineau, 2015).

Os mecanismos que propiciam à vitamina D a possibilidade de reduzir o risco de infecções virais incluem a indução à produção de catelicidinas que podem reduzir as taxas da replicação viral, além de reduzir as concentrações de citocinas pró-inflamatórias, ao passo que aumenta as citocinas anti-inflamatórias (Grant *et al.*, 2020). Por isso, apesar de não haverem provas diretamente relacionadas à COVID-19, a deficiência de vitamina D é um fator de risco facilmente modificável para infecções respiratórias agudas, podendo ser facilmente corrigida através de suplementos baratos e seguros de serem administrados (Zemb *et al.*, 2020).

5. Considerações Finais

Observa-se que mais estudos são necessários, de forma a esclarecer as interações entre a vitamina D e a COVID-19. Diversas pesquisas estão sendo realizados internacionalmente, visando investigar se diferentes desfechos são modificados com a suplementação da vitamina. As principais variáveis sendo pesquisadas são relacionadas à diminuir a incidência e o tempo de infecção, a duração da internação hospitalar, a admissão em Unidade de Tratamento intensivo, além da diminuição do período de incubação e da mortalidade. Aguardando a divulgação destes resultados, provenientes de estudos com grande qualidade e rigor metodológico, o benefício da Vitamina D para o tratamento ou para a prevenção de pacientes com a COVID-19 poderá ser melhor estimado.

Em função da pequena quantidade de pesquisas finalizadas envolvendo o uso de terapias nutricionais na prevenção e tratamento da COVID-19 até o momento, recomenda-se para trabalhos futuros a incorporação de avaliações séricas dos níveis vitamínicos dos pacientes com a doença, assim como a realização de ensaios clínicos randomizados e estudos multicêntricos que estudem os efeitos dessas terapias em diferentes grupos, e que estabeleçam se a carência de vitamina D se enquadra como fator de risco para agravamento da doença. Assim, será possível avaliar os efeitos da vitamina D na COVID-19 através de artigos com bons níveis de evidência, uma vez que se trata de uma vitamina de fácil dosagem, e que tem se mostrado promissora pelas publicações até o momento.

Conflito de Interesses

Os autores não declararam conflito de interesses.

Referências

Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 59(6), 881–886. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>

Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., Skipper, C. P., Nascene, A. A., Nicol, M. R., Abassi, M., Engen, N. W., Cheng, M. P., LaBar, D., Lothar, S. A., MacKenzie, L. J., Drobot, G., Marten, N., Zarychanski, R., Kelly, L. E., Schwartz, I. S., & Hullsiek, K. H. (2020). A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(6), 517–525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>

Caccialanza, R., Laviano, A., Lobascio, F., Montagna, E., Bruno, R., Ludovisi, S., Corsico, A. G., Di Sabatino, A., Belliato, M., Calvi, M., Iacona, I., Grugnetti, G., Bonadeo, E., Muzzi, A., & Cereda, E. (2020). Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*, 74, 110835. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>

Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., Yuan, Y., & Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>

Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>

D'Avolio, A., Avataneo, V., Manca, A., Cusato, J., De Nicolò, A., Lucchini, R., Keller, F., & Cantù, M. (2020). 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12(5), 1359. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>

Entrenas, C. M., Entrenas, C. L. M., Vaquero, B. J. M., Alcalá, D. J. F., López, M. J., Bouillon, R., & Quesada, G. J. M. (2020). 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*, 203, 105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>

Galvão, T. F., Pansani, T. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2), 335-342. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>

Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4), 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>

Greiller, C. L., & Martineau, A. R. (2015). Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*, 7(6), 4240–4270. <https://doi.org/10.3390/nu7064240>

Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., & Li, S. Y. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

Hastie, C. E., Mackay, D. F., Ho, F., Celis-Morales, C. A., Katikireddi, S. V., Niedzwiedz, C. L., Jani, B. D., Welsh, P., Mair, F. S., Gray, S. R., O'Donnell, C. A., Gill, J. M., Sattar, N., & Pell, J. P. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(4), 561–565. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>

Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1195–1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>

Laird, E., Rhodes, J., & Kenny, R. A. (2020). Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Irish Medical Journal*, 113(5), 81.

Marques, C., Dantas, A., Fragoso, T., & Duarte, A. (2010). A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(1), 67-80. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>

Mendy, A., Apewokin, S., Wells, A. A., & Morrow, A. L. (2020). Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da Pesquisa Científica [e-book]. Santa Maria. 1ª ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502–2521. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>

Santos, C., Pimenta, C., & Nobre, M. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511. <https://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>

Sifuentes-Rodríguez, E., & Palacios-Reyes, D. (2020). COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. COVID-19: la epidemia causada por un nuevo coronavirus. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 77(2), 47–53. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000039>

Skipper, C. P., Pastick, K. A., Engen, N. W., Bangdiwala, A. S., Abassi, M., Lofgren, S. M., Williams, D. A., Okafor, E. C., Pullen, M. F., Nicol, M. R., Nascene, A. A., Hullsiek, K. H., Cheng, M. P., Luke, D., Lother, S. A., MacKenzie, L. J., Drobot, G., Kelly, L. E., Schwartz, I. S., Zarychanski, R., & Boulware, D. R. (2020). Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults with Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*, 173(8), 623–631. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>

Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., Kurihara, M., Wada, Y., & Ida, H. (2010). Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in

schoolchildren. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1255–1260.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>

Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Y., & Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 395(10236), 1569–1578.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

World Health Organization (2020). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Retrieved from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

Zdrengeha, M. T., Makrinioti, H., Bagacean, C., Bush, A., Johnston, S. L., & Stanciu, L. A. (2017). Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Reviews in Medical Virology*, 27(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>

Zemb, P., Bergman, P, Camargo, C. A, Jr, Cavalier, E., Cormier, C., Courbebaisse, M., Hollis, B., Joulia, F., Minisola, S., Pilz, S., Pludowski, P., Schmitt, F., Zdrengeha, M, & Souberbielle, J. C. (2020). Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 133–134. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.05.006>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Thiago Poss Moreira – 25%

Victor de Souza Costa – 25%

Lirane Elize Defante Ferreto – 25%

Guilherme Welter Wendt – 25%