

## O papel da vitamina D na imunidade e na infecção por coronavírus: Uma revisão da literatura

The role of vitamin D in immunity and coronavirus infection: A literature review

El papel de la vitamina D en la inmunidad y la infección por coronavirus: Una revisión de la literatura

Recebido: 19/05/2021 | Revisado: 28/05/2021 | Aceito: 03/06/2021 | Publicado: 18/06/2021

**Gleicy Kelly China Quemel**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-560X>  
Escola Superior da Amazônia, Brasil  
E-mail: [gkcquemel@gmail.com](mailto:gkcquemel@gmail.com)

**Marinalva Tavares Sozinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4049-8918>  
Escola Superior da Amazônia, Brasil  
E-mail: [cordejambo28@gmail.com](mailto:cordejambo28@gmail.com)

**José Alberto Paiva da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2190-3463>  
Escola Superior da Amazônia, Brasil  
E-mail: [j.albertocosta123@gmail.com](mailto:j.albertocosta123@gmail.com)

**Cibelly Lima Marinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-9667>  
Escola Superior da Amazônia, Brasil  
E-mail: [limacibelly@gmail.com](mailto:limacibelly@gmail.com)

**Glenda Keyla China Quemel**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9696-3447>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [glenda.quemel@gmail.com](mailto:glenda.quemel@gmail.com)

**Danilo Reymão Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0381-5064>  
Escola Superior da Amazônia, Brasil  
E-mail: [alydan@hotmail.com](mailto:alydan@hotmail.com)

**Gabriel Cardoso de Queiroz Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9530-4845>  
Escola Superior da Amazônia, Brasil  
E-mail: [gabrieldequeirozsantos@gmail.com](mailto:gabrieldequeirozsantos@gmail.com)

### Resumo

A vitamina D (VD) é um pré-hormônio e desempenha várias funções: regulador do desenvolvimento ósseo, apresenta atividades antivirais, antifibrótica, imunomoduladora, e de acordo com estudos pode ser capaz de reduzir o risco de morte na infecção por coronavírus, vírus que foi identificado primeiramente em Wuhan (China) em dezembro de 2019 e espalhou-se rapidamente pelo mundo. Dessa forma, o objetivo desta revisão integrativa é conhecer o que a literatura mundial tem publicado acerca da importância clínica da VD na prevenção da infecção por coronavírus. Para a busca dos artigos foram utilizados os descritores, contidos nos DeCs, [vitamina D/Vitamin D ], [imunidade/ immunity] e [infecção por coronavírus/ coronavirus infections], consultados na base de dados Medline. Os critérios de inclusão foram: artigos completos, disponíveis nos idiomas português e inglês publicados entre 2011 a 04/2021. Foram selecionados trinta artigos no idioma inglês, em que cerca de 36,4% (11) discorrem sobre os fatores que influenciam os níveis séricos da VD organismo e suas implicações na infecção por coronavírus, e 63,3% (19) abordam os mecanismos de ação da VD no sistema imunológico em relação à infecção por coronavírus. Sabe-se que a VD modula a função de células imunes, em uma interação sistema imune inato-adaptativo, regula a expressão e secreção de citocinas, portanto, a intervenção terapêutica com VD pode prevenir e tratar essa doença, impedindo que casos leves se tornem graves. Portanto, a suplementação seria a ferramenta terapêutica efetiva para contrapor a deficiência de VD, mas são necessários mais estudos clínicos para efetivamente comprovar a sua eficácia.

**Palavras-chave:** Vitamina D; Funções e importância clínica; Imunidade; Infecção por coronavírus.

### Abstract

Vitamin D (DV) is a pre-hormone and performs several functions: regulator of bone development, has antiviral, antifibrotic, immunomodulatory activities, and according to studies it may be able to reduce the risk of death from coronavirus infection, virus that was first identified in Wuhan (China) in December 2019 and spread rapidly around the world. Thus, the objective of this integrative review is to know what the world literature has published about the

clinical importance of RV in preventing coronavirus infection. To search for the articles, the descriptors contained in the DeCs were used: [vitamin D / Vitamin D], [immunity / immunity] and [coronavirus infection / coronavirus infections], consulted in the Medline database. The inclusion criteria were: complete articles, available in Portuguese and English, published between 2011 and 04/2021. Thirty articles were selected in the English language, in which about 36.4% (11) discuss the factors that influence the serum levels of the RV organism and its implications for coronavirus infection, and 63.3% (19) address the mechanisms of action of the RV in the immune system in relation to coronavirus infection. It is known that the VD modulates the function of immune cells, in an innate-adaptive immune system interaction, regulates the expression and secretion of cytokines, therefore, the therapeutic intervention with VD can prevent and treat this disease, preventing mild cases from becoming serious. Therefore, supplementation would be the effective therapeutic tool to counter RV deficiency, but further clinical studies are needed to effectively prove its effectiveness.

**Keywords:** Vitamin D; Functions and clinical importance; Immunity; Coronavirus infection.

### Resumen

La vitamina D (DV) es una prehormonal y realiza varias funciones: regulador del desarrollo óseo, tiene actividades antivirales, antifibróticas, inmunomoduladoras y, según estudios, puede reducir el riesgo de muerte por infección por coronavirus, virus que se identificó por primera vez en Wuhan (China) en diciembre de 2019 y se extendió rápidamente por todo el mundo. Así, el objetivo de esta revisión integradora es conocer lo que la literatura mundial ha publicado sobre la importancia clínica del RV en la prevención de la infección por coronavirus. Para la búsqueda de los artículos se utilizaron los descriptores contenidos en las DeC: [vitamina D / Vitamina D], [inmunidad / inmunidad] e [infección por coronavirus / infecciones por coronavirus], consultados en la base de datos de Medline. Los criterios de inclusión fueron: artículos completos, disponibles en portugués e inglés, publicados entre 2011 y 20/0421. Se seleccionaron 30 artículos en idioma inglés, en los que alrededor del 36,4% (11) discuten los factores que influyen en los niveles séricos del organismo del RV y sus implicaciones para la infección por coronavirus, y el 63,3% (19) abordan los mecanismos de acción del RV en el sistema inmunológico en relación con la infección por coronavirus. Se sabe que la VD modula la función de las células inmunes, en una interacción innata-sistema inmune adaptativo, regula la expresión y secreción de citocinas, por tanto, la intervención terapéutica con la VD puede prevenir y tratar esta enfermedad, evitando que los casos leves se agraven. . Por lo tanto, la suplementación sería la herramienta terapéutica eficaz para contrarrestar la deficiencia de RV, pero se necesitan más estudios clínicos para probar eficazmente su eficacia.

**Palabras clave:** Vitamina D; Funciones e importancia clínica; Inmunidad; Infección por coronavirus.

## 1. Introdução

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus, identificado pela primeira vez em Wuhan (China) em 2019. O SARS-CoV-2 detém genoma de RNA de fita simples de sentido positivo pertencente ao gênero Betacoronavírus, possui elevada transmissibilidade e apresenta sintomatologia como febre, mal-estar, tosse seca, dispneia e em casos mais severos pneumonia, podendo provocar a morte (Chan et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), caracterizou em 11 de março de 2020, o surto dessa doença como uma pandemia, com graves consequências à curto e longo prazo para os indivíduos, sistemas de saúde e economias (Siuka, Pfeifer & Pinter, 2020). Atualmente, o tratamento dá-se por meio do uso de vacinas licenciadas pelos órgãos reguladores (Rawatt, Kumari & Saha, 2021). Outra forma de tratamento preventivo e/ou adjuvante seria o uso de vitamina D (VD), diversos estudos fornecem evidências de que essa vitamina pode ser útil na redução do risco associado às mortes por COVID-19 (Moozhipurath, Kraft & Skiera, 2020).

A vitamina D (VD) é um pré-hormônio esteróide envolvido em diversos processos fisiológicos como homeostase do cálcio, fosfato, ferro, zinco, entre outros, por meio de sua ligação ao receptor da VD (VDR). As principais formas de VD são: ergocalciferol (VD<sub>2</sub>) proveniente de fontes alimentares, como vegetais, fungos e leveduras e colecalciferol (VD<sub>3</sub>), sintetizada na pele por meio de reação fotoquímica (Ferrari et al., 2017). Em virtude das diversas funções metabólicas que desempenha no organismo, a VD pode contribuir positivamente para o fortalecimento do sistema imunológico, atenuando a progressão e melhorando o prognóstico dos pacientes (Bouillon et al., 2019). Nesse contexto, faz-se necessário investigar qual é o papel da vitamina D na imunidade e como ela atua na infecção por coronavírus?

De acordo com estudos recentes, a deficiência de VD é um importante fator etiológico na patogênese de muitas doenças crônicas e infecções (como infecções do trato respiratório superior) (Gröber, Reichrath & Holick, 2015). Em razão disso, a deficiência ou insuficiência global de VD é uma grande preocupação para a saúde pública. Portanto, o trabalho tem como objetivo, conhecer o que a literatura mundial tem publicado acerca da importância clínica da VD na prevenção da infecção por coronavírus, a fim de analisar quais fatores influenciam os níveis séricos da VD no organismo e suas implicações nessa infecção, e os possíveis mecanismos de ação no sistema imunológico em relação à infecção por COVID-19.

## 2. Metodologia

O estudo se qualifica como uma revisão integrativa da literatura (RIL), que fornece uma compreensão mais ampla do assunto estudado, pois é uma metodologia que proporciona uma síntese de conhecimento que faz uma abrangente abordagem metodológica sobre o conhecimento atual a respeito de temática específica (Souza, Silva & Carvalho, 2010). A pergunta que norteou o trabalho foi: “Qual é o papel da vitamina D na imunidade e como atua na infecção por coronavírus?”

Para a busca de fontes primárias foram utilizados os descritores, contidos nos descritores em ciência da saúde (DeCs): [vitamina D /Vitamin D], [imunidade/immunity] e [infecção por coronavirus/coronavirus infections], os quais foram utilizados isoladamente ou em associação para refinar a busca juntamente com o operador booleano “AND”.

Foi utilizada a base de dados Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e a biblioteca do Scielo (Scientific Electronic Library Online). Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos completos, disponíveis na íntegra e publicados nos últimos dez anos (2011 à 04/2021), nos idiomas português e inglês; e excluídos artigos duplicados e com acesso restrito a pagamento.

Neste estudo científico, os artigos foram submetidos à análise de conteúdo de Bardin (2011), que apresenta três fases: na pré-análise foram utilizados cinco filtros em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão; na exploração do material, são as etapas de codificação do material selecionado, nessa fase foi realizado o recorte das unidades de registro e a categorização em eixos temáticos, conforme demonstrado no Quadro 1; o tratamento dos resultados, consistiu em relacionar os dados obtidos com a fundamentação teórica, com intuito de fazer a inferência e interpretação dos resultados. Neste estudo, essa interpretação foi constituída nos seguintes passos: apresentação dos estudos selecionados e explanação dos eixos temáticos.

**Quadro 1:** Unidades de registro e eixos temáticos.

UNIDADE DE REGISTRO	EIXOS TEMÁTICOS
Níveis séricos	Vitamina D
Mecanismo de ação	
Sistema imunológico	
Vitamina D na prevenção	SARS-Cov-2

Fonte: Autores (2021).

## 3. Resultados e Discussão

A pesquisa por fontes primárias foram realizadas no banco de dados MEDLINE, todos os estudos, 100% (30 artigos), em versão completa, gratuita e no idioma inglês. Dos 30 artigos selecionados, 98 % (29) são revisões da literatura, distribuídas em revisões integrativas (25 artigos), revisões sistemáticas (2 artigos) e narrativas (2 artigos), e 1% (1) estudo retrospectivo.

Com relação aos conteúdos abordados nas fontes primárias, cerca de 36,4% (11 artigos) discorrem sobre os fatores que influenciam os níveis séricos da Vitamina D no organismo e suas implicações na infecção por coronavírus e 63,3% (19) abordam os mecanismo de ação da Vitamina D no sistema imunológico em relação à infecção por coronavírus.

No Quadro 2 é possível observar o detalhamento dos estudos selecionados, informando autor/ano/título, abordagem metodológica, objetivo e conclusão

**Quadro 2:** Detalhamento dos estudos.

Nº	Fonte Primária	Autor/Ano	Abordagem Metodológica	Objetivo	Conclusão
01	Treatment and prevention of vitamin D deficiency: a clinical practice guideline from the Endocrine Society	Holick, Binkley & Bischoff-Ferrari (2011)	Revisão sistemática de evidências e discussão por teleconferências.	Fornecer orientações aos médicos para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de VD.	Recomenda-se a suplementação de VD, mediante avaliação das circunstâncias clínicas.
02	Vitamin D and the immune system	Aranow, (2011)	Revisão Integrativa sobre os Efeitos da VD na função imunológica e deficiência de VD e doenças autoimunes.	Compreender os efeitos da VD nas células do sistema imunológico; Evidenciar as implicações da deficiência de VD no sistema imunológico e a ligação da deficiência de VD e doenças autoimunes.	As células do sistema imunológico são capazes de sintetizar e responder à VD. Em doenças autoimunes são responsivas aos efeitos melhoradores da VD, podendo se estender além dos efeitos nos ossos e homeostase do cálcio.
03	The non-skeletal effects of vitamin D: A scientific statement from the endocrine society	Rosen et al., (2012)	Revisão Sistemática dos aspectos básicos e clínicos da VD em relação aos sistemas de órgãos não esqueléticos.	Demonstrar que o receptor da VD é expresso em todas as células do corpo e que crescentes dados sustentam uma relação da 25-hidroxitamina D sérica com doenças metabólicas, cardiovasculares e neoplásicas crônicas.	Nesta Declaração Científica, delineou-se evidências que definem os efeitos da VD nos tecidos epidérmico, neuromuscular, cardiovascular (CV), metabólico, imunológico, materno/fetal e neoplásico, mediante o receptor VDR, através do qual a VD atua nos tecidos não-esqueléticos.
04	The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review	Yang, Leung Adamopoulos & Gershwin (2013)	Revisão Integrativa sobre a descoberta do receptor da VD em múltiplas linhagens de células imunes.	Discutir a descoberta do receptor da VD em múltiplas linhagens de células imunes; Investigar o papel da VD na modulação das funções imunológicas e no desenvolvimento ou prevenção de doenças autoimunes.	Devido à alta prevalência de insuficiência / deficiência de VD em pacientes com Esclerose Múltipla (EM), Diabetes tipo 1 (DM1) e Lúpus Eritomatoso Sistêmico (LES), a suplementação de VD tem sido considerada para o tratamento de tais doenças autoimunes.
05	Vitamin D and aging	Galagher, (2013)	Revisão Integrativa sobre o Metabolismo da VD, envelhecimento, insuficiência de VD, tratamento de idosos com VD.	Analisar os efeitos da idade sobre o metabolismo da VD e do cálcio.	As mudanças relacionadas à idade afetam o metabolismo da VD e reduzem o estado nutricional dos idosos, por isso, recomenda-se fazer suplementação desta vitamina, no entanto, aumentar o cálcio de fontes dietéticas pode ser mais seguro do que suplementos.
06	Vitamin D and immune function	Prieti et al., (2013)	Revisão Integrativa sobre os efeitos da VD no sistema imunológico em geral, na regulação das respostas inflamatórias e nos mecanismos regulatórios ligados a doenças autoimunes, particularmente no diabetes mellitus tipo 1.	Fornecer um resumo geral da VD e seus efeitos no sistema imunológico inato e adaptativo com foco em doenças autoimunes, particularmente, aos avanços recentes em T1D e MS.	Nas últimas décadas, a pesquisa da VD confirmou importantes interações entre a VD e as células do sistema imunológico inato e adaptativo. Dessa forma, a VD surge como um nutriente promissor e relativamente seguro para novas estratégias na prevenção e tratamento auxiliar de doenças causadas por comprometimento da homeostase imunológica.
07	Vitamin D metabolism,	Bikle, (2014)	Revisão integrativa sobre	Compreender os aspectos	A VD é um hormônio esteróide

	mechanism of action and clinical applications		os diferentes aspectos do metabolismo da VD, mecanismo de ação e aplicação clínica.	do metabolismo da VD e os mecanismos de ação que podem ser manipulados para facilitar as aplicações clínicas específicas do tecido.	que se liga ao seu receptor VDR. Dada a ampla expressão de VDR e CYP27B1, há grande interesse em identificar meios de direcionar células específicas com análogos que não aumentem a absorção intestinal de cálcio e/ou reabsorção óssea, para tratamento / prevenção de câncer, doença cardiovascular (DCV) e infecções virais.
08	The medico-legal aspects of the prescription of vitamin D	Davies, Poole & Feldschreiber, (2014)	Revisão Integrativa sobre Prescrição licenciada e não-licenciada de VD; parâmetros médico-legais; Segurança e toxicidade de VD.	Abordar as questões relacionadas ao uso clínico de produtos de VD não licenciados, questões de segurança que podem surgir a partir disso; discutir as responsabilidades médico-legais do prescritor e dispensador.	Na última década houve um renascimento do interesse e uma expansão na prescrição de VD. Os prescritores e dispensadores precisam avaliar os perigos potenciais para seus pacientes e também o risco para seu status profissional associado ao uso de produtos de VD não licenciados.
09	Live longer with Vitamin D?	Gröber, Reichrath & Holick (2015)	Revisão Integrativa a partir de discussão de uma meta-análise sobre os baixos níveis de 25 (OH) D associados ao aumento significativo do risco de mortalidade por todas as causas.	Entender quais dos processos são mediados apenas por UV e quais são via VD e Se há ou não uma conexão entre o status da VD e a mortalidade geral.	Mais atenção deve ser dada à deficiência de VD na prática médica e farmacêutica. Os dados disponíveis até o momento em vários estudos sobre a VD são significativos e confirmam o papel essencial da vitamina do sol em uma variedade de funções fisiológicas e preventivas.
10	Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action and pleiotropic effects	Christakos et al., (2015)	Revisão Integrativa sobre a compreensão atual da VD, sua bioativação e novos desenvolvimentos que mudaram a compreensão de seu mecanismo de ação em tecidos-alvo clássicos e não clássicos.	Avaliar o papel da VD na saúde extraesquelético; Fornecer uma visão geral de 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> análogos que têm sido desenvolvidos; Indicar questões que permanecem e precisam ser abordadas.	Embora as redes globais reguladas por VDR estejam começando a ser abordadas nas células imunológicas, são necessários mais estudos relacionados a todo o genoma, proteoma e análises metabólicas para definir os múltiplos papéis da VD na função imunológica.
11	Vitamin D and infectious diseases: Simple observer or contributing factor?	Gois et al., (2017)	Revisão Integrativa sobre a Avaliação da suplementação de VD em doenças infecciosas, como tuberculose (TB), infecções do trato respiratório (RTIs), vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecções fúngicas e septicemia.	Discutir o papel da VD na modulação do sistema imunológico e a relação entre o estado de VD e várias doenças infecciosas, como TB, RTIs, HIV, infecções fúngicas e septicemia. Revisar criticamente as evidências mais recentes sobre o monitoramento e a suplementação de VD no contexto de doenças infecciosas.	Em resumo, os estudos revisados destacam o importante papel da VD, uma vez que, o VDD (Deficiência de VD) pode de fato contribuir para a patogênese de várias doenças infecciosas ao modular negativamente os processos vitais, como a resposta imune inata e adaptativa.
12	Oral calcidiol is a good form of vitamin D supplementation	Biondi et al., (2017)	Revisão Integrativa a partir de análise de Estudos multicêntrico e randomizado sobre suplementação de Calcidiol oral.	Analisar a importância da suplementação de VD no manejo clínico dos estados de deficiência, principalmente no que se refere à forma, doses e esquema de doses a serem utilizados e as vantagens do uso do calcidiol.	Em conclusão, o calcidiol demonstrou ser eficaz na melhora rápida e segura do status de VD e na manutenção de níveis séricos adequados de VD com efeito positivo nos órgãos-alvo da VD.

13	Regarding the vitamin D reference range: Pre-analytical and analytical variability of vitamin D measurement	Ferrari, Lombardi, & Banfi (2017)	Revisão Integrativa a partir de Estudos dos principais fatores que influenciam a variabilidade das concentrações de VD utilizando uma curva de percentis, calculada individualmente para avaliar as concentrações anormais de VD em indivíduos saudáveis.	Discutir os fatores ambientais, genéticos e instrumentais que podem influenciar as concentrações medidas de 25 (OH) D total; Averiguar se uma faixa variável pode ser mais adequada do que um limite fixo para avaliar as concentrações anormais de VD.	A prevalência de deficiência /insuficiência de VD é alta e pode aumentar no futuro. Portanto, é desejável incluir a avaliação da VD no exame de rotina para monitorar suas concentrações e acompanhar eventuais regimes de suplementação.
14	Vitamin D: nutrient, hormone and immunomodulator	Sassi, Tamone & D'Amelio (2018)	Revisão Integrativa a partir do resumo de dados experimentais e observações clínicas sobre as propriedades imunomoduladoras potenciais da VD.	Investigar o papel da VD na regulação do sistema imunológico com foco na experiência dos autores na exploração de evidências recentes nos campos experimental e clínico.	Em resumo, vários estudos apontam para o importante papel da VD como um imunomodulador, e dados sólidos demonstram que a 1,25 (OH)2D3 aumenta a capacidade de luta do sistema imunológico inato contra patógenos, enquanto dados sobre o efeito da 1,25 (OH)2 D3 na modulação do sistema imunológico adquirido ainda é controverso.
15	Self-care for common colds: the central role of vitamin D, vitamin C, zinc and echinacea in three main immune systems interactive groups (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds practical dosage advice and time to take these nutrients / botanicals to prevent or treat common colds	Rondanelli et al., (2018)	Revisão Narrativa a partir de 82 estudos elegíveis que consideram o papel preventivo desses nutrientes em clusters imunológicos e em CC para fornecer conselhos sobre a dosagem e tempo de ingestão desses nutrientes.	Considerar o papel central da VD, vitamina C, zinco e equinácea em três grupos interativos imunológicos principais (barreiras físicas, imunidade inata e adaptativa) em termos de prevenção e tratamento (encurtamento a duração e / ou diminuição da gravidade dos sintomas) de resfriados comuns, a fim de fornecer conselhos práticos sobre as dosagens e sobre o tempo de ingestão desses nutrientes.	Em conclusão, a evidência atual de eficácia para zinco, vitaminas D e C e equinácea é tão interessante que os pacientes com CC podem ser encorajados a experimentá-los para prevenir / tratar seus resfriados, embora mais estudos sejam necessários sobre esse assunto.
16	A study of vitamin D: a 16-year retrospective study at an academic medical center	Lee et al., (2018)	Estudo retrospectivo em humanos a partir da Investigação retrospectiva dos níveis séricos elevados de 25(OH) D durante o período de 16 anos na <i>University of Iowa Hospitals and Clinics</i> (UIHC).	Discutir resultados dos testes aplicados em pacientes com níveis normais ou deficientes, bem como a incidência de toxicidade da VD e suas causas.	A toxicidade sintomática da VD é bastante rara e os níveis elevados não se correlacionam fortemente com os sintomas clínicos ou com os níveis séricos/plasmáticos totais de cálcio. No entanto, mais estudos são necessários em relação às diretrizes de suplementação de VD e definições de toxicidade da VD.
17	Vitamin D deficiency and supplementation in critical illnesses - known and unknown acquaintances	Nair, Venkatesh & Center (2018)	Revisão Integrativa a partir de Análise dos artigos pertinentes ao estudo.	Analisar dados atuais relacionados com o déficit de VD e doenças críticas e os possíveis benefícios clínicos da VD não elucidados.	Foram observados benefícios adicionais em vários órgãos, porém, estudos randomizados são necessários para dar respaldo as pesquisas.
18	Vitamin D and flu - prevention or therapy?	Gruber-Bizura, (2018)	Revisão Integrativa a partir da Análise de diversos estudos (“ <i>in vitro</i> ”, “ <i>in vivo</i> ” e Randomizado) a respeito da associação entre a resposta imune e a concentração sérica de VD.	Apresentar dados recentes sobre o possível papel da VD na modulação da resposta imune na infecção pelo vírus da influenza.	Os estudos mostram claramente que a VD é, sem dúvida, parte importante para equilíbrio das funções imunológicas.

19	Diet and immune function	Childs, Calder, & Miles (2019)	Revisão da Literatura das principais funções do sistema imunológico e como ele interage com os nutrientes ao longo da vida.	Compreender o papel da dieta e dos nutrientes na função imunológica; Facilitar o uso de nutrição sob medida para melhorar a saúde humana.	Os nutrientes podem ter um impacto direto ou indireto sobre as células imunes, causando alterações em sua função, ou podem exercer alterações no microbioma intestinal. Uma melhor compreensão do papel dos nutrientes na função imunológica facilitará o uso de nutrição sob medida para melhorar a saúde humana.
20	Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding issues	Bouillon et al., (2019)	Revisão integrativa a partir da Avaliação crítica de evidências pré-clínicas e clínicas do papel da sinalização da VD em sistemas fisiológicos, independente da homeostase do cálcio.	Pesquisar os benefícios potenciais bem documentados da VD e os riscos associados à deficiência de VD com o objetivo de identificar um status de VD que seja eficaz e seguro para proteger a saúde global.	A deficiência de VD aumenta o PTH sérico, mas a maioria dos indivíduos com deficiência de VD não tem concentrações de PTH acima da faixa normal. Isso resulta em perda óssea progressiva e defeitos de mineralização. Essas consequências podem ser evitadas por doses modestas de suplementos de VD e cálcio.
21	Vitamin D and its synthetic analogues	Maestro, Molnár & Carlberg (2019)	Revisão Integrativa a partir da análise de Análogos da VD e sua atividade com receptor VDR “ <i>in vitro</i> ” e “ <i>in vivo</i> ”.	Discutir sobre a eficiência dos análogos da VD e analisar novas informações sobre a proteína VDR.	Análogos apresentam alta atividade com receptor VDR “ <i>in vitro</i> ” e com baixos efeitos calcêmicos “ <i>in vivo</i> ”. Favorecem o sistema imunológico, porém, precisam ser mais explorados.
22	Role of vitamin D in preventing infection, progression and severity of covid-19	Ali, (2020)	Revisão Integrativa sobre o possível papel preventivo da VD em infecções agudas do trato respiratório, gravidade e mortalidade por COVID-19.	Avaliar a correlação das concentrações de VD com casos e mortes de COVID-19. Evidenciar a importância do papel da VD na função imunológica.	A suplementação de VD têm efeitos protetores contra infecções do trato respiratório, portanto, as pessoas com maior risco de deficiência de VD durante esta pandemia global devem considerar a ingestão de suplementos de VD para manter a 25 (OH) D circulante nos níveis ideais (75-125 nmol / L).
23	Immunological effects of vitamin D on human health and diseases	Charoenngam & Holick, (2020)	Revisão Integrativa sobre a heterogeneidade das evidências e impacto da VD na prevenção e tratamento de doenças relacionadas ao sistema imunológico.	Fornecer um resumo de alto nível dos efeitos biológicos da VD no sistema imunológico e a relação entre a VD e vários tipos de doenças e condições relacionadas ao sistema imunológico; introduzir o conceito de responsividade individual à VD como uma explicação potencial para tal heterogeneidade.	Há evidências de que a VD pode modular a função imunológica de uma maneira não genômica, estabilizando as membranas endoteliais. Os baixos níveis séricos de 25 (OH) D estão associados a várias doenças relacionadas ao sistema imunológico, incluindo distúrbios autoimunes e doenças infecciosas.
24	Evidence that vitamin D supplementation may reduce the risk of infections and deaths from influenza and covid-19	Grant et al., (2020)	Revisão Narrativa sobre o Tratamento de influenza e / ou COVID-19 com suplementação de 25 (OH)D.	Analisar os papéis da VD na redução do risco de infecções do trato respiratório (ARTIs); conhecer a epidemiologia da influenza e COVID-19; averiguar como a suplementação de VD pode ser uma medida útil para reduzir o risco de desenvolver essas infecções.	Os dados revisados apóiam o papel de concentrações mais altas de 25 (OH) D na redução do risco de infecção e morte por ARTIs (ensaios clínicos randomizados), incluindo aquelas de influenza, CoV e pneumonia. Aconselha-se a suplementação de VD3 para elevar as concentrações de 25 (OH) D e prevenir as ARTIs.

25	The role of vitamin D in preventing 2019 coronavirus disease, infection and mortality	Ilie, Stefanescu & Smith (2020)	Meta-análise dos artigos e informações encontradas sobre o papel da VD na prevenção da infecção por coronavírus.	Propor hipótese de que os níveis de VD influenciam na mortalidade por coronavírus em vários países.	A VD protege contra infecções respiratórias, logo, recomenda-se análise dos níveis de VD em pacientes com COVID-19.
26	A single large dose of vitamin D could be used as a means of preventing and treating 2019 coronavirus disease	Liu, Hong & Yang (2020)	Revisão Integrativa sobre a hipótese de que uma única grande dose de VD poderia ser uma opção para teste no COVID19. Estudos clínicos.	Propor hipótese de que uma única grande dose de VD poderia ser uma opção para teste no COVID-19; Demonstrar que o baixo nível de VD está associado à infecção viral, e que a suplementação de VD é benéfica para pessoas infectadas com vírus.	Com base nos efeitos antivirais e anticoagulantes da VD, bem como em sua conveniência e segurança, especula-se que uma dose única de 300.000 UI de VD pode ser útil para o tratamento ou prevenção de COVID-19.
27	Vitamin D3 as potential treatment adjuvants for covid-19	Malaguarnera, (2020)	Revisão Integrativa mediante a comparação dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro à infecção por SARS-CoV2 e as ações imunomodulatórias e preventiva da suplementação de VD nessa infecção.	Comparar os mecanismos entre a resposta imune do hospedeiro à infecção e as ações imunomoduladoras da VD; Avaliar se o agente causador da SARS-CoV2 é uma infecção que tira proveito de pacientes com deficiência de VD, afetando assim o curso da doença, e se a suplementação de VD pode ser útil para prevenir esta doença.	Há evidências emergentes que revelam o papel promissor da VD na prevenção da tempestade de citocinas e, conseqüentemente, na determinação dos resultados de SARS-Cov2. Portanto, o tratamento sugerido com glicocorticóides em combinação com a suplementação de VD pode ser uma estratégia profilática e terapêutica para a prevenção desta infecção viral.
28	Evidence of the protective role of ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing deaths from COVID-19	Moozhipurath, Kraft & Skiera (2020)	Revisão Integrativa a partir de Estudo Observacional das informações encontradas sobre o tema.	Analisar a possibilidade reduzir mortes por COVID-19 por meio de exposição à luz solar ou intervenção com VD.	Embora haja limitações no estudo, a exposição adequada à luz solar ou intervenção com VD se mostrou promissora para mitigar mortes por COVID-19.
29	Unraveling the roles of vitamin D and melanin status during Covid-19 (review)	Sidiropoulou et al., (2020)	Revisão Integrativa sobre os diversos fatores do hospedeiro como o status da VD, pigmentos da melanina e sua possível influencia no curso e resultado do COVID-19.	Explorar as evidências relacionadas ao status da vitamina D e à pigmentação da melanina que podem ter implicações clínicas no curso e nos resultados do COVID-19.	Em resumo, há evidências da correlação do status da VD e dos polímeros da melanina do hospedeiro com os resultados clínicos do COVID-19. Notavelmente, o conceito de regulação da VD da tempestade de citocinas através do RAS abre novas perspectivas sobre as funções de sinalização da VD / VDR, fornecendo uma base para explorar o uso potencial de análogos da VD na prevenção e/ou tratamento de COVID-19.
30	Vitamin D supplementation during the covid-19 pandemic	Siuka, Pfeifer & Pinter (2020)	Revisão de Literatura sobre estudos que ressaltam a relevância da suplementação de VD na pandemia de covid-19.	Admoestar sobre a importância da suplementação da VD em subpopulações com risco de deficiência de VD e desfechos desfavoráveis de COVID-19.	As autoridades de saúde pública devem reconhecer a importância e benefícios da suplementação com VD das subpopulações de alto risco para resultados adversos de COVID-19 e também de indivíduos já infectados com SARS-CoV-2 a fim de atingir as concentrações ideais de 25(OH) D3, portanto, sugere-se que seria razoável realizar a suplementação dessas populações.



Fonte: Autores (2021).

Embora historicamente a VD tenha sido associada à regulação do metabolismo ósseo, essa vitamina também está envolvida em muitos processos biológicos que regulam as respostas imunológicas. Desde a descoberta de receptores VDR em monócitos, células dendríticas e células T ativadas. Estudos “*in vitro*” mostraram que a VD inibe a atividade pró-inflamatória das células CD4 + Th1 e sua produção de citocinas (Yang et al., 2013).

Segundo Gruber-Bzura (2018), os linfócitos T (células T) incluem alguns tipos de células (chamados subgrupos): células T CD8<sup>+</sup>, que expressam níveis relativamente elevados de VDR e 1 $\alpha$ -hidroxilase ativadora da VD. O VDR, também detectado em células imunológicas, sugere que a VD pode regular alguns processos relacionados à imunidade. Foi mostrado “*in vitro*”, que as células T e B humanas ativadas e as células endoteliais que revestem o trato respiratório superior e inferior podem transformar o metabólito inativo 25 (OH) D em 1 $\alpha$ , 25 (OH)<sup>2</sup> D ativo.

Um estudo epidemiológico em humanos aponta a suplementação com 1,25 (OH)<sup>2</sup> D<sub>3</sub> como um fator protetor independente que influencia a ocorrência de autoimunidade mediada por Th-1. Os efeitos de 1,25 (OH)<sup>2</sup> D no sistema imunológico incluem diminuição das células T CD4 + Th1 / Th17 e citocinas, aumento das células T regulatórias, regulação negativa da produção de IgG conduzida pelas células T e inibição da diferenciação das células dendríticas (Rondanelli et al., 2018).

De acordo com Ali (2020), revisões recentes demonstraram algumas vias pelas quais a VD diminui o risco de infecções microbianas e virais e, conseqüentemente a mortalidade, por exemplo, para reduzir o risco de resfriado comum, essa vitamina utiliza três mecanismos: barreira física, imunidade celular natural e imunidade adaptativa. Evidenciando o possível papel da VD na redução do risco de infecções e mortalidade por covid-19. Estes compreendem a manutenção de junções celulares e junções gap, aumentando a imunidade celular, diminuindo a tempestade de citocinas com influência no interferon  $\gamma$  e fator de necrose tumoral  $\alpha$  regulando a imunidade adaptativa através da inibição das respostas das células T helper tipo 1 e da estimulação da indução das células T.

Gois et al.(2017), destacam que numerosos estudos embasam o papel da VD nas respostas imunes inatas e adaptativas após infecções virais e bacterianas, ademais, várias células do sistema imunológico expressam o receptor VD (VDR) e respondem diretamente a 1,25 (OH)<sup>2</sup> VD.

O receptor da VD (VDR) é um receptor nuclear que pode afetar diretamente a expressão gênica e encontra-se presente na maioria das células imunes, o que denota a relevância deste micronutriente nas atividades das células imunes. Além disso, a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase de ativação da VD (CYP27B1), que resulta no metabólito ativo 1  $\alpha$ , 25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (1,25 (OH)<sup>2</sup> D<sub>3</sub>), é expressa em muitos tipos de células imunológicas. A ligação de VDR por 1,25 (OH)<sup>2</sup> D<sub>3</sub> pode incentivar a produção de proteínas antimicrobianas e interferir na produção de citocinas pelas células imunes, evidenciando a importância do papel da VD no sistema imunológico (Childs, Calder, & Miles, 2019).

Segundo Maestro, Molnár & Carlberg (2019), o VDR, é a única proteína expressa pelo genoma humano que tem a capacidade de ligar-se a 1,25 (OH)<sup>2</sup> D<sub>3</sub> e a seus análogos em concentrações subnanomolares. Sendo assim, todas as funções fisiológicas dos compostos da VD são mediadas pelo VDR e seus genes-alvo. O gene VDR é expresso de forma mais elevada no intestino, rins e ossos, todavia, é expresso em menor quantidade em outros tecidos e células humanas, comprovando sua relação também com as células imunológicas.

É válido ressaltar que além das funções endócrinas, a VD também atua de forma parácrina ou autócrina em ambiente imunológico. Algumas das ações não clássicas mais recentemente reconhecidas da VD incluem efeitos sobre a proliferação e diferenciação celular e efeitos imunológicos que resultam na capacidade de manter a tolerância e promoção da imunidade protetora (Aranow, 2011).

A exposição à VD leva a uma mudança de um estado imunológico pró-inflamatório para um mais tolerogênico, incluindo diversos efeitos nos subtipos de células T: O calcitriol suprime a proliferação, diferenciação das células T auxiliares (Th) e modula sua produção de citocinas. Em particular, o tratamento de células T com calcitriol ou análogos inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias Th1 (IL2, interferon- $\gamma$ , fator de necrose tumoral  $\alpha$ ), Th9 (IL9) e Th22 (IL22) e promove a produção de citocinas Th2 antiinflamatórias (IL3, IL4, IL5, IL10), as células Th17 produtoras de IL17 também são afetadas pela VD (Priestl et al., 2013).

A 25(OH)D3 suprime a imunidade adaptativa, regulando negativamente as respostas imunes mediadas por células T helper (Th) 1, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-6, IL-2 e TNF- $\alpha$  e a produção de citocinas inflamatórias em diferentes doenças. Essa vitamina é um conhecido regulador da imunidade inata, os primeiros dados sobre o assunto foram gerados no tratamento de doenças causadas por micobactérias, como tuberculose e hanseníase. A 1,25 (OH)<sub>2</sub> D3 aumenta a produção de defensina  $\beta$ 2 e peptídeo antimicrobiano catelicidina (CAMP) por macrófagos e queratinócitos monócitos aumentando sua atividade antimicrobiana (Sassi, Tamone & D'Amelio, 2018).

Sidiropoulou et al. (2020), destacam que a VD ajuda a preservar a integridade da junção intercelular epitelial, melhorando a defesa da mucosa do hospedeiro contra a invasão de patógenos. A um nível celular, metabolitos da VD modulam respostas antivirais inatas, em parte, por meio da regulação de peptídeos antimicrobianos, tais como catelicidina humana e defensinas, para promover autofagia. Já os efeitos imunes adaptativos da VD incluem a inibição de células T CD4<sup>+</sup> Th1/Th17 e citocinas, como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , juntamente com ações estimuladoras em Th2 e células T regulatórias (Tregs). Ao regular negativamente a sinalização pró-inflamatória precoce em favor de um perfil Th2/Treg anti-inflamatório, a 1,25 (OH)<sub>2</sub> D3 pode suprimir o meio de citocinas alterado por estímulos virais e bacterianos, conforme observado em pacientes com COVID-19, reduzindo assim o risco de danos extensos nos tecidos devido à inflamação descontrolada.

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

Nair, Venkatesh e Center (2018), ressaltam que um estudo observacional em pacientes gravemente enfermos demonstrou uma associação entre deficiência/insuficiência de VD e resultados adversos, como por exemplo, maiores escores de gravidade da doença e risco de morte, maior permanência na UTI, maior duração da ventilação mecânica, aumento das taxas de pneumonia associada à ventilação, positividade da hemocultura e um aumento da incidência de disfunção orgânica, entre outros, o que demanda maiores custos hospitalares, essa deficiência de VD pode servir como preditor de resultados negativos, sendo particularmente importante em doenças críticas, como COVID-19.

Liu, Hong e Yang (2020), reforçam que tanto a disfunção imunológica quanto a tempestade de citocinas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da COVID-19, doença respiratória aguda, cuja morbidade e mortalidade está associada à coagulopatia significativa, que leva à trombose, causando falência de múltiplos sistemas ou órgãos. Sabe-se que a VD modula a função de células imunes, como células T e B, monócitos e células dendríticas, em uma interação entre o sistema imune inato e adaptativo, e regula a expressão e secreção de citocinas como TNF e IL-6. Dessa forma, a deficiência ou insuficiência de VD pode ser um contribuinte implícito para a coagulopatia associada a COVID-19, visto que, essa vitamina pode desempenhar um papel anticoagulante por meio da melhora do nível de fibrinogênio sérico e do

tempo de tromboplastina parcial ativada, podendo ser utilizada no tratamento desses pacientes para prevenir que casos leves se tornem graves.

O vírus SARS-CoV-2 adentra ao epitélio respiratório por meio de receptores de entrada específicos, onde causam danos celulares e teciduais e disparam respostas imunes inatas e adaptativas, que resultam em inflamação das vias aéreas e sistêmicas e, em casos graves, sepse com risco de vida ou síndrome do desconforto respiratório agudo. A 1,25 (OH)<sub>2</sub> D exerce atividades antivirais e modula a resposta inflamatória à infecção viral, estimulando a liberação de catelicidina, modulação da expressão do receptor toll-like e função das células NK, suprimindo a superexpressão de citocinas pró-inflamatórias, portanto, a suplementação de VD2 ou D3 pode proteger contra o desenvolvimento e gravidade da infecção por COVID-19 (Charoenngam & Holick, 2020).

Ilie, Stefanescu e Smith (2020), enfatizam que, já foi demonstrado que a VD protege contra infecções respiratórias agudas e seu uso é considerado seguro, no entanto, é aconselhável realizar estudos sobre os níveis de VD em pacientes com COVID-19 com diferentes graus de gravidade da doença.

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

A reposição de VD melhora a imunidade inata (a resposta imediata dos macrófagos aos vírus e bactérias invasores nas membranas mucosas), reduzindo a incidência e a gravidade das infecções respiratórias agudas. Este efeito requer um nível sérico suficiente de 25 (OH) D<sub>3</sub> sendo crucial para os macrófagos ativá-lo no hormônio D (calcitriol), que ativa genes para a síntese de fatores antimicrobianos destruidores de vírus (como SARS-CoV-2), fungos e bactérias, modulando a resposta imune celular e atenuando a tempestade de citocinas (Siuka, Pfeifer, Pinter & 2020).

A deficiência de VD aumenta a probabilidade de resposta imunológica enfraquecida, doenças infecciosas no trato respiratório superior, aumento da gravidade e mortalidade em pacientes enfermos. A VD, por meio de sua forma ativa, 1,25-dihidroxitamina D [1,25 (OH)<sub>2</sub> D], aumenta a imunidade inata pelo estímulo de peptídeos antimicrobianos, como defensinas e catelicidina humana, com efeitos antivirais, capaz de interromper os envelopes virais, modula a resposta inflamatória suprimindo a expressão excessiva de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo assim o risco de tempestade de citocinas, desempenhando um papel essencial na imunomodulação de ambos os sistemas imunes inato e adaptativo, podendo reduzir biologicamente o risco de casos graves e mortes por COVID-19 (Moozhipurath et al., 2020).

Grant et al.(2020), destacam que a VD também aumenta a imunidade celular, em parte reduzindo a tempestade de citocinas induzida pelo sistema imunológico inato, responsável por gerar citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em resposta a infecções virais e bacterianas, conforme observado em pacientes com COVID-19. A VD pode reduzir a produção de citocinas Th1 pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e o interferon  $\gamma$ . A administração de VD reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a expressão de citocinas antiinflamatórias por macrófagos.

Bouillon et al. (2019), ressaltam que os efeitos esqueléticos da deficiência moderada de VD em adultos ou idosos são causados principalmente por um aumento da concentração sérica de paratormônio, levando a uma alta reabsorção óssea e à perda óssea cortical associada. Em se tratando de efeitos extra-esqueléticos, um baixo nível de VD está relacionado à obesidade e ao diabetes tipo 2 em humanos, fatores de risco para a COVID-19.

Quanto aos níveis de 25 (OH) D, estes são tipicamente mais baixos em indivíduos obesos que têm maior probabilidade de desenvolver diabetes mellitus e síndrome metabólica. Os adipócitos expressam o VDR, e 1,25 (OH)<sub>2</sub> D promove aumento da lipogênese e diminuição da lipólise (Bikle, 2014).

Segundo Gallagher (2013), o envelhecimento reduz a produção de VD na pele, pois há uma diminuição da concentração de 7-desidrocolesterol na epiderme em idosos em comparação com os jovens e uma resposta reduzida à luz ultravioleta, resultando em uma diminuição de 50% na formação da pré-vitamina D3. Todas as mudanças relacionadas à idade no metabolismo da VD são ampliadas quando há deficiência de VD simultaneamente, porque ela limita o suprimento de substrato para 25OHD e, finalmente, 1,25 (OH) 2 D. Dessa forma ocorre diminuição da absorção de cálcio, resistência intestinal à absorção para 1,25(OH)2 D, Circulante, VDR diminuído, diminuição da produção de 1,25(OH)2 D pelo envelhecimento do rim, diminuição da produção de VD na pele, deficiência de substrato de VD. A deficiência de substrato é um problema comum em idosos e mulheres gestantes, por isso é importante reconhecer porque pode ser evitada e tratada (Dutra et al, 2020)

Uma fonte importante a ser citada é a radiação UVB, que está diretamente relacionada a intensidade da luz solar, variações sazonais e latitude, ou seja, quanto mais longe da linha do equador, menos época solar se tem, logo, as concentrações de VD são diretamente dependentes da dose de radiação UVB ultravioleta, portanto, as concentrações de VD tendem a ser mais baixas durante a temporada de inverno e para graus mais elevados de latitude. Outros fatores que influenciam os níveis de absorção de VD são: o índice de massa corporal (IMC), fatores genéticos, dieta e etnia, pois a melanina reduz a absorção, todavia, não a bloqueia, por isso, pessoas de tons de pele mais claras necessitam de doses mais baixas de radiação enquanto que pessoas de tons mais escuros necessitam de doses mais altas de radiação para produzir o hormônio D (Ferrari, Lombardi, & Banfi, 2017).

De acordo com Christakos et al., (2015), a deficiência grave de VD em crianças, deve-se à falta de exposição à luz solar e à baixa ingestão de VD, sendo endêmica em várias áreas do mundo. Já no envelhecimento, conforme indicado em estudos em animais e humanos, há um declínio na capacidade do rim de sintetizar 1,25 (OH)2 D3.

Para Biondi et al., (2017), a deficiência de VD é uma condição muito comum em idosos e adultos jovens, com muitas consequências clínicas, principalmente em relação ao papel do hormônio na regulação do metabolismo esquelético e do cálcio e em muitos outros sistemas. As evidências disponíveis indicam que os níveis séricos de 25 (OH) D > 30 ng/mL (75 nmol/L) são desejáveis para a manutenção da saúde dos indivíduos. Sua deficiência está associada ao aumento do risco de muitas condições crônicas.

Charoenngam e Holick (2020), destacam que o aumento da pandemia de COVID-19, a taxa desproporcional de infecção sintomática, morbidade e mortalidade observada são maiores em pessoas negras e obesas, isso sugere o possível impacto da VD na resposta do hospedeiro e suscetibilidade à infecção nestes indivíduos por apresentarem um risco elevado de deficiência de VD. Além dos efeitos imunomoduladores e antivirais, a 1,25 (OH) 2 D atua especificamente como um modulador da via renina-angiotensina e regula negativamente a expressão da enzima conversora de angiotensina-2, que serve como o receptor da célula hospedeira que medeia a infecção por SARS-CoV-2. Isso denota que a suplementação de VD pode reduzir o risco e a gravidade da infecção por COVID-19.

Sobre a toxicidade da VD, ainda não bem definida na literatura, vários laboratórios comerciais de referência têm valores de corte variáveis para o limite superior do normal para os níveis de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D]. Diversas literaturas definem que a toxicidade ocorre a partir de níveis superiores a 80 ng/mL, outras sugerem que ela acontece com níveis que excedam 120 ng/mL. Pacientes que tomam altas concentrações de doses e suplementação líquida apresentam risco aumentado de níveis mais elevados de 25 (OH) D, isso denota que o risco de alguém ter uma overdose ou tomar a quantidade incorreta com tais doses concentradas é insólito (Lee et al., 2018).

A exposição ao sol desprotegida é a principal fonte de VD e na sua ausência, é difícil obter a quantidade adequada a partir de fontes dietéticas sem suplementação para satisfazer as necessidades do corpo. Concernente à prática clínica de suplementação da VD, as organizações e autoridades de saúde recomendam diferentes RDAs (*Recommended Dietary*

*Allowances*) em sua diretriz de prática clínica sobre avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de VD, a *Endocrine Society* sugere diferentes níveis séricos de 25(OH)D (Holick, Binkley & Bischoff-Ferrari, 2011). No Quadro 3 são demonstrados os níveis séricos da VD e faixa etária.

**Quadro 3:** Níveis séricos da VD.

Faixa etária	Nível sérico 25(OH)D de 30 ng/ml para manutenção da Função óssea e muscular (dose diária)
Crianças 0-1 ano	400-UI (25ng/ml)
Crianças mais velhas	600-UI
Adultos 19-50 anos	600-UI
Adultos >50 anos	600-UI
Adultos >70 anos	800-1000-UI
Obs.: Mulheres grávidas ou amamentando.	600-UI

Fonte: Endocrine Society, (2011).

Ainda de acordo com Holick, Binkley e Bischoff-Ferrari (2011), o Subcomitê de Diretrizes Clínicas da Endocrine Society considera a deficiência de VD uma área prioritária que necessita de diretrizes práticas com formulações e recomendações baseadas em evidências que podem facilitar a prática clínica e tornar acessível muitos dos benefícios pleiotrópicos à saúde relacionados à VD.

Embora a terapia com VD seja considerada segura, com estudos revelando que doses de longo prazo de até 10.000 UI diárias não estão associadas à toxicidade, o uso de preparações de VD fabricadas erroneamente e rotuladas de forma incorreta expõe os pacientes ao risco de toxicidade, da mesma forma, o uso de uma dose menor do que a indicada, não valorizada, pode resultar em tratamento ineficaz, colocando o paciente em risco de sintomas persistentes ou mesmo submetendo-o a investigação desnecessária por suspeita de má absorção (Davies, Poole & Feldschreiber, 2014).

Portanto, mais atenção deve ser dada à deficiência de VD na prática médica e farmacêutica, uma vez que vários estudos confirmam o papel essencial da vitamina do sol em uma variedade de funções fisiológicas e preventivas. Os resultados desses estudos são consistentes com a recomendação de melhorar o estado geral de VD em crianças e adultos por meio de uma abordagem saudável à exposição solar, consumo de alimentos que contenham VD e suplementação com preparações de VD devidamente monitoradas por profissionais de saúde (Gröber, Reichrath & Holick, 2015).

#### 4. Conclusão

Em suma, é vasta a literatura que avalia a relação da adequação da VD com as doenças humanas, inclusive com a infecção por coronavírus. Essa vitamina desempenha várias funções no organismo, possivelmente por causa da presença do VDR na maioria das células humanas não esqueléticas, por meio de vários processos biológicos regula as respostas imunológicas, acentua a imunidade celular, em parte reduzindo a tempestade de citocinas induzida pelo sistema imunológico inato, reduz citocinas pró-inflamatórias e aumenta a resposta anti-inflamatória em infecções virais e bacterianas.

As células do sistema imunológico são capazes de sintetizar e responder à VD, podendo ser útil no tratamento preventivo e adjuvante do COVID-19. No entanto, diversos fatores influenciam os níveis séricos dessa vitamina no organismo, tais como: variações sazonais, latitude, índice de massa corporal (IMC), fatores genéticos, idade, dieta e etnia.

Desse modo, a suplementação seria a ferramenta terapêutica efetiva para contrapor a deficiência de VD, para isso, estratégias de assistência e atenção farmacêutica são necessárias para monitorar seu uso. Portanto, são necessários estudos mais

aprofundados sobre o coronavírus e a suplementação de VD, bem como a atuação dessa vitamina frente às novas cepas do COVID-19.

## Referências

- Ali, N. (2020) Papel da vitamina D na prevenção da infecção, progressão e gravidade da covid-19. *J Infect Public Health*. 13 (10): 1373-1380.
- Aranow, C. (2011) Vitamina D e o sistema imunológico. *J Investig Me*. 59:881-886
- Bardin, L. (2011). Análise de conteúdo. Edições 70. 820 p.
- Bikle, D. D. (2014) Metabolismo da vitamina D, mecanismo de ação e aplicações clínicas. *Chem Biol*. 21 (3): 319-329.
- Biondi P., Pepe J., Biamonte F., Occhiuto M., Parisi M., Demofonti C., Baffa V., Minisola S., & Cipriani C. (2017) O calcidiol oral é uma boa forma de suplementação de Vitamina D. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 14 (2): 207-208.
- Bouillon, R., et al (2019) Skeletal and extraskelletal. Ações esqueléticas e extra-esqueléticas da vitamina D: evidências atuais e questões pendentes. *Endocr. Rev*. 2019; 40: 1109-1151
- Chan, J. F., et al (2020). Caracterização genômica do novo coronavírus patogênico humano de 2019 isolado de um paciente com pneumonia atípica após visitar Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9 : 221-236.
- Charoenngam, N., & Holick M. F. (2020) Efeitos imunológicos da vitamina D na saúde e nas doenças humanas. *Nutrientes*. 12 (7): 2097.
- Childs, E. C., Calder, C. P. & Miles, A. E. (2019) Dieta e função imunológica. *Nutrientes*. 11 (8): 1933
- Christakos, S., et al. (2016) Vitamina D: Metabolismo, mecanismo molecular de ação e efeitos pleiotrópicos. *Physiol Rev*. 96 (1): 365-408
- Coronavírus covid-19. (2020) *Formas de Transmissão*. <https://coronavirus.es.gov.br/>.
- Davies, J. S., Poole, C. D. & Feldschreiber, P (2014). *Os aspectos médico-legais da prescrição de vitamina D*. *Br J Clin Pharmacol*. 78 (6): 1257-63
- Dutra, J. M., Brito, I. G., Maia, G. P. A. G., Faria, A. B., Chagas, P. P. & Plácido, G. R. (2020). Deficiência e biodisponibilidade da vitamina D: Uma revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, 9(7), e23973555
- Ferrari, D., Lombardi, G. & Banfi, G. (2017) Em relação ao intervalo de referência da vitamina D: variabilidade pré-analítica e analítica da medição da vitamina D. *Med (Zagreb)* 27 (3): 030501
- Folha Informativa COVID-19-Escritório da OPAS e da OMS no Brasil (2011) <https://www.paho.org/pt/covid19>
- Gallagher, J. C. (2013) Vitamina D e envelhecimento. *Endocrinol Metab Clin North*. 42 (2): 319-32.
- Gois, P. H. F., Ferreira D., Olenski S. B & Seguro, A. C. (2017) Vitamina D e doenças infecciosas: Simples observador ou fator contribuinte? *Nutrientes*. 9 (7): 651
- Grant, W. B., et al (2020) Evidência de que a suplementação com vitamina D pode reduzir o risco de infecções e mortes por influenza e COVID-19. *Nutrientes*. 2020; 12: 988
- Gröber U., Reichrath J. & Holick M. F. (2015) Viva mais tempo com vitamina D? *Nutrientes*. 7 (3): 1871-80.
- Gruber-Bzura, B. M. (2018) Vitamina D e Prevenção ou Terapia da Gripe? *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19: 2419
- Holick M. F., Binkley N. C. & Bischoff-Ferrari, H. A. (2011) Avaliação da Endocrine Society, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (7): 1911-1930
- Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith L. (2020). O papel da vitamina D na prevenção da doença coronavírus 2019, Infecção e Mortalidade. *Aging Clin Exp Res*. 32 (7): 1195-1198
- Lee J.P., Tansey M., Jetton, J. G. & Krasowski, M. D. (2018). Toxicidade da Vitamina D: um estudo retrospectivo de 16 anos em um Centro Médico Acadêmico. *Lab. Med*. 2018; 49: 123-129
- Liu, G., Hong T. & Yang, J. (2020) Uma única dose grande de vitamina D poderia ser usada como um meio de prevenção e tratamento da doença coronavírus 2019. *Droga Des Devel Ther*. 14: 3429-3434.
- Maestro M. A., Molnár F. & Carlberg C. (2019) Vitamina D e seus análogos sintéticos. *J Med Chem*. 62 (15): 6854-6875
- Malaguarnera, L. (2020). Vitamina D3 como adjuvantes potenciais de tratamento para COVID-19. *Nutrientes*. 12 (11): 3512.
- Moozhipurath R. K., Kraft L., & Skiera B. (2020). Evidência do papel protetor da radiação ultravioleta B (UVB) na redução de mortes por covid-19. *Sci Rep*. 10 (1): 17705
- Nair P., Venkatesh, B. & Center, J. R. (2018). Deficiência de vitamina D e suplementação em doenças críticas - os conhecidos e desconhecidos conhecidos. *Crit Care*. 22(1): 276.

Prieti, B., Treiber, G., Pieber, T. R. & Amrein, K. (2013). Vitamina D e função imunológica. *Nutrientes*. 2013; 5: 2502–2521.

Rawat, K., Kumari, P & Saha, L. (2021) . Covid-19 vacina: uma atualização recente no gasoduto vacinas, suas estratégias de design e desenvolvimento. *Eur J Pharmacol*. 5 892: 173751

Rondanelli M., Miccono A., Lamburghini S., Avanzato I., Riva A., Allegrini P (2018). Autocuidado para resfriados comuns: o papel central da vitamina D, vitamina C, zinco e equinácea em três sistemas imunológicos principais grupos interativos (barreiras físicas, imunidade inata e adaptativa) envolvidos durante um episódio de resfriados comuns - conselhos práticos sobre dosagens e na hora de tomar esses nutrientes / botânicos para prevenir ou tratar resfriados comuns. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018: 5813095

Rosen C. J., Adams J. S., Bikle D. D., Black D. M., Demay M. B., Manson J. E., Murad M. H., & Kovacs C. S. (2012) Os efeitos não-esqueléticos da vitamina D: Uma declaração científica da sociedade endócrina. *Endocr. Ver*. 33 : 456–492

Sassi F, Tamone C., & D'Amelio P. (2018). Vitamina D: nutriente, hormônio e imunomodulador. *Nutrientes*. 10 (11): 1656.

Sidiropoulou, P, et al. (2021). Desvendando os papéis do status da vitamina D e da melanina durante covid-19 (revisão). *Int J Mol Med*. 47 (1): 92-100

Siuka D., Pfeifer M., & Pinter B. (2020). Suplementação com vitamina D durante a pandemia de COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 95 (8): 1804-1805

Souza M. T. De, Silva M. D. Da & Carvalho R. (2010) Revisão Integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)* 8(1).

Yang C. Y., Leung P. S., Adamopoulos I. E. & Gershwin M.E . (2013) A implicação da vitamina D e autoimunidade: uma revisão abrangente. *Clin Rev Allergy Immunol*. 45 (2): 217-26.