

## **TÍTULO: Vitamina D: Modulação da Resposta Inflamatória da COVID-19**

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; Sars-CoV-2; Vitamina D; Resposta imunológica;

### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até o dia 28 de agosto de 2021, mais de 210 milhões de pessoas foram contaminadas pelo Sars-CoV-2, causador da COVID-19. Em decorrência da rápida disseminação pelo mundo, no início de 2020, foi anunciado estado de pandemia pelo novo coronavírus e, desde então, incessantes pesquisas foram realizadas a fim de se compreender a fisiopatologia da doença e identificar possíveis elementos que a pré-dispõem. A queda da imunidade, provocada pela deficiência de vitamina D e por doenças prévias, por exemplo, parecem facilitar a contaminação e a progressão da COVID-19.

**OBJETIVO:** Avaliar a relação da vitamina D com o mecanismo de infecção e disseminação do Sars-CoV-2.

**MATERIAL E MÉTODO:** Realizou-se um levantamento bibliográfico na base de dados "PubMed" com as palavras-chave "(COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND VITAMIN D", com o filtro "full text", que resultou em 344 artigos. Posteriormente, adicionadas as palavras " AND PREVENTION & CONTROL OR THERAPEUTIC USE", 146 artigos foram levantados para a atual publicação. Após a exclusão de 81 revisões bibliográficas, cartas, editoriais e ensaios, e de outros 57 que não atendiam aos objetivos da pesquisa por não apresentarem a concentração plasmática de vitamina D, apenas oito artigos foram utilizados para a elaboração do presente trabalho.

**RESULTADOS:** Os oito artigos selecionados apresentaram os níveis plasmáticos de vitamina D em, no total, 1485 pacientes com COVID-19, na faixa etária de 66 anos ( $\pm 9,8$ ) e índice de massa corporal médio de 27,8 Kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 2,4$ ), sendo a maioria do sexo masculino. O valor médio plasmático de vitamina D nesses indivíduos foi de 13,7 ng/mL ( $\pm 6,1$ ) e 82% apresentaram valores de Vitamina D abaixo da referência padrão considerada ideal pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, definida como 20 ng/mL, com a maior parcela de indivíduos (45,9%) possuindo valores entre 10,1 a 15,0 mg/mL. Assim, inferiu-se que esse grupo de pacientes com COVID-19 e baixos níveis plasmáticos de vitamina D poderia

apresentar comprometimento imunológico em decorrência da concentração inadequada dessa vitamina.

**CONCLUSÃO:** Através da revisão bibliográfica descritiva, concluiu-se que o baixo nível plasmático de vitamina D é um possível fator de risco para infecções pelo Sars-CoV-2 e pode apresentar relação direta com a gravidade das infecções respiratórias virais.

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até o dia 28 de agosto de 2021, a COVID-19 atingiu mais de 210 milhões de pessoas e provocou a morte de quase quatro milhões e meio de indivíduos (WHO, 2021). Da família *Coronaviridae*, vírus envelopado e com uma única fita de RNA, encontrado em humanos e em outros mamíferos (WIERSINGA *et al*, 2020), o Sars-CoV-2, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (KARA *et al*, 2020) foi primeiro identificado na cidade de Wuhan, na China, no final de 2019, provocando a doença denominada COVID-19 (FAGIONATO *et al*, 2021). Em decorrência da rápida disseminação pelo mundo, no início de 2020, a OMS anunciou estado de pandemia pelo novo coronavírus (FAGIONATO *et al*, 2021).

Nas duas últimas décadas, o Sars-CoV-2 é o terceiro vírus dessa família capaz de atingir seres humanos. Em 2002, o Sars-CoV-1 foi o responsável pela pandemia da Síndrome Aguda Respiratória Severa (SARS) e, em 2012, outro agente desse grupo provocou a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS - *Middle East Respiratory Syndrome*), doenças que atingiram proporções bem menores que a atual (WIERSINGA *et al*, 2020).

Acredita-se que o vírus da COVID-19 possui os morcegos como reservatório natural (WIERSINGA *et al*, 2020). Com elevada transmissibilidade, a contaminação pode ocorrer por meio de gotículas de saliva e aerossóis contendo o vírus, podendo ser mais facilmente disseminado em ambientes fechados e estabelecimentos de saúde (JAYAWEERA *et al*, 2020).

Embora todos os indivíduos estejam sujeitos à infecção, idosos com mais de 60 anos, obesos, hipertensos, sedentários e diabéticos parecem ser mais suscetíveis ao vírus. Além disso, fatores que levem à queda da imunidade, como deficiência de vitamina D e doenças prévias, também parecem facilitar a contaminação e a progressão da COVID-19 (CARTER *et al*, 2020; KARA *et al*, 2020). Como sintomas mais comuns, podem-se destacar a febre, tosse seca, fadiga e cefaleia (TALEGHANI; TAGHIPOUR, 2021). Na população pediátrica, é elevada a prevalência da forma assintomática da doença e, sintomas neurológicos como anosmia e

ageusia foram evidenciados em aproximadamente 2% dos casos. A identificação da COVID-19 nesse grupo é de extrema importância para que a transmissão seja evitada (FAGIONATO *et al*, 2021).

Embora tenham sido realizadas incansáveis pesquisas há praticamente um ano e meio desde o início da pandemia do novo coronavírus, ainda não foi descoberto um medicamento efetivo contra a doença. Diante desse cenário, estudos sugerem que a vitamina D poderia ser uma forma de prevenção e tratamento da COVID-19.

### **1.1 Fisiopatologia do Sars-CoV-2**

O Sars-CoV-2 apresenta um envelope fosfolipídico viral com proteínas em formato de luva denominadas proteínas-S (*spike*). As proteínas-S possuem duas subunidades: a subunidade S1, parte da proteína projetada para fora do envelope, e a subunidade S2, filamento proteico localizada no envelope e que projeta S1 para o meio externo (MISHRA; TRIPATHI, 2020). O receptor da proteína-S no organismo humano é a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), com a qual pode se ligar por meio do domínio do receptor de ligação (*receptor-binding domain* – *RBD*), para permitir a fusão do envelope viral com a célula hospedeira (MISHRA; TRIPATHI, 2020).

A ECA2 participa do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e seu RNA mensageiro possui elevada expressão nos intestinos, rins, coração e no tecido adiposo, embora também ocorra a codificação da enzima nos pulmões e nos vasos sanguíneos. A localização da ECA2 é de extrema relevância para a identificação dos tecidos-alvo do Sars-CoV-2, os quais poderão sofrer danos diretos pela infecção (COOPER *et al*, 2021).

Inicialmente, a infecção pelo Sars-CoV-2 inicia-se nos receptores de ECA2 nos pulmões, induzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células epiteliais dos alvéolos. Essas citocinas promovem o recrutamento dos fagócitos da imunidade inata para combater o vírus, como macrófagos e granulócitos. Células dendríticas, essenciais na apresentação dos antígenos virais e consequente recrutamento das células da imunidade adaptativa, responsável por gerar uma resposta específica contra o microrganismo, também liberam citocinas e quimionas que alimentam a reação inflamatória (CRUVINEL *et al* 2010; KLOC *et al*, 2020).

Caso o vírus não consiga ser eliminado pela resposta imunológica controlada do organismo, a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) pode se instalar nos pulmões em decorrência da perpetuação e agravamento da inflamação. Por conseguinte, para impedir a disseminação dessa resposta a outros órgãos, com possíveis efeitos no sistema urinário,

cardiovascular, reprodutor e até nervoso (DESHMUKH *et al*, 2020), alguns estudos propõem o uso de anti-inflamatórios a fim de evitar a produção de citocinas e o recrutamento de macrófagos (KLOC *et al* 2010).

### **1.1.2 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona**

O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) compreende uma cascata reacional de peptídeos que garantem a homeostase corpórea ao regular a pressão arterial e balanço hidroeletrólítico (COOPER *et al*, 2021). Inicialmente, a enzima renina é secretada pelas células justaglomerulares renais em decorrência de um estímulo do sistema nervoso autônomo simpático, da queda da perfusão renal ou pela diminuição dos níveis iônicos de sódio/cloreto. A renina passa para a circulação sanguínea e pode atingir diversos tecidos, inclusive o fígado, responsável pela síntese de angiotensinogênio. Esse substrato proteico sofre a ação da renina e é convertido em angiotensina I, que, sob a ação da enzima conversora de angiotensina I (ECA1), origina a angiotensina II (COOPER *et al*, 2021).

A angiotensina II pode se ligar a dois receptores de membrana: o AT1R e o AT2R. Pela ligação com o AT1R, a angiotensina II promove a vasoconstrição, a elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, aumento do estresse oxidativo e ação pró-inflamatória. Ademais, esta interação também está envolvida com o estímulo da síntese do mineralocorticoide aldosterona pela zona glomerulosa dos rins. A aldosterona é capaz de aumentar a retenção de sódio pelos néfrons e, conseqüentemente, o volume intravascular. Dessa forma, desequilíbrios nesta ligação, como o aumento dos níveis de angiotensina II, notada em pacientes graves com COVID-19, e da expressão do receptor de AT1R, identificado em pacientes com alterações cardiovasculares, pode provocar arritmias, remodelamento cardíaco (hipertrofia), disfunção endotelial e inflamação vascular, sendo estas duas últimas alterações mais relacionadas com o estresse oxidativo (COOPER *et al*, 2021).

Por outro lado, a ligação da angiotensina II com o receptor AT2R possui efeitos contrários dos descritos acima. A interação com o AT2R promove vasodilação, diminuição da pressão arterial e do estresse oxidativo e possui papel anti-inflamatório. Por conseguinte, essa ligação adquire um papel cardioprotetor e pode evitar o desenvolvimento de disfunções cardiovasculares (COOPER *et al*, 2021).

Nessa sequência reacional, a ECA2 atua diminuindo a quantidade de angiotensina II, ao converter angiotensina I em angiotensina 1-9 e angiotensina II em angiotensina 1-7. A angiotensina 1-9 liga-se ao receptor AT2R e promove uma resposta anti-inflamatória protetora. Já a angiotensina 1-7 interage com o receptor Mas (MasR) e induz a vasodilatação dependente

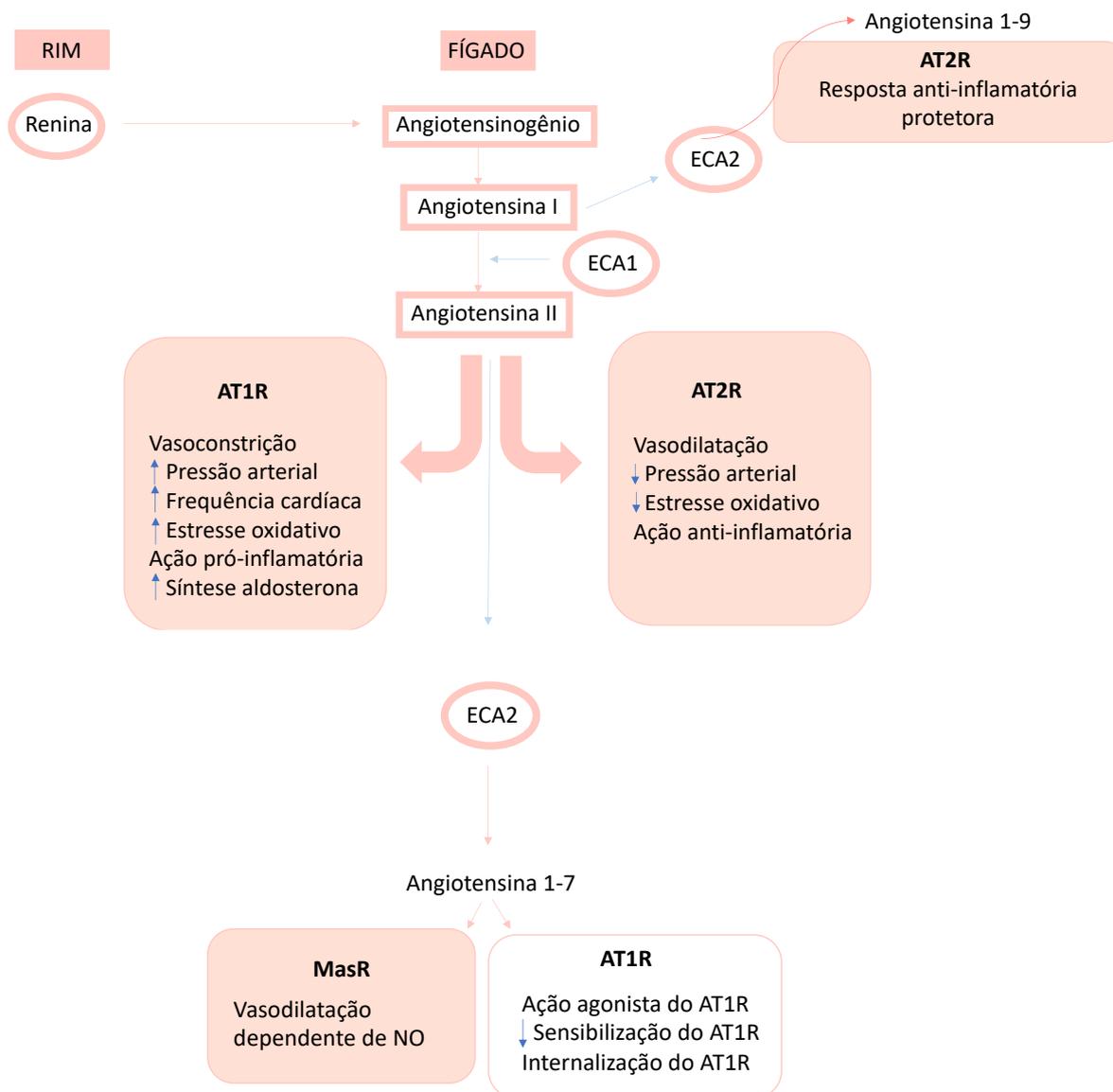
de NO e evita o remodelamento cardíaco, além de atuar como um agonista dos receptores AT1R, gerando a sua dessensibilização e internalizando-o, na tentativa de atenuar alterações cardiovasculares mediadas pela angiotensina II (COOPER *et al*, 2021) (**Figura 1**).

Embora mais estudos sejam necessários para a compreensão do funcionamento da angiotensina 1-7 e dos receptores MasR e AT2R, infere-se que a regulação da cascata reacional do SRAA pode ser essencial na correção de alterações cardiovasculares presentes em pacientes com COVID-19 (COOPER *et al*, 2021).

O Sars-CoV-2 gera a perda de função da ECA2 ao utilizar essa enzima para penetrar nas células hospedeiras. Assim, há o comprometimento da metabolização da angiotensina II em angiotensina 1-7 e na angiotensina 1-9 e inativação dos receptores MarR, além de aumentar a interação com os receptores AT1R. Esse desequilíbrio no SRAA resulta na maior vasoconstrição e efeito pró-inflamatório, facilitando a proliferação do vírus e a resposta fisiopatológica da COVID-19 (COOPER *et al*, 2021). Inclusive, casos mais graves da doença foram identificados em pacientes previamente hipertensos, o que pode estar relacionado com a desregulação do SRAA ocasionada pelo Sars-CoV-2 (KARA *et al*, 2020).

A participação da vitamina D vem sendo amplamente estudada devido à sua capacidade de inibição do SRAA, podendo exercer efeitos terapêuticos contra a COVID-19 por meio da redução das concentrações de citocinas pró-inflamatórias e aumento das anti-inflamatórias (CARVALHO *et al*, 2021). Essa hipótese evitaria a progressão mais severa da doença em pacientes com quadros prévios potencialmente inflamatórios, como obesidade e com comorbidades associadas, como hipertensão e diabetes (CARTER *et al*, 2020).

## SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (SRAA)



**Figura 1:** Mecanismo de ação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (elaboração própria).

### 1.2 Vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteroide encontrado em diferentes formas químicas estruturais, como na forma de ergocalciferol (D2) e colecalciferol (D3), que possuem como diferenças a troca de uma ligação dupla por uma simples no carbono 17 e a presença ou não de um grupo metil na cadeia lateral, respectivamente (CÂMARA *et al*, 2021).

A forma D2 pode ser obtida por uma dieta composta por plantas e fungos, enquanto a D3 possui origem animal e pode ser encontrada em peixes, como no atum e no salmão

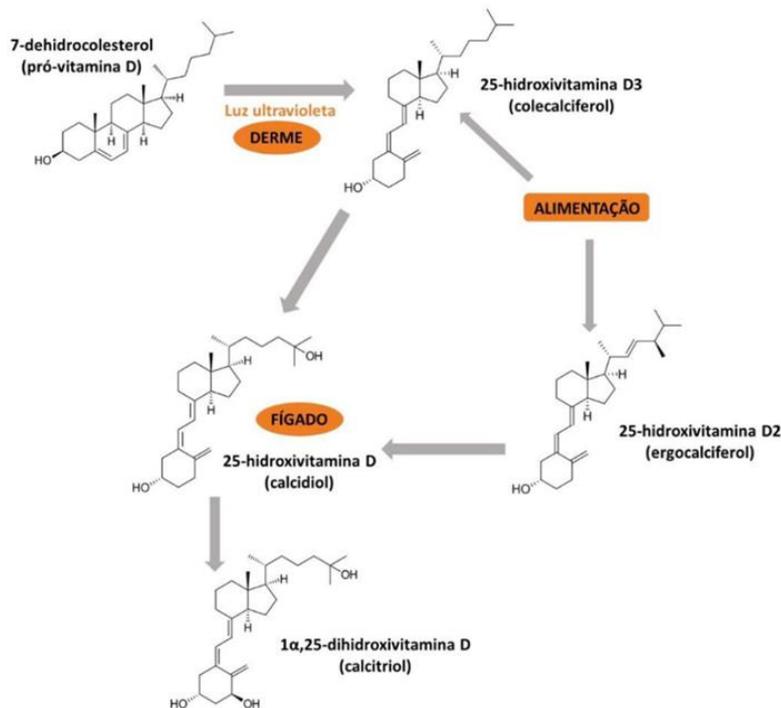
(GONÇALVES *et al*, 2020, CÂMARA *et al*, 2021). Ademais, na derme humana, há a pró-vitamina D 7-deidrocolesterol que sofre uma reação fotolítica não enzimática e é convertida em pré-vitamina D3. Esse composto passa por uma isomerização térmica e origina colecalciferol (GONÇALVES *et al*, 2020, CÂMARA *et al*, 2021).

Assim, a D2 e a D3 são transportadas pela proteína ligadora de vitamina D (DBP) (CÂMARA *et al*, 2021) e sofrem duas reações de hidroxilação. A primeira ocorre no fígado, sob ação de enzimas do citocromo P450, denominadas 25-hidroxilases hepáticas, e origina 25-hidroxivitamina D ou calcidiol, que possui um tempo de meia vida de 21 a 30 dias (**Figura 2**). O calcidiol é a forma que é dosada por meio do exame sanguíneo, por ser a predominante na circulação e por ter um tempo de meia vida considerado alto, além de grande parte ser armazenada no tecido adiposo (CÂMARA *et al*, 2021). Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, valores entre 20 e 100 ng/mL de vitamina D plasmática são ideais para o funcionamento de um organismo saudável sendo que, acima do limite superior, considera-se um risco elevado de hipercalcemia e intoxicação (SBEM, 2021).

A segunda hidroxilação, por ação da enzima da enzima 25(OH)1- $\alpha$ -hidroxilase, resulta na formação de 1 $\alpha$ , 25-di-hidroxivitamina D ou calcitriol, considerada a forma ativa da vitamina D (GONÇALVES *et al*, 2020, CÂMARA *et al*, 2021).

A regulação da vitamina ativa é feita essencialmente pelos níveis de cálcio e fósforo no sangue, em um mecanismo de *feedback* negativo. Quando esses íons se encontram diminuídos, há o estímulo da síntese de calcitriol e do paratormônio (PTH), hormônio produzido pela glândula paratireoide. Dessa maneira, a 1 $\alpha$ , 25-di-hidroxivitamina D e o PTH aumentam a absorção de cálcio e de fósforo no intestino delgado para que os níveis séricos desses íons sejam elevados, havendo assim uma mineralização óssea adequada (CÂMARA *et al*, 2021).

Além de exercer influência sobre os níveis plasmáticos de íons como o cálcio, fósforo e magnésio, esse hormônio esteroide possui outras funções essenciais na manutenção da homeostase corpórea. A vitamina D garante o adequado funcionamento das mitocôndrias, já que os receptores desse hormônio mantêm a integridade da organela, regula a resposta imunológica contra agentes infecciosos e modula reações inflamatórias, que a relaciona diretamente com a base do mecanismo de ação do Sars-CoV-2 (KLOC *et al*, 2020).



**Figura 2:** Principais formas moleculares estruturais da vitamina D (GONÇALVES *et al*, 2020).

### 1.2.1 Vitamina D e Imunologia

A vitamina D, considerada vitamina ou hormônio, apresenta como uma de suas funções a modulação do sistema imunológico inato e adaptativo humano. Na presença de um processo infeccioso, o calcitriol tem a função de estimular a síntese de catelecidina e regular a ativação de células de defesa, como monócitos, macrófagos, células supressoras derivadas de mieloides (*Myeloid-derived suppressor cells* - MDSCs) e células natural killers (NK); aumentar a capacidade de transporte de gás oxigênio pelo sangue (SINGH *et al*, 2020; KLOC *et al*, 2020) e evitar a expressão exacerbada de citocinas inflamatórias (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020).

Em uma resposta do sistema imune, há a liberação de macrófagos e monócitos que estimulam a conversão de calcidiol em calcitriol, responsável por regular a ação linfocitária, a produção de anticorpos e de citocinas (KARA *et al*, 2020). Além disso, a vitamina D ativa gera uma cadeia reacional para a síntese de catelecidina LL-37. Esse peptídeo antimicrobiano é capaz de reduzir a replicação viral, interrompendo de forma direta a progressão e disseminação de infecções respiratórias. Dessa forma, o calcitriol, por meio da catelecidina, poderia ter ação antiviral e conter a progressão da COVID-19 (KLOC *et al*, 2020).

A  $1\alpha, 25$ -di-hidroxitamina D consegue atuar diretamente sobre as células de defesa humana. A presença dos receptores de vitamina D (RVD) em linfócitos T, célula dendríticas e macrófagos permite que muitos genes que regulam a atividade dessas células na defesa imune sejam expressos pela ligação com o calcitriol (KLOC *et al*, 2020). Ademais, os RVD mantêm a integridade das mitocôndrias e evitam a produção de espécies reativas de oxigênio, importantes sinalizadores de macrófagos e de fatores pró-inflamatórios. Assim, a reação contra o agente infeccioso pode ser controlada e suficiente para o combate da invasão (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; KLOC *et al*, 2020).

### **1.3 Vitamina D e COVID-19**

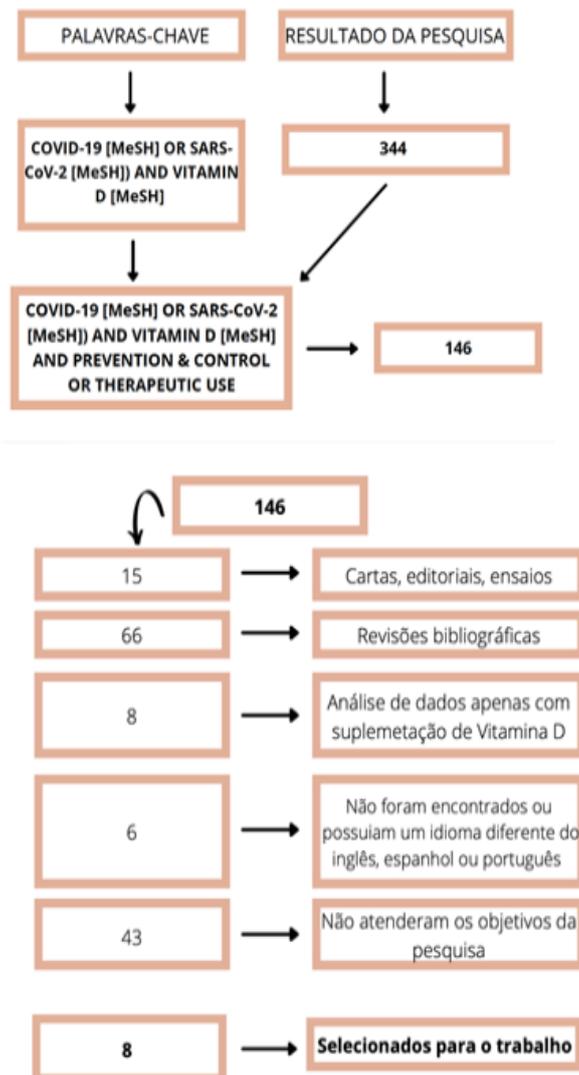
A associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e a gravidade de infecções respiratórias virais vem sendo defendida por vários estudos (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020).

Os agentes infecciosos penetram no epitélio respiratório por meio de receptores específicos e ativam uma resposta imunológica do organismo ao gerarem lesão tecidual. Essa reação consiste em um processo inflamatório das vias aéreas que pode progredir para uma inflamação sistêmica, sendo que o calcitriol exerce importante função imunológica, conforme descrito no item anterior, por estimular a síntese de catelecidina, regular a ativação de células de defesa, aumentar a capacidade de transporte de gás oxigênio pelo sangue (SINGH *et al*, 2020; KLOC *et al*, 2020) e evitar a expressão exacerbada de citocinas inflamatórias (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020). Ademais, acredita-se que a vitamina D também aumente a velocidade de recuperação de lesões pulmonares agudas (SINGH *et al*, 2020).

Especificamente em relação ao Sars-CoV-2, a vitamina D envolve-se em diversas etapas da progressão da doença. O calcitriol atua na inibição do SRAA e na síntese de fatores pro-inflamatórios relacionados (CARVALHO *et al*, 2021), modula a expressão de células de defesa nas quais apresenta receptores, como os macrófagos, principais responsáveis pela resposta inflamatória da COVID-19, e MDSC, sobre as quais consegue inibir a ação em até 70% (KLOC *et al*, 2020). Por conseguinte, a vitamina D evita a disseminação e exacerbção da reação imunológica contra o vírus. Dessa forma, a suplementação dessa vitamina esteroide poderia reduzir as infecções e a progressão da COVID-19 (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; CARTER *et al*, 2020; KLOC *et al*, 2020).

## 2. METODOLOGIA

No dia primeiro de maio de 2021, realizou-se um levantamento bibliográfico na base de dados "PubMed" com as palavras-chave "(COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND VITAMIN D", com o filtro "full text", que resultou em 344 artigos. Posteriormente, adicionadas as palavras "AND PREVENTION & CONTROL OR THERAPEUTIC USE", 146 artigos foram levantados e selecionados para a atual publicação. Após a exclusão de 81 revisões bibliográficas, cartas, editoriais e ensaios, e de outros 57 que não atendiam aos objetivos da pesquisa por não apresentarem a concentração plasmática de vitamina D, apenas oito artigos foram utilizados para a elaboração do presente trabalho. O processo de seleção dos artigos está representado na **Figura 3**.

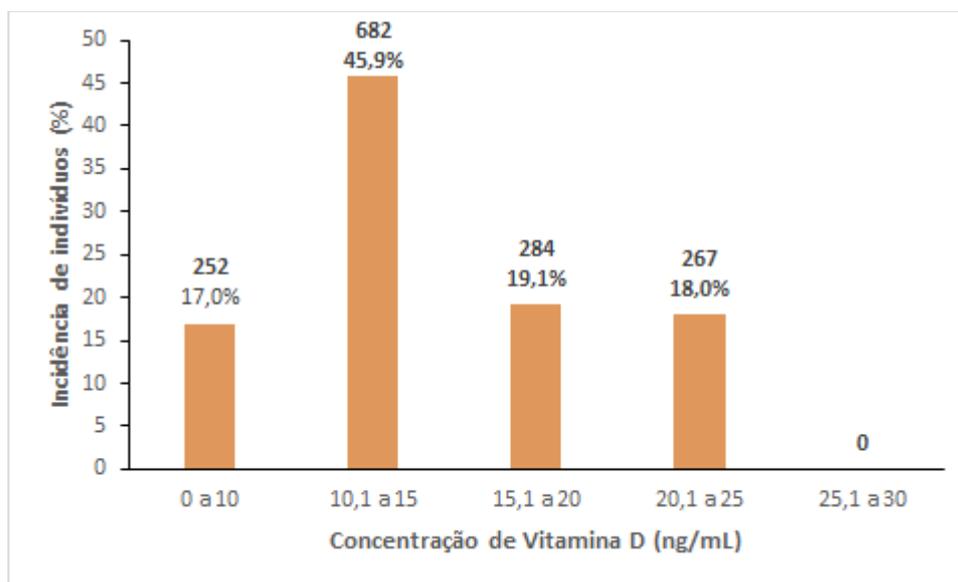


**Figura 3:** Fluxograma do processo seletivo de dados (elaboração própria).

### 3. RESULTADOS

A análise dos oito artigos resultou na identificação de 1485 indivíduos comprovadamente diagnosticados com COVID-19; na faixa etária média de 66 anos ( $\pm 9,8$ ), com índice de massa corporal médio de 27,8 Kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 2,4$ ) e destes, 59% eram do sexo masculino.

A concentração plasmática média de vitamina D, analisada na forma de 25-hidroxi-vitamina D, foi de 13,7 ng/mL ( $\pm 6,1$ ). Apenas 267 indivíduos (18%) apresentaram a concentração de 25-hidroxi-vitamina D acima de 20 ng/mL, considerada a concentração mínima recomendada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2021). A **Figura 4** representa a proporção de indivíduos que apresentam a concentração de vitamina D escalonada considerando os índices como ideal (acima de 20 ng/mL), baixo (entre 10 e 20 ng/mL) e muito baixo (menor que 10 ng/mL).



**Figura 4:** Incidência de indivíduos em relação à concentração de Vitamina D (elaboração própria).

A análise dos resultados indica que a maioria (82,0 %) dos indivíduos com comprovado diagnóstico de COVID-19, apresentaram a concentração de vitamina D abaixo do valor considerado ideal. O maior índice de indivíduos acometidos com COVID-19 apresentou a concentração de vitamina D de 10,1 a 15,0 mg/mL, ou seja, inferior ao recomendado.

#### 4. DISCUSSÃO

Por meio dos dados levantados, conclui-se que a concentração plasmática de vitamina D é um possível fator de risco para infecções pelo Sars-CoV-2 e, como mencionando anteriormente, os baixos níveis plasmáticos de calcitriol podem apresentar relação direta com a gravidade de infecções respiratórias virais (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020).

A vitamina D regula a atuação das células de defesa, podendo inibir a expressão de receptores de monócitos e evitar a participação de células dendríticas e de linfócitos T, a fim de garantir dimensão adequada da defesa contra microrganismos (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; KLOC *et al*, 2020). Ainda, os RVD possuem efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidativos, evitando lesões vasculares e o recrutamento exacerbado de células imunitárias pela diminuição da concentração de citocinas pró-inflamatórias (COOPER *et al*, 2021; CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; KLOC *et al*, 2020; CARVALHO *et al*, 2021).

O calcitriol, ao regular a resposta imunológica inata e adaptativa, pode reduzir as infecções pelo Sars-CoV-2 e a progressão da COVID-19. A 1 $\alpha$ , 25-di-hidroxitamina D estimula a ativação de células da imunidade inata e aumenta o transporte de gás oxigênio pelo sangue, garantindo a melhora da defesa inicial do organismo humano diante de infecções (SINGH *et al*, 2020; KLOC *et al*, 2020; CRUVINEL *et al*, 2010). Seus efeitos inibitórios sobre o SRAA e a produção de fatores pró-inflamatórios podem apresentar função protetora do sistema cardiovascular e manutenção da função respiratória ao evitar a exacerbação da reação inflamatória diante do vírus (CARVALHO *et al*, 2021; KLOC *et al*, 2020; CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; CARTER *et al*, 2020; KLOC *et al*, 2020; SINGH *et al*, 2020).

Conforme demonstrado na revisão, como mais de 80% dos indivíduos analisados com a doença apresentavam níveis séricos de 1 $\alpha$ , 25-di-hidroxitamina D inferiores ao valor mínimo ideal recomendado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, de 20 ng/ml, infere-se que esse grupo poderia apresentar comprometimento imunológico em decorrência da concentração inadequada dessa vitamina.

#### 5. CONCLUSÃO

Diante do levantamento de dados realizado concluiu-se que a concentração plasmática de vitamina D pode ter relação direta com as infecções pelo Sars-CoV-2 e a progressão da COVID-19. Assim, a suplementação dessa vitamina esteroide poderia reduzir as infecções e a progressão da COVID-19.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALGUWAIHES, A.M. *et al.* Severe vitamin D deficiency is not related to SARS-CoV-2 infection but may increase mortality risk in hospitalized adults: a retrospective case-control study in an Arab Gulf country. *Aging Clin Exp Res.* v. 33, n. 5, p. 1415-1422, 2021.
- CÂMARA, J.L. *et al.* Vitamina D: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Health Review.* v. 4, n. 2, p. 5904-5920, 2021.
- CARTER, S.J., BARANAUSKAS, M.N., FLY A.D. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obesity (Silver Spring).* v. 28, n. 7, p. 1176-1177, 2020.
- CARVALHO, J.S. *et al.* Vitamin D and COVID-19: An integrative review. *Research, Society and Development,* v. 10, n. 9, p. e42110918058, 2021.
- CEREDA, E. *et al.* Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition.* v. 82, p. 111055, 2021.
- CHAROENNGAM, N., HOLICK, M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients,* v. 12, n. 7, p. 2097, 2020.
- COOPER, S.L. *et al.* Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int J Mol Sci.* v. 22, n. 15, p. 8255, 2021.
- CRUVINEL, W.M. *et al.* Sistema Imunitário – Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol.* v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010.
- DESHMUKH, V. *et al.* Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol.* v. 74, n. 2, p. 76-83, 2021.
- FAGIONATO, F.W. *et al.* Abrangência de sintomas neurológicos da COVID-19 em crianças e neonatos. Capítulo 23. In: FREITAS, G. B. L. *O vírus que movimentou a ciência.* 1 ed. Irati: Pasteur, 2021. p. 480.
- GABRIELA, G.S. *et al.* Vitamina D e obesidade infantil. Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais – Volume 1. Capítulo 43. In: FREITAS, G. B. L. *Vitamina D e obesidade infantil.* 1ed. Irati: Pasteur, 2020. p. 481.
- GIANNINI, S. *et al.* Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study. *Nutrients.* v. 13, n. 1, p. 219, 2021.

JAYAWEERA, M. *et al.* Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* v. 188, p. 109819, 2020.

JEVALIKAR, G. *et al.* Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Sci Rep.* v. 11, n. 1, p. 6258, 2021.

KARA, M. *et al.* 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr.* v. 124, n. 7, p. 736-741, 2020.

KLOC, M. *et al.* Effects of vitamin D on macrophages and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) hyperinflammatory response in the lungs of COVID-19 patients. *Cell Immunol.* V. 360, p. 104259, 2021.

MAGHBOOLI, Z. *et al.* Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* V. 15, n. 9, p. e0239799, 2020.

MISHRA, S.K., TRIPATHI, T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* v. 214, p. 105778, 2021.

MURAI, I.H. *et al.* Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* v. 325, n. 11, p. 1053-1060, 2021.

SINGH, S. *et al.* Revisiting the role of vitamin D levels in the prevention of COVID-19 infection and mortality in European countries post infections peak. *Aging Clin Exp Res.* v. 32, n. 8, p. 1609-1612, 2020.

SBEM, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br>, acesso em julho de 2021.

TALEGHANI N., TAGHIPOUR F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron.* V. 174, p. 112830, 2021.

WIERSINGA, W.J. *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em 28 jul. 2021.