



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA MARQUES SOUSA

**RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E SARS-COV-2: UM MITO  
OU UM FACTO?**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ORIENTADOR: Professor Doutor JOSÉ MIGUEL LOURENÇO AVIZ MIRANDA DE MELO

CO-ORIENTADORA: Dr.<sup>ª</sup> JOANA CARINA DE PINHO MARQUES SARAIVA

Fevereiro 2022

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***Relação Entre Vitamina D e SARS-CoV-2: um Mito ou um Facto?***

*Relationship Between Vitamin D and SARS-CoV-2: a Myth or a Fact?*

Ana Rita Marques Sousa<sup>1,2</sup>

José Miguel Lourenço Aviz Miranda de Melo, MD, PhD<sup>1,3</sup>

Joana Carina de Pinho Marques Saraiva, MD<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> [anaritamsousa98@gmail.com](mailto:anaritamsousa98@gmail.com), Rua de Angola, 3560-206 Sátão

<sup>3</sup> [jmiguelmelo@live.com.pt](mailto:jmiguelmelo@live.com.pt), Praceta Mota Pinto, 3004-361 Coimbra

<sup>4</sup> [joanacpmsaraiva@gmail.com](mailto:joanacpmsaraiva@gmail.com), Praceta Mota Pinto, 3004-361 Coimbra

## Índice

1. Resumo.....	4
2. Abstract.....	5
3. Lista de abreviaturas.....	6
4. Índice de tabelas.....	7
5. Índice de figuras.....	7
6. Introdução.....	8
7. Materiais e Métodos.....	10
8. Discussão	
8.1 COVID-19.....	11
8.2 Fontes e metabolismo da vitamina D.....	13
8.3 Regulação da expressão de 1,25(OH) <sub>2</sub> D.....	15
8.4 Défice de vitamina D.....	16
8.5 Efeitos da vitamina D.....	18
8.5.1 Imunidade inata.....	20
8.5.2 Imunidade adaptativa.....	21
8.5.3 Efeito antioxidante.....	23
8.5.4 Efeito no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	24
8.6 Vitamina D e COVID-19.....	26
8.6.1 Rastreamento e suplementação com vitamina D.....	28
8.6.2 Limitações dos estudos.....	30
8.6.3 Recomendações.....	32
9. Conclusão.....	33
10. Referências Bibliográficas.....	34
11. Anexo I.....	38

## 1. Resumo

A doença severa causada pelo SARS-CoV-2 parece associar-se aos casos em que há uma resposta excessiva do sistema imune do hospedeiro, com libertação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias. Restaurar o equilíbrio imunológico é uma estratégia lógica para combater os fenótipos mais graves desta infeção. O problema das terapias imunomoduladoras reside no facto de poderem suprimir inadvertidamente as respostas imunológicas protetoras.

Neste contexto, a vitamina D desperta a nossa atenção por poder ter um papel duplo: inicialmente, controla a replicação viral ao estimular o sistema imune inato; posteriormente, atenua a hiperinflamação desencadeada pelo sistema imune adaptativo. A vitamina D tem diversas funções no nosso organismo que podem confluir num efeito benéfico no combate contra este vírus. A hipótese colocada, e corroborada por vários estudos, é que otimizar os níveis de vitamina D poderá diminuir a incidência e gravidade desta infeção. Contudo, a heterogeneidade de resultados continua a predominar nesta temática, o que nos impossibilita de chegar a uma conclusão com o grau de certeza de que gostaríamos. Se o défice de vitamina D é a causa ou consequência da evolução da doença e das comorbilidades do doente permanece por esclarecer.

É prematuro recomendar o rastreio da hipovitaminose D em larga escala e não existe evidência suficiente para recomendar a suplementação com vitamina D por rotina, na prevenção ou como adjuvante ao tratamento da COVID-19. Contudo, é consensual que otimizar os níveis desta hormona é desejável na população em geral, razão pela qual devemos incentivar os nossos doentes a adotar medidas não farmacológicas simples como a exposição solar diária e a ingestão de alimentos ricos em vitamina D.

Mais estudos com protocolos de análise estatística rigorosos, idealmente longitudinais e controlados por placebo, são amplamente justificados para culminar as nossas dúvidas em relação ao benefício desta hormona na atual pandemia.

## Palavras-Chave

SARS-CoV-2; COVID-19; Vitamina D; Calcitriol; Hipovitaminose;

## 2. Abstract

The severe disease caused by SARS-CoV-2 seems to be associated with cases in which there is an excessive response by the host's immune system, with the release of large amounts of pro-inflammatory cytokines. Restoring immune balance is a logical strategy to combat the more serious phenotypes of this infection. The problem with immunomodulatory therapies is that they can inadvertently suppress protective immune responses.

In this context, vitamin D attracts our attention because it can have a dual role: initially, it controls viral replication by stimulating the innate immune system; later, it attenuates hyperinflammation triggered by the adaptive immune system. Vitamin D has several functions in our body that can converge in a beneficial effect in the fight against this virus. The hypothesis put forward, and supported by several studies, is that optimizing vitamin D levels may reduce the incidence and severity of this infection. However, the heterogeneity of results continues to predominate in this theme, which makes it impossible for us to reach a conclusion with the degree of certainty that we would like to. Whether vitamin D deficiency is the cause or consequence of the disease's evolution and the patient's comorbidities remains to be elucidated.

It is premature to recommend large-scale screening for hypovitaminosis D, and there is insufficient evidence to recommend routine vitamin D supplementation, in the prevention or as an adjunct to the treatment of COVID-19. However, there is consensus that optimizing the levels of this hormone is desirable in the general population, which is why we should encourage our patients to adopt simple non-pharmacological measures such as daily sun exposure and the intake of foods rich in vitamin D.

Further studies with rigorous statistical analysis protocols, ideally longitudinal and placebo-controlled, are amply justified to end our doubts regarding the benefit of this hormone in the current pandemic.

## Keywords

SARS-CoV-2; COVID-19; Vitamin D; Calcitriol; Hypovitaminosis;

## 3. Lista de abreviaturas

ACE – Enzima conversora da angiotensina  
AMPs - Peptídeos antimicrobianos  
APC – Célula apresentadora de antígeno  
ATR – Recetor de angiotensina  
DGS – Direção Geral da Saúde  
GSH – Glutathione  
IFN – Interferão  
IL – Interleucina  
MHC – Complexo major de histocompatibilidade  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
PTH – Paratormona  
ROS – Espécies reativas de oxigénio  
RXR – Recetor retinoico X  
SDRA – Síndrome de dificuldade respiratória aguda  
SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona  
TLRs – Toll like receptor  
Th – T helper  
TNF – Fator de necrose tumoral  
UI – Unidades internacionais  
UCI – Unidade de Cuidados Intensivos  
UVB – Ultravioleta B  
VDBP – Vitamin D binding protein  
VDR – Recetor da vitamina D  
VDRE – Elementos responsivos à vitamina D

#### **4. Índice de tabelas**

Tabela 1 – Definição de deficiência e insuficiência de vitamina D, segundo a DGS

Tabela 2 – Causas de deficiência de vitamina D

Tabela 3 – Influência dos níveis de vitamina D e da suplementação na COVID-19

Tabela 4 (em anexo) - Influência dos níveis de vitamina D e da sua suplementação na COVID-19

#### **5. Índice de figuras**

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa

Figura 2 – Fontes e metabolismo da vitamina D

Figura 3 – Modulação da expressão do genoma pela vitamina D

Figura 4 – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e ação do homólogo ACE2

## 6. Introdução

Nos últimos 2 anos, a palavra COVID-19 entrou no nosso dia a dia e condicionou uma reviravolta nos nossos hábitos. COVID-19 é a doença causada pelo novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 – Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2. Originalmente identificado em Wuhan, o vírus foi relatado à Organização Mundial da Saúde (OMS) a 31 de dezembro de 2019, num relatório que descrevia um grupo de casos de “pneumonia viral”(1). Pela sua alta transmissão, rapidamente se espalhou por todos os continentes e, a 11 de março de 2020, a OMS declarou oficialmente a doença coronavírus 2019 uma pandemia(2-4).

Apesar da maioria dos pacientes infetados por SARS-CoV-2 serem assintomáticos ou terem sintomas leves ou moderados, uma percentagem significativa da população desenvolve sintomas e complicações graves(5). A evidência existente sugere que a gravidade da doença depende da resposta imune do indivíduo, sendo que, perante uma resposta imune inata fraca, pode haver um rápido aumento da carga viral de SARS-CoV-2 que, posteriormente, condiciona uma super ativação do sistema imune adaptativo e uma produção massiva de citocinas pró-inflamatórias. Esta maior reatividade do sistema imune acaba por condicionar uma doença COVID-19 mais grave, com maior risco de pneumonia, SDRA (síndrome de dificuldade respiratória aguda), insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos(6).

É consensual que a função da vitamina D na regulação do metabolismo ósseo e na homeostasia do cálcio e fosfato é fulcral, sendo essencial para equilibrar a reabsorção e formação óssea(7). No entanto, a evidência atual sugere que a forma ativa desta hormona tem diversas funções que não se prendem exclusivamente com estas funções “clássicas”(7). Estas novas funções, descritas como “não clássicas”, começaram a ser expostas quando se percebeu que os recetores para a vitamina D (VDR) estavam presentes em vários tipos de células e tecidos, nomeadamente, sistema cardiovascular, pulmonar, endócrino, músculo esquelético, nervoso, em quase todas as células do sistema imunológico, entre outros, não sendo exclusivos dos sistemas associados à regulação da homeostasia fosfocálcica(5,7).

O papel desta hormona começou a ser associado a uma pletera de patologias: desde neoplasias, doenças cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, patologias autoimunes como Esclerose Múltipla, Artrite Reumatoide, Diabetes Mellitus tipo 1, doenças imunomediadas como a doença Inflamatória Intestinal, entre outras.



Sabemos que, ab initio, perante uma infeção por coronavírus existem grupos de doentes que tem uma maior suscetibilidade a desfechos graves, seja pela idade avançada, estado imunocomprometido, presença de comorbilidades ou outros fatores. Da mesma forma, populações com maior risco de insuficiência ou deficiência de vitamina D têm taxas mais altas de infeção, gravidade e mortalidade por COVID-19(5,8).

Durante esta pandemia, alguns estudos começaram a sugerir que havia uma semelhança entre áreas com grande prevalência de infeção por SARS-CoV-2 e áreas de deficiência de vitamina D. Da mesma forma, muitos foram os estudos que mostraram correlação entre as populações com fatores de risco para défice de vitamina D e doença grave por COVID-19(5,8,9). Isto começou a despertar a curiosidade de alguns investigadores e duas dúvidas se impuseram: por um lado, se haverá uma associação entre os baixos níveis de vitamina D e a suscetibilidade e gravidade desta infeção; por outro, se existirá uma forma de prevenir ou reduzir a severidade da doença através da suplementação de vitamina D(10).

Alguns autores sugerem que a vitamina D pode funcionar como um “estímulo sazonal” que explicará a maior taxa de infeções e gravidade das mesmas durante o inverno(6).

É essencial lembrar que o défice de vitamina D tem ligação com a diabetes e hipertensão arterial que, por si só, são fatores de risco para a severidade da doença por COVID-19(10,11). De facto, muitos são os fatores que nos podem confundir e, portanto, é necessária precaução para retirar ilações de todas estas interligações.

A vitamina D tem um papel na regulação da proliferação e diferenciação celular, apoptose e autofagia, bem como um potencial anti oncogénico(8,12). Confere alterações no sistema imune sendo que, de uma forma generalizada, estimula o sistema inato e inibe o adaptativo o que contribui para a redução da tempestade de citocinas. Regula negativamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pró-inflamatório e modula o estado de oxidação redução das células. Tem ainda efeitos protetores sobre a disfunção endotelial, na evicção da trombose e outros potenciais benefícios para combater a infeção por SARS-CoV-2.

Tudo isto, juntamente com a grande prevalência de deficiência de vitamina D a nível mundial, tem aumentado e justifica o interesse em torno desta hormona. Acreditamos que uma melhor compreensão da imunopatologia da COVID-19, bem como dos mecanismos da vitamina D na regulação do sistema imune, serão fulcrais

para colmatar a falta de consenso em relação a esta temática(4,6,13). O que nos propomos a fazer é resumir a informação previamente publicada sobre o papel da vitamina D na infecção por SARS-CoV-2, tentando abrir caminho para o seu uso como adjuvante na profilaxia e tratamento da mesma. É essencial ter em mente que este tema está em rápida evolução e todos os dias há novos estudos a serem publicados.

## 7. Materiais e Métodos

Para a revisão do tema “Relação Entre Vitamina D e SARS-CoV-2: um Mito ou um Facto?” realizou-se a pesquisa de artigos na base de dados eletrónica PubMed, tendo esta sido realizada no dia 29/09/2021. Os termos MeSH usados combinaram, através do operador booleano AND, termos relacionados com a vitamina D (“vitamin D”, “calcitriol”, “calcidiol”, “calcifediol”, “1,25-hydroxyvitamin D”, “25-hydroxyvitamin D”, “cholecalciferol”, “Hypovitaminosis D”) e com a infecção por SARS-CoV-2 (“SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “coronavirus”).

Da pesquisa efetuada resultaram 841 artigos. Como critérios de inclusão foi imposto que os artigos estivessem disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês ou português, ficando 683 artigos. Não foi imposto um limite quanto à data da publicação, pelo facto de ser um tema recente na esfera científica.

Inicialmente realizou-se uma seleção de artigos pelo título e resumo de forma a avaliar se os mesmos abordavam claramente a temática pretendida, sendo que estudos que não referiam diretamente as consequências dos níveis de vitamina D na COVID-19 foram excluídos. Não foram consideradas cartas, editoriais e opiniões de especialistas.

Depois de uma leitura integral da bibliografia restante, foi incluída, nesta revisão, informação de um total de 40 artigos. Especial ênfase foi dada às publicações que abordavam as ações da vitamina D que podem condicionar o curso clínico da doença por coronavírus, que abordavam o seu potencial papel profilático e terapêutico na COVID-19, bem como às publicações em que foi analisado o efeito da suplementação com esta vitamina.

Para a realização desta revisão foram ainda incluídas informações de duas teses realizadas previamente por alunos da Faculdade de Medicina da Universidade de

Coimbra e duas circulares normativas da Direção Geral de Saúde de Portugal (DGS). Foi ainda adicionado, pela sua pertinência, um artigo publicado na PubMed que não fazia parte da pesquisa inicial. Além disso, dados de 2 websites de organizações de referência – OMS e NICE – foram também considerados.

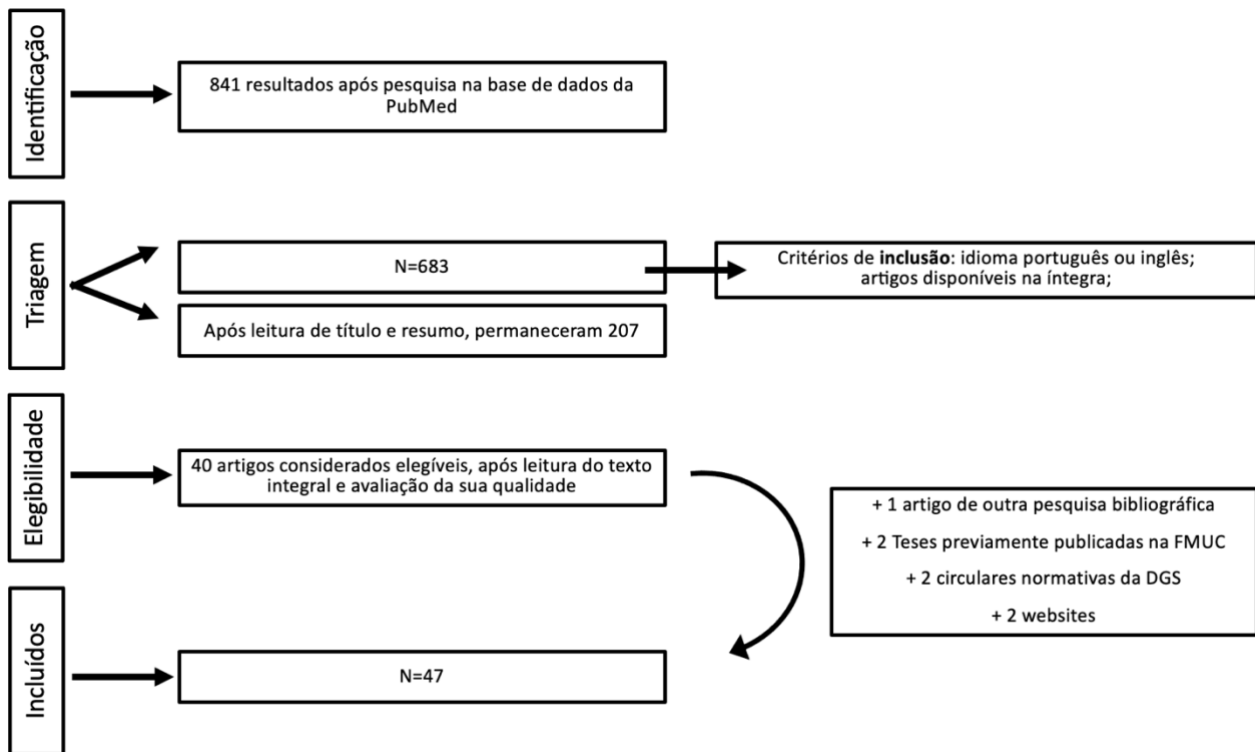


Figura 1- Fluxograma da pesquisa

## 8. Discussão

### 8.1 COVID-19

O SARS-CoV-2 tem como recetor humano a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), na membrana das células hospedeiras, à qual se liga através da sua proteína spike (S) (3,6,8). Para que se possa completar a internalização do vírus, por endocitose, esta proteína S tem de ser ativada através de duas clivagens realizadas por proteases (6,14).

O sistema imunológico pode reconhecer todo o vírus ou parte dos seus epítopos de superfície, por meio de recetores de reconhecimento de microrganismos como os recetores Toll-like (TLRs), que reconhecem padrões moleculares associados a agentes patogénicos(3,15).

O facto de o sistema respiratório ser um local com altas concentrações dos recetores ACE2 no revestimento do epitélio, nomeadamente nos alvéolos, explica o motivo de ser um local primário da infeção por SARS-CoV-2 e os sintomas iniciais desta infeção(6). Contudo, devido à ampla distribuição destes recetores, este vírus também pode causar danos ao nível do sistema gastrointestinal, cardíaco, nervoso, urinário, vascular, entre outros(6,8,9,16).

Estes recetores ACE2 também estão presentes em células do sistema imune, nomeadamente macrófagos, neutrófilos e linfócitos T(10). Nestas células, a interação entre a proteína S e o recetor ACE2 condiciona um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, essenciais para a quimiotaxia de mais células para o local da inflamação, e uma redução das citocinas anti-inflamatórias, culminando na “tempestade de citocinas” tão falada(3,10,17). Por vezes, esta resposta imunológica do hospedeiro é tão excessiva, que condiciona algumas das complicações que explicam a maioria das fatalidades por COVID-19: SDRA, pneumonia grave, sépsis, coagulopatia, falência multiorgânica ou agravamento de doenças preexistentes(1,4,8,18,19).

De acordo com a literatura, geralmente leva entre 5 e 6 dias após a infeção por SARS-CoV-2 para que os pacientes manifestem os primeiros sintomas(1,4,6). Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse seca, astenia, ageusia e anósmia(1). Outras das queixas apresentadas são dores de garganta e musculares, congestão nasal, cefaleias, diarreia e vómito, existindo muitos outros sintomas descritos, bastante mais raros(1).

No grupo dos doentes que desenvolvem sintomas, cerca de 80% tem sintomatologia leve ou moderada, sem necessidade de tratamento hospitalar(1,6). Contudo, cerca de 15% fica gravemente doente com necessidade de oxigenação suplementar e, aproximadamente, 5% com necessidade de cuidados intensivos(1). Estes 20% e, portanto, a doença mais grave, correspondem aos casos em que há respostas imunes excessivamente agressivas por parte do hospedeiro, caracterizadas, por exemplo, por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias(6,8). Uma dessas citocinas é a IL-6 que tem sido alvo da atenção da comunidade científica, por se pensar

que níveis mais altos da mesma podem predizer piores desfechos clínicos em pacientes com SDRA e falência de múltiplos órgãos(7). Os níveis de citocinas são superiores em doentes em UCI versus não UCI(4).

Apesar de qualquer pessoa poder desenvolver sintomas graves e complicações no decurso desta infeção, sabemos que há características de determinados grupos de indivíduos que conferem maior risco para tal: idade avançada, tabagismo, comorbilidades médicas como hipertensão arterial, diabetes, patologias cardiovasculares, doenças pulmonares crónicas, obesidade e neoplasias são algumas delas(1,18).

Segundo as normas da DGS sobre a “Abordagem do Doente com suspeita ou confirmação de COVID-19”, atualizadas a 19/04/2021, o tratamento para doentes internados com COVID-19 inclui: tratamento sintomático, de suporte das doenças crónicas descompensadas; profilaxia de tromboembolias; oxigenoterapia suplementar para saturações de O<sub>2</sub> alvo entre 90% e 96%; em casos selecionados poderá ser necessário suporte ventilatório ou Oxigenação por Membrana Extracorporal. Alguns doentes podem beneficiar de Remdesivir e de um corticosteroide, preferencialmente dexametasona(20).

## **8.2 Fontes e metabolismo da vitamina D**

As duas principais formas de vitamina D são a vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) e D<sub>3</sub> (colecalfiferol) que têm estruturas e origens distintas, mas são metabolicamente idênticas(7,21). A vitamina D<sub>3</sub> pode ser obtida pela produção endógena na pele, por exposição a radiação UVB, a partir de 7-deidrocolesterol, existente em elevadas concentrações nos estratos espinhoso e basal da epiderme(6,7,21). Da dieta podemos obter tanto a forma D<sub>2</sub> como a D<sub>3</sub>, a partir de cogumelos, óleo de bacalhau e peixes gordos, como é o caso do salmão e sardinha, e em menor quantidade no leite, manteiga e ovos(5,9,13,21,22).

A vitamina D obtida tanto pela dieta como pela síntese endógena, é uma pró-hormona biologicamente inativa, necessitando de duas reações de hidroxilação enzimática para se tornar num metabolito ativo(3). Uma hidroxilação adicional por 24-

hidroxilase pode converter 25(OH)D e 1,25(OH)<sub>2</sub>D em metabolitos inertes, que sendo hidrossolúveis são facilmente excretados(3,7).

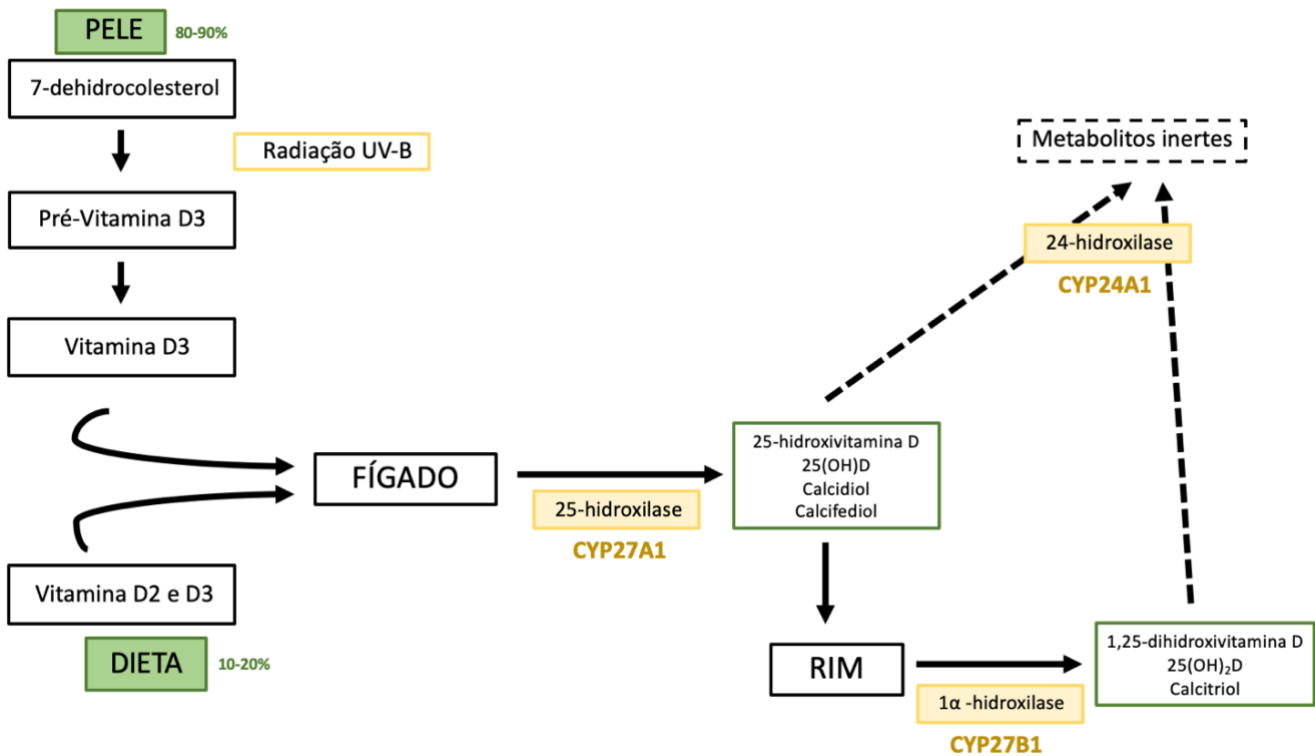


Figura 2 – Fontes e metabolismo da vitamina D (3,4,7,9,13)

A vitamina D é uma hormona lipofílica, absorvida ao nível do íleo com a ajuda dos sais biliares(21). A VDBP (vitamin D binding protein) é a glicoproteína responsável pelo seu transporte na corrente sanguínea e é importante porque variações nos seus níveis podem ter uma eventual correlação com a gravidade da infeção por SARS-CoV-2. Níveis mais baixos de VDBP estão presentes em diabéticos, doentes com doença hepática e renal crónicas, neoplasias, entre outros, que acabam por corresponder aos casos com maiores taxas de morbilidade e mortalidade por COVID-19. As concentrações de VDBP estão aumentadas nas mulheres em geral, revelando um potencial efeito estimulador dos estrogénios na sua síntese; ao mesmo tempo, a morbilidade e mortalidade da COVID-19 parece ser três vezes menor em mulheres do que em homens(6,16,23).

Sabemos que apesar do rim ser a principal fonte de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , esta pode ser sintetizada localmente numa variedade de células, nomeadamente: células epiteliais, algumas células neoplásicas, osso, placenta, próstata, pâncreas, macrófagos, linfócitos T, entre outras(5,7,8). Estas células expressam a maquinaria enzimática necessária, nomeadamente a  $1\alpha$ -hidroxilase CYP27B1, para, na presença de níveis adequados de substrato (calcidiol), produzirem localmente calcitriol. Este posteriormente atuará de forma autócrina e/ou parácrina em várias células, regulando uma variedade de processos como veremos adiante(5,7). Além disso, estas células expressam também a CYP24A1, regulando de uma forma mais fina os níveis de calcitriol localmente. De notar, que esta conversão não contribui significativamente para os níveis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  circulante(5,7).

### 8.3 Regulação da expressão de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

De uma forma geral, a regulação dos níveis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  é controlada principalmente pela expressão de duas enzimas, a CYP27B1 e a CYP24A1, responsáveis pela síntese e degradação da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , respetivamente(3,7).

A nível renal, estes mecanismos de regulação estão intimamente relacionados com os níveis séricos de cálcio e fosfato, que condicionam alterações na ação de três hormonas: a paratormona (PTH), o fator-23 de crescimento dos fibroblastos e o próprio calcitriol(7).

A nível local, os mecanismos que regulam a produção de calcitriol são diferentes dos que se processam a nível renal, sendo específicos de cada célula e/ou tecido. Neste caso, a atividade da CYP27B1 é estimulada pela produção de citocinas como IL-1, IL-4, IL-15, fator de necrose tumoral (TNF), interferão (IFN)- $\gamma$  e também  $25(\text{OH})\text{D}$  circulante, não havendo uma resposta associada aos níveis das três hormonas que referimos para a regulação renal(7,17).

## 8.4 Déficit de vitamina D

Apesar de sabermos que  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  é o metabolito biologicamente ativo da vitamina D, usamos a  $25(\text{OH})\text{D}$ , a principal forma circulante, para dosear os níveis de vitamina D(3,7,23). O calcitriol tem um tempo de semivida muito curto (cerca de 4 horas) e circula em concentrações cerca de 1000 vezes inferiores às do calcidiol. Por outro lado, os seus níveis são estreitamente controlados por mecanismos de feedback, ou seja, um doente com déficit de vitamina D pode ter valores normais ou elevados de calcitriol pelo hiperparatiroidismo secundário que se gera(21). O calcidiol não tem uma regulação homeostática tão apertada e tem uma semivida de cerca de 2-3 semanas(17,21).

Segundo as normas da DGS sobre “Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D”, para um adulto, podemos definir a deficiência de vitamina D como uma concentração plasmática de 25-hidroxivitamina D inferior 20 ng/mL e insuficiência quando temos valores entre 20-30 ng/mL(22).

*Tabela 1 – Definição de deficiência e insuficiência de vitamina D, segundo a DGS*

		DEFICIÊNCIA	INSUFICIÊNCIA
<b>Valores de 25-HIDROXIVITAMINA D</b>	ng/mL	< 20	20 - 30
	nmol/L	< 50	50 - 75

A evidência parece sugerir que valores sérios de  $25(\text{OH})\text{D} > 30$  ng/mL são suficientes para manter a homeostasia do cálcio e óssea adequadas(3,22). No entanto, essa noção não é tão facilmente aceite em relação aos benefícios nos efeitos imunomoduladores da vitamina D, que parecem otimizados perante níveis considerados “supra fisiológicos”(15).

Atualmente, o déficit de vitamina D é um problema de saúde pública, estimando-se que afete cerca de 40% dos adultos da população global(22). Para além de anomalias no sistema esquelético, também doenças cardiovasculares, oncológicas, infecciosas, metabólicas, imunológicas, entre outras, estão associadas aos défices de vitamina D e esta informação tem sido corroborada em múltiplos estudos observacionais(3,22,23). Em última análise, a vitamina D é considerada por alguns autores, como um fator de risco independente para a mortalidade da população(4,8,16).



Na tabela 2 podemos ver algumas das causas de deficiência de vitamina D, sendo a principal a exposição insuficiente à luz solar. É importante ter estes pontos incluídos na análise estatística aquando da investigação sobre vitamina D uma vez que podem enviesar os resultados obtidos.

*Tabela 2 – Causas de deficiência de vitamina D (2,6,10,13,16,18,21,22)*

Causas da deficiência de vitamina D	
Redução da síntese na pele	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Exposição solar insuficiente</li> <li>■ Uso de protetor solar</li> <li>■ Melanina (absorve a radiação UVB)</li> <li>■ Envelhecimento</li> <li>■ Outros: área de pele exposta, intensidade da radiação UVB (latitude, estação do ano, hora do dia, condições meteorológicas, entre outros)</li> </ul>
Obesidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hábitos alimentares inadequados</li> <li>■ Alteração de enzimas responsáveis pela metabolização da vitamina D</li> <li>■ Maior volume de distribuição da vitamina D lipossolúvel</li> <li>■ Retenção em reservatórios de gordura</li> </ul>
Dieta com menor consumo de leite, peixes gordos, carnes vermelhas, etc.	
Doença hepática, insuficiência renal, Síndrome nefrótica	
Fármacos (antiepiléticos, antifúngicos, antineoplásicos, antibióticos, anti-inflamatórios, sequestradores de ácidos biliares, orlistat)	
Síndromes mal absortivos	
Polimorfismos genéticos	

De notar que o bloqueio pandémico que vivemos nos últimos meses e a necessidade do confinamento das populações fez agravar ainda mais estes défices.

Várias são as causas pelas quais os idosos têm suscetibilidade a ter défices de vitamina D: menor capacidade de síntese na pele (por menor concentração de 7-deidrocolesterol), exposição solar limitada, eventual má nutrição, deterioração da função renal, maior prevalência de doenças crónicas e polimedicação(2,16,18,21,24).

Curiosamente, os grupos de risco mencionados para o défice de vitamina D na Tabela 2 são também considerados grupos de risco para a doença grave por COVID-19(18).

## 8.5 Efeitos da vitamina D

Para simplificar, de agora em diante, usaremos o termo “vitamina D” para nos referirmos à forma ativa,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , a menos que mencionada outra forma num contexto específico.

Como já foi dito anteriormente, sabemos que a vitamina D tem uma função pleiotrópica, influenciando inúmeros processos fisiológicos(3,4). A descoberta desta função pleiotrópica, aliada ao facto de ser uma hormona cuja maioria da população apresenta em níveis sub ótimos, fornece uma nova perspetiva em relação ao seu uso como adjuvante na terapêutica e relembra a importância da prevenção do seu défice(7).

A vitamina D atua essencialmente através de dois mecanismos. Um mecanismo não-genómico capaz de gerar rapidamente segundos mensageiros, ainda com efeitos incertos(7,8). E um mecanismo genómico que atua essencialmente no núcleo e pode demorar algumas horas a ativar certas proteínas. Este último é o mecanismo que predomina e se encontra melhor descrito, razão pela qual será o que abordaremos de agora em diante(7).

A vitamina D circulante, entra na célula e liga-se ao VDR, um fator de transcrição com grande afinidade e especificidade para esta vitamina. Isto induz uma alteração conformacional no VDR, que se heterodimeriza com o recetor retinoico X (RXR), formando um heterodímero ativo que se vai ligar a sequências específicas de cada gene, na região promotora dos chamados elementos responsivos à vitamina D (VDRE), no núcleo (Fig.3).

O complexo VDR/RXR/VDRE modula o epigenoma ao juntar-se a outras moléculas co-reguladoras que podem funcionar como ativadoras ou repressoras, regulando positiva ou negativamente a expressão de genes alvo numa determinada célula(3,8,10,16). São inúmeras as proteínas co-reguladoras e os VDREs que podem participar neste processo, bem como variados tecidos e células, que dificultam a total compreensão destes mecanismos, mas justificam a grande variedade de efeitos biológicos que esta hormona terá no nosso organismo(3,7,8). O número de genes alvo da vitamina D varia muito entre estudos, mas é consensual que esta hormona regula a expressão de variadas moléculas, inclusive associadas à resposta imune (10,15,17,21,23,25).

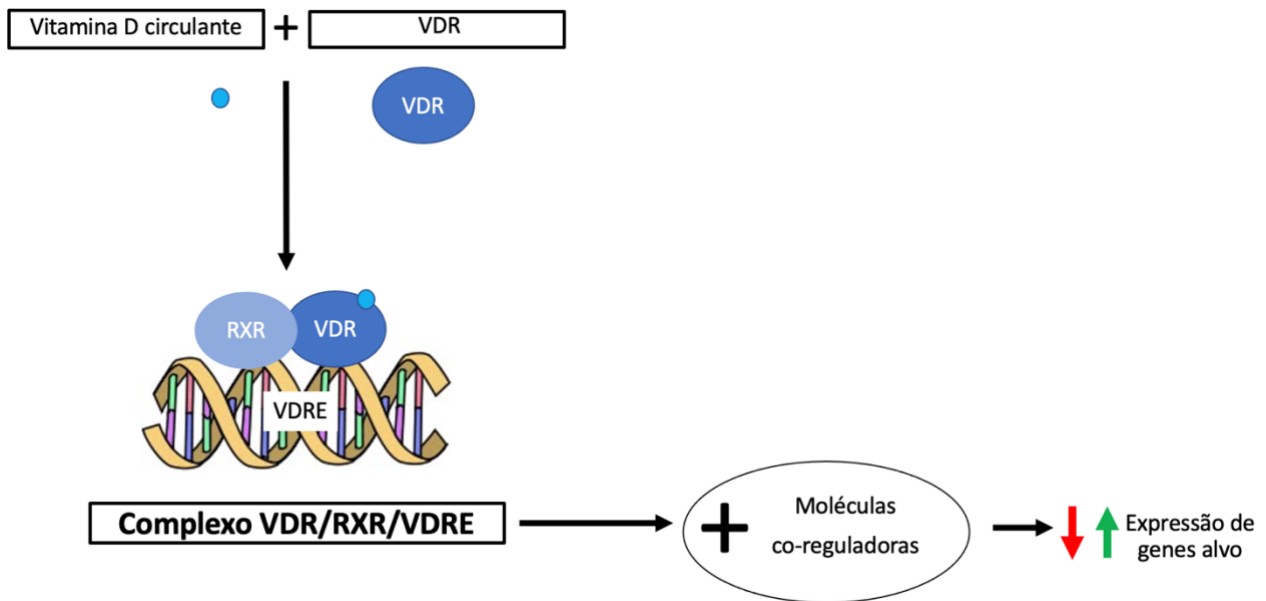


Figura 3 – Modulação da expressão do genoma pela vitamina D (3,8,10,16).

Para simplificar, vamos descrever os processos em que a vitamina D atua de uma forma separada, contudo, é essencial ter em mente que são processos complexos e interconectados, que dificultam a tese de que um determinado mecanismo depende principalmente da própria vitamina D(18).

As diversas ações da vitamina D podem ser explicadas pelo facto do VDR ser expresso na maioria das células e tecidos do organismo, como já foi referido anteriormente(3,7,21).

É de conhecimento geral que a vitamina D estimula a absorção intestinal e a reabsorção renal de cálcio e fósforo, bem como a mineralização óssea(7,21). Além disso, parece ter um papel importante na regulação da proliferação e diferenciação celular, apoptose e um potencial papel anti oncogénico(8,12). Ajuda também na reparação e preservação da integridade do endotélio e epitélio e controla a secreção de mediadores inflamatórios por células dos mesmos. Assim sendo, esta hormona pode prevenir e atenuar o dano alveolar em caso de SDRA(11,15,18) e parece também capaz de diminuir complicações deste síndrome, como é o caso da fibrose pulmonar(8,18).

Os pneumócitos tipo II expressam altos níveis de recetores ACE2 e, durante uma infeção por COVID-19, há uma menor capacidade dos mesmos para produzir

surfactante, aumentando a tensão superficial e tornando estas células mais favoráveis à infecção por SARS-CoV-2. Foi relatado que a vitamina D pode estimular a síntese de surfactante nestas células e prejudicar a capacidade do SARS-CoV-2 em infetar alvéolos pulmonares(15,18,26).

Em casos graves de COVID-19 há uma tendência para estados de hipercoagulação causando, por exemplo, trombozes pulmonares microvasculares. Alguns estudos demonstraram que a vitamina D controla a expressão de genes envolvidos na coagulação como, por exemplo, o inibidor do ativador do plasminogênio 1, estando possivelmente a hipovitaminose D associada a risco aumentado de trombose(15,18).

Além de tudo isto, a vitamina D também afeta o metabolismo de outros micronutrientes como o zinco, o que pode reduzir a replicação dos coronavírus(27).

### **8.5.1 Imunidade inata**

A imunidade inata é o nosso primeiro mecanismo de defesa contra microrganismos invasores e tem o objetivo de promover uma rápida eliminação dos mesmos(7). Engloba barreiras físicas e células imunes específicas(6) e a evidência sugere que a vitamina D aumenta a sua atividade perante uma infecção(3,5).

A vitamina D ajuda a manter estável a membrana da célula epitelial, bem como os vários tipos de junções intercelulares, o que reduz a capacidade de microrganismos infetarem células(6,18). Alguns estudos feitos em murganhos knock out para o VDR mostraram diminuição dos níveis de algumas proteínas que compõem estas junções intercelulares(16). A disfunção desta barreira associa-se à infiltração de células imunes nos pulmões e à gravidade da lesão pulmonar aguda(6,16,18).

Quando os TLR interagem com microrganismos, há um aumento da expressão de CYP27B1 e, conseqüentemente, aumento da síntese local de calcitriol. Este último vai regular positivamente, através dos recetores VDR, a síntese local de peptídeos antimicrobianos (AMPs), em macrófagos, neutrófilos, células epiteliais, entre outras. Estes AMPs, como catelicidinas e  $\beta$ -defensinas, têm propriedades antibacterianas,

antivirais e antifúngicas(3,6,7,14,16,17,23). Além disso, são importantes na quimiotaxia de várias células imunes, com o intuito de aumentar a resposta imune, acabando por permitir uma interligação entre a imunidade inata e adaptativa(6,7). Um estudo experimental recente mostrou que LL-37, resultante da clivagem da catelicidina, se liga competitivamente à proteína S do SARS-CoV-2, inibindo a ligação do vírus ao recetor ACE2 e, muito provavelmente, prevenindo a sua entrada na célula(5,17).

A vitamina D promove a diferenciação dos monócitos em macrófago e influencia a função dos últimos, alterando-os de um fenótipo pró-inflamatório para um fenótipo imunossupressor(4,8). Macrófagos ativos têm capacidade de produzir localmente  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  que, por sua vez, induz nos próprios a produção de AMPs e reprime a produção de IL-6 e TNF- $\alpha$ (5,17).

### **8.5.2 Imunidade adaptativa**

O sistema imune adaptativo, mediada por células ou anticorpos, é o segundo mecanismo de defesa contra microrganismos invasores. A vitamina D pode exercer um efeito direto sobre os linfócitos por meio da sinalização de VDR ou um efeito indireto por meio da sinalização das APC (células apresentadoras de antígenos). Estas APC incluem as células dendríticas, macrófagos e células B, expressam MHCII (complexo major de histocompatibilidade) e são particularmente importantes na apresentação de antígenos a leucócitos T CD4+ naive, convertendo-se estes posteriormente em células T helper (Th) 1 ou 2(3,6,7).

Ao contrário do papel promotor ao nível da imunidade inata, de uma forma genérica, a vitamina D suprime a resposta adaptativa, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimulando a libertação de citocinas anti-inflamatórias(7).

O efeito da vitamina D encontra-se melhor descrito ao nível dos linfócitos Th, que possuem diferentes padrões de expressão de citocinas e, conseqüentemente, ações heterogêneas(7). No geral, é unânime que a vitamina D modula o fenótipo dos linfócitos T, promovendo a passagem de um fenótipo Th1 para Th2, por exemplo.

Por ação do complexo VDR/RXR/VDRE, a vitamina D inibe a transcrição de IFN- $\gamma$  e IL-2, moléculas importantes na promoção da diferenciação de linfócitos Th1(7,14,16). Estudos realizados in vitro propõem que a vitamina D regula negativamente a função das células Th1, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Conseqüentemente, há uma diminuição da resposta imune mediada por Th1, essencial no combate contra infecções intracelulares por vírus e algumas bactérias(3,4,7,10).

Em contraste, a evidência sugere que a vitamina D regula positivamente a diferenciação e proliferação de células Th2, tipicamente anti-inflamatórias. Deste modo, há um aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias, incluindo IL-4, IL-5 e IL-10, que suprimem o desenvolvimento de células Th1 e condicionam uma tolerância imunológica(3,6,7,14,18). A IL-10 suprime a ativação de Th1 e a expressão do MHCII em macrófagos, o que reduz a comunicação entre macrófagos e células T naive(6). A vitamina D também regula positivamente a expressão de linfócitos do tipo T regulador (Treg) que, tal como os Th2, são células tipicamente anti-inflamatórias(7,16).

A produção local de calcitriol, leva a uma redução da produção de moléculas efetoras em linfócitos T CD8+, como granzima B, reduzindo a sua atividade citotóxica contra células infetadas por bactérias e/ou vírus(7,11).

A vitamina D é ainda capaz de diminuir a diferenciação de linfócitos Th17, produtores da citocina pró-inflamatória IL-17 e importantes na resposta contra microrganismos extracelulares(7,10). Esta IL-17 tem também um papel promotor da imunidade inata, induzindo a liberação de AMPs e a quimiotaxia de neutrófilos, o que também mostra a complexidade da fisiopatologia da vitamina D na imunidade e a dificuldade em tirar ilações(7,10).

O calcitriol atua também nas células dendríticas, essenciais na comunicação entre o sistema inata e adaptativo, inibindo a sua diferenciação e maturação. Além disso, diminui a expressão de moléculas da classe II do MHC, de moléculas co estimuladoras (como CD40, CD80 e CD86) e de algumas moléculas quimiotáticas essenciais para a posterior ativação dos linfócitos T(7,9,11).

Ao nível dos linfócitos B, alguns estudos mostraram que a vitamina D é capaz de inibir a sua proliferação, diferenciação em plasmócitos e a secreção de imunoglobulinas. Isto poderá ter um papel valioso em algumas doenças autoimunes, onde os anticorpos

desempenham um papel importante(3,7). No entanto, levanta-se a questão se, ao diminuir a produção de anticorpos no contexto de uma resposta à infecção ou vacina COVID-19, isso poderá ser prejudicial para o indivíduo(5).

Na maioria dos casos, o sistema imunológico do paciente infetado com COVID-19 muda para o fenótipo Th2, o que ajuda no controle eficaz da doença(6). Contudo, nos doentes com fenótipo grave da doença, predomina a resposta imune pró-inflamatória exacerbada e desregulada. Relembro que estes doentes correspondem ao grupo onde a prevalência de deficiência de vitamina D é maior(6). De facto, perante uma deficiência de vitamina D, a resposta imune adaptativa muda para a direção Th1, com conseqüente predomínio de citocinas pró-inflamatórias, culminando mais facilmente na “tempestade de citocinas”, da qual temos vindo a falar.

### **8.5.3 Efeito antioxidante**

A produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) está aumentada em várias doenças inflamatórias, nomeadamente na infecção por SARS-CoV-2, o que pode contribuir para o dano de órgãos e tecidos(18).

A glutathione (GSH) é um importante antioxidante celular, essencial na manutenção do estado redox da célula. Qualquer distúrbio na sua homeostasia contribui para a etiologia e/ou progressão de várias condições médicas, como é o caso de algumas neoplasias, doenças cardiovasculares, inflamatórias, metabólicas e neuro degenerativas(3).

Ao diminuir a intensidade da inflamação, a vitamina D vai ajudar a combater este stress oxidativo que se forma. Além disso, foi demonstrado que a vitamina D pode atuar diretamente na produção de ROS, ao nível da mitocôndria e retículo endoplasmático; bem como aumentar a expressão de enzimas antioxidantes como, por exemplo, a glutathione redutase, levando a um aumento na produção de GSH. Isto ajuda a diminuir os níveis de espécies reativas de oxigénio e a manter níveis mais elevados de antioxidantes como, por exemplo, a vitamina C, que tem sido associada a um benefício na prevenção e tratamento da infecção por COVID-19(3,13,18).

#### 8.5.4 Efeito no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O SRAA é essencial para o controlo do tónus vascular, homeostasia dos fluidos extracelulares(3,18) e parece ter um papel fulcral na inflamação(4). A renina é responsável por clivar o angiotensinogénio em angiotensina I que é, posteriormente, clivada em angiotensina II ativa, pela enzima conversora da angiotensina (ACE). Esta última poderá ligar-se ao recetor de angiotensina 1 ou 2 (AT1R e AT2R)(3,4), tendo diferentes efeitos consoante a ligação (Fig.4).

A ACE2 é um homólogo da ACE que permite fazer um desvio à via clássica do eixo ACE/AngiotensinaII/AT1R e, assim, contrabalançar o efeito patológico da Angiotensina II e diminuir a hiperestimulação do SRAA pró-inflamatório(3,9). Esta enzima transmembranar ACE2 catalisa a conversão de Angiotensina I em Angiotensina 1-9 e Angiotensina II em Angiotensina 1-7. Isto, por um lado, evita a formação excessiva da angiotensina II e, por outro, tem funções anti-inflamatórias, vasodilatadoras, anti fibróticas, anti trombóticas e cardioprotetoras(3,8,14,16).

O efeito do novo corona vírus ao nível do SRAA ainda não está bem clarificado(14). Quando o SARS-CoV-2 se liga ao recetor ACE2, há endocitose de ACE2 com diminuição dos seus níveis, o que acaba por promover a atividade da ACE e leva a uma hiperatividade do SRAA pró-inflamatório(3,18,23). Assim, há uma acumulação de Angiotensina II e manutenção de um ciclo pró-inflamatório, com eventual dano pulmonar agudo, potencial para desenvolver SDRA e disfunção cardiovascular, agravada pela menor produção de Angiotensina 1-7(3-5,9,14). Isto é particularmente preocupante em pessoas que já têm uma prévia disfunção do SRAA, como é o caso dos doentes com hipertensão arterial, que frequentemente apresentam fenótipos mais graves desta infeção(5,14).



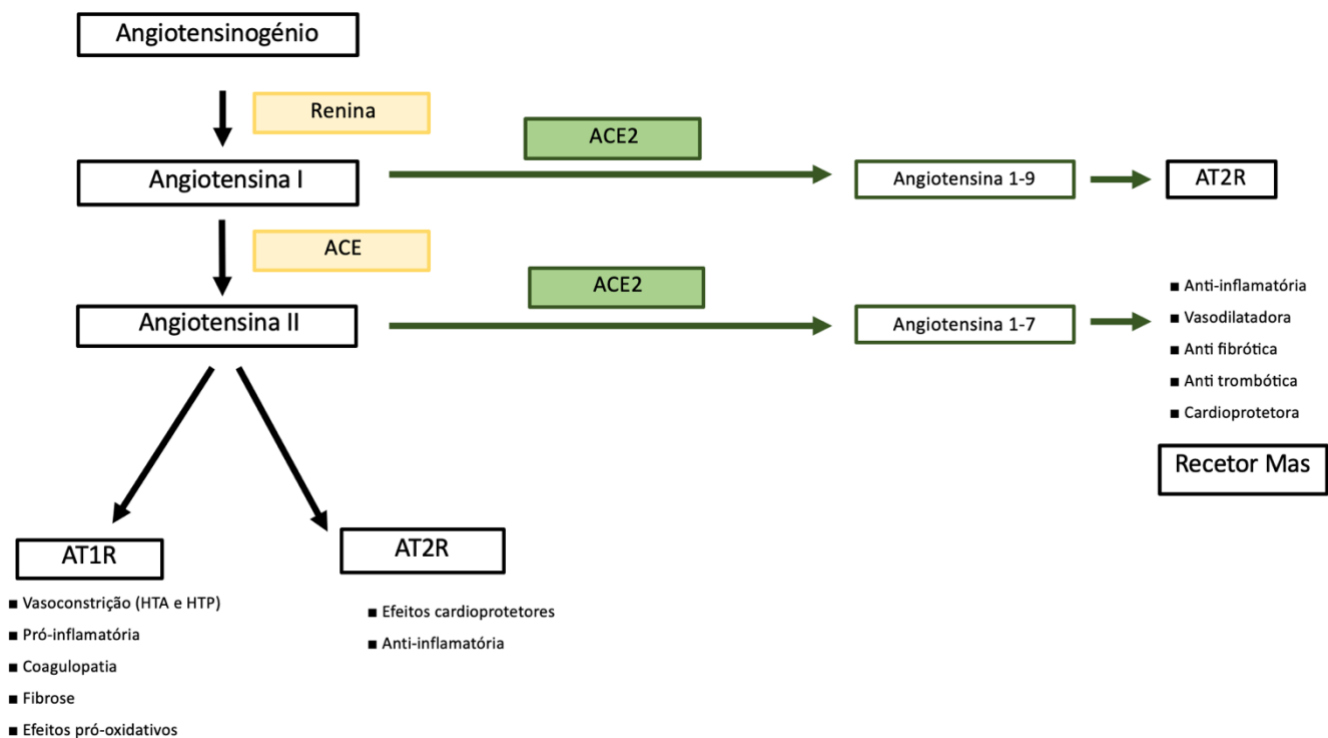


Figura 4 – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e ação do homólogo ACE2

ACE: enzima conversora da Angiotensina; ACE2: enzima conversora da Angiotensina 2; AT1R: Recetor de angiotensina 1; AT2R: Recetor de angiotensina 2; HTA: hipertensão arterial; HTP: hipertensão pulmonar(3,8,18).

A evidência sugere que a vitamina D, em níveis adequados, tem um papel essencial na regulação do SRAA, reduzindo a sua atividade pró-inflamatória, com diferentes efeitos consoante o tecido(5,9). Em primeiro lugar, a vitamina D é um potente inibidor da renina, reduzindo a sua síntese ao nível do rim, ao suprimir a transcrição no promotor do seu gene, de forma independente da regulação da angiotensina II(3,5,9,17,18,28). Além disso, o calcitriol pode aumentar a expressão do recetor ACE2 no tecido pulmonar. Paradoxalmente, isto pode parecer que aumenta o número de locais de entrada viral e o risco e gravidade da infeção(18,23). No entanto, isto pode reforçar o eixo ACE2/Angiotensina1–7/Mas que diminui a ativação do SRAA pró-inflamatório e reduz os danos pulmonares perante infeção(3,5,9,18).

## 8.6 Vitamina D e COVID-19

À data da realização da pesquisa deste artigo (29/09/2021), 110 ensaios clínicos sobre COVID-19 e vitamina D estavam registados na ClinicalTrials.gov.

Já em 2017, Martineau et al. publicaram os resultados de uma revisão sistemática que mostrou que a suplementação com vitamina D protege contra as infeções agudas do trato respiratório, sendo os benefícios maiores em doentes com valores de 25(OH)D < 25ng/mL(29). Com o intuito de extrapolar estes achados também para a infeção por SARS-CoV-2, muitos são os artigos que têm surgido. Na tabela 4 em anexo podemos ver exemplos de artigos em que foi estudada a relação entre os níveis de vitamina D e a COVID-19, bem como qual o papel da suplementação desta hormona.

Em relação à possibilidade de contrair a infeção por SARS-CoV-2, Meltzer et al. (2020) revelaram que é 1,77 vezes mais provável um doente com níveis deficientes de vitamina D contrair a infeção(27). Pelo contrário, nos estudos de Pereira et al. (2020) e Hastie et al. (2020) o défice de vitamina D não foi associado a um risco aumentado de infeção(24,30).

Em relação aos níveis de vitamina D, no estudo de Carpagnano et al. (2020) 81% dos doentes com SDRA tinha hipovitaminose D(31). Crafa et al. (2021) postularam que os níveis séricos de 25(OH)D foram significativamente mais baixos em pacientes com infeção por SARS-CoV-2 e, dentro destes, mais baixos em pacientes com doença grave(25). Também Baktash et al. (2020) e Bassatne et al. (2021) mostraram níveis mais baixos de 25(OH)D nos grupos positivos para COVID-19(2,32).

Em relação à gravidade da infeção por SARS-CoV-2, Radujkovic et al. (2020) mostraram que valores de 25(OH)D < 12ng/mL se associam a um risco 6 vezes maior de necessidade de internamento, oxigenoterapia e ventilação mecânica invasiva(33). Nos estudos de Akbar et al. (2021) e Abrishami et al. (2021) níveis baixos de 25(OH)D associaram-se a uma apresentação mais grave da doença e maior extensão de envolvimento pulmonar na TC do tórax(34,35). Os resultados de Pereira et al. (2020) e Merzon et al. (2020) sugerem também que a deficiência de calcidiol se associa a uma maior necessidade de hospitalização(24,36). Baktash et al. (2020) referem um aumento da necessidade de ventilação não invasiva e admissão em UCI em doentes com défice de vitamina D(32). Além disso, de acordo com Castillo et al. (2020), doentes internados com pneumonia por COVID-19 que receberam 25-hidroxivitamina D3 como terapêutica adjuvante têm menores taxas de admissão na UCI(37). Contudo, o estudo de Bassatne

et al. (2021) não estabelece uma relação estatisticamente significativa entre o déficit de vitamina D e a gravidade da infecção(2).

Em relação à mortalidade, nos estudos de Pereira et al. (2020), Akbar et al. (2021), Carpagnano et al. (2020), Angelidi et al. (2021), Abrishami et al. (2021) e Ben-Eltriki et al. (2021), os níveis de 25(OH)D revelaram uma associação inversa com a taxa de mortalidade(19,24,31,34,35,38). Radujkovic et al. (2020) aponta que valores de 25(OH)D<12ng/mL se associam a um risco 15 vezes maior de mortalidade por COVID-19(33). Pelo contrário, Crafa et al. (2021) e Baktash et al. (2020) não encontraram associação entre o déficit de vitamina D e mortalidade(25,32).

No estudo de Alcala-Diaz et al. (2021), o grupo tratado com calcifediol apresentou uma menor taxa de mortalidade, durante os primeiros 30 dias de hospitalização, comparativamente ao grupo não tratado(39). Os resultados de Annweiler G. et al. (2020) mostram que a sobrevivência de doentes COVID-19 foi superior em indivíduos que receberam suplementação regular de vitamina D a longo prazo, mas, pelo contrário, não teve diferença estatisticamente significativa com doentes que receberam um bólus oral de 80000UI de vitamina D3 poucas horas após o diagnóstico da infecção(40).

Rastogi et al. (2020) concluíram que indivíduos que receberam altas doses de colecalciferol alcançaram mais rapidamente a negatividade para a SARS-CoV-2. Os autores avançam a ideia de que isto poderá ser útil para reduzir as taxas de transmissão desta infecção(41).

O estudo de Murai et al. (2021) mostra que uma dose oral única de 200000UI de vitamina D3 administrada após início dos sintomas, não reduziu, em comparação com o placebo, tempo de internamento, mortalidade, admissão na UCI ou necessidade de ventilação mecânica(42). Os resultados de Guven et al. (2021) são semelhantes e não mostram benefício da suplementação com dose única de 300000UI de vitamina D3 no que toca à necessidade de entubação, duração de internamento e mortalidade(43).

Por fim, Ling et al. (2020), mostraram que a terapia de reforço com colecalciferol em altas doses, independentemente dos níveis séricos basais de 25(OH)D, contribui para a redução da mortalidade(44).

### 8.6.1 Rastreamento e suplementação com vitamina D

Segundo as normas da DGS, a medição por rotina dos níveis de 25(OH)D não é recomendada, não devendo ser considerada um rastreamento(22). É, contudo, importante considerá-la em idosos institucionalizados com exposição solar limitada, pessoas com fatores de risco para deficiência e insuficiência de vitamina D ou outras condições que possam sugerir uma deficiência desta vitamina (por exemplo, osteoporose, elevação dos níveis de PTH, hipocalcemia). Estas são as situações em que, após confirmação laboratorial e/ou clínica da deficiência de vitamina D, está atualmente indicada a suplementação(22).

Alguns autores advogam que, durante esta pandemia, poderá ser importante fazer medições dos níveis de 25(OH)D em certas populações, o que também tem gerado bastante controvérsia: desde autores que defendem o rastreamento universal, a autores que postulam o rastreamento de todos os pacientes SARS-CoV-2, a autores que defendem que devem ser apenas os hospitalizados, com fenótipos de doença grave ou provável déficit de vitamina D(18).

A concentração sérica de 25(OH)D ideal para a saúde óssea e para a prevenção e tratamento da COVID-19 é amplamente debatida(5). Alguns autores defendem que concentrações entre 20 e 50ng/mL parecem seguras e suficientes para a saúde do esqueleto(11). No entanto, vários estudos demonstraram que concentrações mais altas, supra fisiológicas, são necessárias para os benefícios extra esqueléticos(11,18). Para Grant et al. (2020), valores entre 40-60ng/mL são o ideal para reduzir a incidência e gravidade de algumas infeções, neoplasias, entre outros(45).

É importante realçar que mesmo com o intuito do benefício extra patologia por COVID, as diretrizes das diferentes agências de saúde mundiais quanto à dose diária recomendada de vitamina D apresentam diferenças significativas(19).

Segundo a DGS e para indivíduos que têm indicação, até aos 70 anos devem ser suplementados com 600UI por dia e 800UI se mais de 70 anos. Todavia em situações de maior gravidade clínica podem ser prescritas doses maiores, não devendo ser ultrapassado o limiar dos 4000UI/dia, pelo risco de efeitos secundários e pela falta de evidência do seu benefício terapêutico(22).

Segundo a NICE, adultos e crianças com mais de 4 anos podem considerar suplementação diária com 400UI de vitamina D entre outubro e março, pela menor capacidade de produção de vitamina D pela luz do sol(46). A NICE recomenda ainda a suplementação durante todo o ano a indivíduos que têm pouca ou nenhuma exposição solar e/ou pele escura(46). De notar que a NICE não recomenda suplementação para prevenção ou tratamento da COVID-19, exceto no contexto de ensaios clínicos(46).

Na tabela 4 em anexo podemos ver alguns exemplos de artigos publicados em que foi estudada a suplementação com vitamina D. A disparidade entre autores é muito grande com diversos pontos de divergência: desde o benefício da suplementação, à população que beneficiaria da mesma, dose administrada, esquema ou mesmo duração da suplementação.

Radujkovic et al. (2020) consideram que otimizar os níveis de vitamina D é vantajoso em todos os indivíduos(33). Defendem ainda que a suplementação deve ser considerada principalmente nos doentes COVID-19 com alto risco de desfecho fatal desta infeção(33). Pereira et al. (2020) avançam que não há suporte científico suficiente para suplementar indivíduos com valores normais de vitamina D com o intuito de prevenir ou reduzir a gravidade da infeção por COVID-19(24).

No estudo de Martineau et al, os efeitos protetores foram observados naqueles que receberam vitamina D diária ou semanal, mas não naqueles que receberam uma ou mais doses em bólus. Como possível explicação, os autores apresentaram o facto de grandes flutuações nos valores de vitamina D poderem desregular a atividade de enzimas responsáveis pelo seu metabolismo(29). Como vimos atrás, os estudos de Murai et al. (2021) e Guven et al. (2021) apresentaram resultados semelhantes(42,43).

Grant et al. (2020) sugerem que pessoas com risco de contrair COVID-19, como trabalhadores de hospitais, devem considerar tomar 10000UI por dia de vitamina D3 por algumas semanas para aumentar rapidamente as concentrações, seguido de uma dose de manutenção de 5000UI/dia. Para o tratamento de pessoas infetadas com COVID-19, sugerem que doses mais altas podem ser úteis(45).

Segundo o esquema de Ebadi et al, com o intuito de atingir níveis de 25(OH)D superiores a 40ng/mL de uma forma rápida e segura, para doentes com níveis de 25(OH)D<20ng/mL sugere-se que: no momento do diagnóstico, sejam suplementados com uma dose de 50000UI tomada duas vezes por semana na primeira semana; após

estes 100000UI iniciais, devem receber mais uma dose de 50000UI na 2ª e 3ª semanas(26).

É importante lembrar que as necessidades diárias de vitamina D, a resposta sérica à dose administrada e mesmo a dose necessária para induzir toxicidade têm variabilidade individual(13,21). Idosos, obesos, pacientes com síndromes de má absorção ou outras comorbilidades podem exigir doses de vitamina D muito maiores para atingir iguais concentrações séricas de 25(OH)D em comparação com indivíduos “saudáveis”(5,18). Contudo, estes podem ser os indivíduos que mais beneficiam desta suplementação pois tendem a ter estados de inflamação crônica basal, bem como uma resposta inflamatória exacerbada quando expostos ao SARS-CoV-2(5,18).

A intoxicação por vitamina D é bastante rara, contudo pode ser grave se não for rapidamente diagnosticada(6). A fonte dietética e a radiação UVB não são geralmente suficientes para a causar e, portanto, os casos descritos referem-se a hipervitaminoses iatrogênicas(21). Apesar de discrepâncias entre autores, geralmente define-se por valores séricos de 25(OH)D>150 ng/mL(11,21). Esta amplitude de valores suporta a hipótese de que a suplementação com esta vitamina é uma medida relativamente segura(11). A toxicidade da vitamina D pode apresentar-se com hipercalcemia, calcificações ectópicas, sintomas gastrointestinais, desidratação, poliúria, litíase renal, confusão, entre outros(4,6,10,22).

Ao contrário da DGS, a maioria dos autores, no contexto da pandemia por COVID-19, recomenda monitorizar os níveis de vitamina D após suplementação, com o intuito de garantir a normalização e manutenção dos níveis de vitamina D e de cálcio(6,22,26).

### **8.6.2 Limitações dos estudos**

Em primeiro lugar, não podemos descartar o viés de publicação, uma vez que há uma maior tendência a publicar estudos que têm resultados positivos.

Em segundo lugar, importa lembrar que a maioria dos estudos apresentados têm um carácter observacional, o que limita a capacidade para retirar uma relação de causalidade entre os dados apresentados. Basta, por exemplo, pensar que pacientes com doença COVID-19 grave costumam ficar acamados e com uma ingestão reduzida o que, por si, leva a níveis séricos mais baixos de 25(OH)D.

Um terceiro problema reside no facto de muitos dos estudos apresentados terem amostras relativamente pequenas, apesar de permitirem obter resultados estatisticamente significativos.

Em quarto lugar, importa não esquecer que a 25(OH)D é um marcador de inflamação aguda: quer isto dizer que os seus níveis, no momento do diagnóstico, podem estar reduzidos e ser menos confiáveis que amostras obtidas fora da doença aguda(25). Em consonância com este ponto anterior, é importante que se padronize o momento de análise dos níveis de vitamina D em relação ao diagnóstico de COVID-19 ou, pelo menos, que se tenha em atenção na análise, para que não contribua para a heterogeneidade das conclusões. Da mesma forma, a padronização de conceitos como “insuficiência” e “deficiência” é desejável, bem como a fixação dos valores limiares que otimizam os efeitos extra esqueléticos da vitamina D.

É essencial relacionar na análise estatística os potenciais fatores de confusão que podem alterar os níveis de vitamina D e, possivelmente, ser a razão da alta heterogeneidade de resultados apresentados. A hipovitaminose D pode ser uma consequência das comorbilidades ou características do doente. E alguns destes pontos são fatores de risco independentes para a gravidade da infeção por SARS-CoV-2 o que dificulta ou, pelo menos, impõe cautela e sentido crítico nas conclusões retiradas dos estudos. Por outro lado, a vitamina D pode ter efeitos benéficos ao longo do tempo nas comorbilidades que são fator de risco para formas graves de COVID-19, o que por si pode justificar também o seu potencial terapêutico nesta pandemia(47).

Elevar os níveis de vitamina D e os seus efeitos, poderá não resultar apenas em efeitos benéficos e devemos ter isso em consideração aquando da recomendação da suplementação. Note-se que, ao reduzir a inflamação, a vitamina D pode aumentar os casos de portadores assintomáticos e complicar o controlo dos contágios(27). Da mesma forma, diminuir a ação imune poderá colocar-nos mais suscetíveis a algumas infeções. Além disso, diminuir a produção de anticorpos poderá ser prejudicial no contexto da resposta à infeção ou à vacina contra a COVID-19(5). Uma atividade exacerbada da imunidade inata poderá contribuir para o processo psoriático(7).

### 8.6.3 Recomendações

Com base nos resultados desta revisão, parece haver evidência suficiente para sugerir uma relação entre a deficiência de vitamina D e a incidência e gravidade da infecção por SARS-CoV-2, apesar de não ser ainda possível estabelecer uma relação de causalidade com a certeza de que gostaríamos. Continua a ser prematuro recomendar o rastreio da hipovitaminose D em larga escala, apesar de alguns estudos defenderem o seu interesse, particularmente em doentes com risco de desenvolver formas graves da doença ou com fatores de risco para o défice de vitamina D.

Tendo em conta os benefícios desta vitamina em vários sistemas do nosso organismo, é importante como medida de saúde pública promovermos a otimização dos seus níveis através de medidas não farmacológicas, também recomendadas pela DGS. Estas passam pela exposição à luz solar, tendo em consideração os cuidados que a prevenção das neoplasias da pele impõe, e a ingestão de alimentos ricos em vitamina D(15,22). Da mesma forma, a fortificação de alimentos com vitamina D, já feita em alguns países do norte da Europa, poderá ser benéfico para a saúde em geral.

Apesar de relativamente barata, segura e amplamente disponível, a evidência atual não é suficiente para concluir sobre o benefício clínico da suplementação com vitamina D na prevenção e tratamento das complicações da COVID-19. Da mesma forma, quais os doentes que beneficiariam desta suplementação permanece, infelizmente, por esclarecer. De qualquer das formas, a evidência sugere-nos que é improvável que doses baixas iniciadas durante a infecção por COVID-19 corrijam a hipovitaminose D rápido o suficiente para obter o efeito imunomodulador pretendido, razão pela qual devem ser preferidas altas doses(47). Alguns estudos mostraram que bólus únicos não foram benéficos e o efeito máximo é alcançado se houver manutenção a longo prazo dos níveis de 25(OH)D. Apesar de muitos estudos avançarem que doses até 10000UI/dia são seguras, o mais prudente é não ultrapassar os valores de 4000UI/dia que várias sociedades, inclusive a DGS, recomendam como limite máximo(22,45). Além disso, o mais sensato será ter em conta o nível inicial de vitamina D do doente e o seu contexto (por exemplo, comorbilidades, fármacos ou tempo diário de exposição solar).

No geral, o consensual é que mais estudos com protocolos de análise estatística rigorosos são amplamente justificados para culminar as nossas dúvidas em relação ao benefício desta hormona na atual pandemia. O cuidado no desenho do estudo é imperativo uma vez que, como vimos, há muitos fatores que nos podem confundir na



obtenção do “verdadeiro” efeito da vitamina D. O ideal seria a realização de estudos longitudinais, randomizados e controlados por placebo, para que possamos tirar ilações em relação à causalidade dos resultados encontrados. Existem alguns ensaios em andamento que parecem bastante promissores e esperamos ansiosamente pelos seus resultados.

## 9. Conclusão

A doença grave causada pela infeção por SARS-CoV-2 resulta de uma exacerbada resposta imunológica do hospedeiro. Neste contexto, a vitamina D tem despertado a atenção de vários investigadores pelo seu potencial papel na regulação do sistema imune, surgindo a hipótese que otimizar os seus níveis poderá ser benéfico na atual pandemia.

De facto, parece haver evidência suficiente para postular uma relação entre a deficiência de vitamina D e a incidência e gravidade da infeção por COVID-19. Contudo, é prematuro recomendar o rastreio da hipovitaminose D em larga escala e não há evidência suficiente para recomendar a suplementação por rotina, na profilaxia e tratamento das complicações da COVID-19.

De qualquer das formas, é consensual que manter um adequado estado nutricional é claramente benéfico para a saúde em geral, razão pela qual devemos incentivar os nossos doentes a adotar medidas não farmacológicas simples que nos permitem otimizar os níveis desta vitamina.

É desejável que mais estudos sejam realizados nesta temática para colmatar as nossas dúvidas e para que se construam evidências robustas para substanciar o uso clínico de vitamina D por rotina, quer na COVID-19, quer noutras potenciais patologias.

## 10. Referências bibliográficas

1. WorldHealthOrganization. Coronavirus disease (COVID-19) 2021 [cited 2021 25 outubro]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>.
2. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021;119:154753.
3. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, et al. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes? *Int J Gen Med*. 2021;14:3849-70.
4. Bui L, Zhu Z, Hawkins S, Cortez-Resendiz A, Bellon A. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211014073.
5. Charoengam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. *Endocr Pract*. 2021;27(5):484-93.
6. Shah Alam M, Czajkowsky DM, Aminul Islam M, Aatur Rahman M. The role of vitamin D in reducing SARS-CoV-2 infection: An update. *Int Immunopharmacol*. 2021;97:107686.
7. Pereira AR, Pinto AM, Bom AT. Vitamina D: Mecanismos pleiotrópicos na homeostase. Coimbra2018.
8. Easty DJ, Farr CJ, Hennessy BT. New Roles for Vitamin D Superagonists: From COVID to Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:644298.
9. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021;292:198235.
10. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008874.
11. Kalia V, Studzinski GP, Sarkar S. Role of vitamin D in regulating COVID-19 severity-An immunological perspective. *J Leukoc Biol*. 2021;110(4):809-19.
12. Brito DTM, Ribeiro LHC, Daltro C, Silva RB. The possible benefits of vitamin D in COVID-19. *Nutrition*. 2021;91-92:111356.
13. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;13(10):1373-80.
14. Banerjee A, Ganguly U, Saha S, Chakrabarti S, Saini RV, Rawal RK, et al. Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(10):1245-58.

15. Abraham J, Dowling K, Florentine S. Can Optimum Solar Radiation Exposure or Supplemented Vitamin D Intake Reduce the Severity of COVID-19 Symptoms? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2).
16. Turrubiates-Hernández FJ, Sánchez-Zuno GA, González-Estevez G, Hernández-Bello J, Macedo-Ojeda G, Muñoz-Valle JF. Potential immunomodulatory effects of vitamin D in the prevention of severe coronavirus disease 2019: An ally for Latin America (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(4).
17. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021:1-13.
18. Bleizgys A. Vitamin D and COVID-19: It is time to act. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13748.
19. Ben-Eltriki M, Hopefl R, Wright JM, Deb S. Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Coll Nutr*. 2021:1-11.
20. DireçãoGeraldaSaúde. Abordagem do Doente com Suspeita ou Confirmação de COVID-19, atualizado em abril de 2021 [cited 2021 14 de novembro]. Available from: [https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/04/Norma\\_004\\_2020\\_act\\_19\\_04\\_2021.pdf](https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/04/Norma_004_2020_act_19_04_2021.pdf).
21. Ferreira ACFR. Vitamina D. Coimbra2013.
22. DireçãoGeraldaSaúde. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D 2019 [cited 2021, 14 de novembro]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042019-de-14082019-pdf.aspx>.
23. Lordan R. Notable Developments for Vitamin D Amid the COVID-19 Pandemic, but Caution Warranted Overall: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(3).
24. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020:1-9.
25. Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, Mongioì LM, Barbagallo F, Aversa A, et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100967.
26. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(6):856-9.
27. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722.

28. Farid N, Rola N, Koch EAT, Nakhoul N. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections: review. *Ir J Med Sci.* 2021;190(4):1271-4.
29. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj.* 2017;356:i6583.
30. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):561-5.
31. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(4):765-71.
32. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J.* 2021;97(1149):442-7.
33. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients.* 2020;12(9).
34. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2021;8:660420.
35. Abrishami A, Dalili N, Mohammadi Torbati P, Asgari R, Arab-Ahmadi M, Behnam B, et al. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. *Eur J Nutr.* 2021;60(4):2249-57.
36. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *Febs j.* 2020;287(17):3693-702.
37. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
38. Angelidi AM, Belanger MJ, Lorinsky MK, Karamanis D, Chamorro-Pareja N, Ognibene J, et al. Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(4):875-86.

39. Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gómez-Huelgas R, Martín-Escalante MD, Cortes-Rodríguez B, Zambrana-García JL, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(6).
40. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*. 2020;12(11).
41. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020.
42. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, 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*. 2021;325(11):1053-60.
43. Güven M, Gültekin H. The effect of high-dose parenteral vitamin D(3) on COVID-19-related inhospital mortality in critical COVID-19 patients during intensive care unit admission: an observational cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(9):1383-8.
44. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*. 2020;12(12).
45. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4).
46. TheNationalInstituteForHealthandCareExcellence. COVID-19 rapid guideline: vitamin D 2020 [cited 2021, novembre 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>.
47. Annweiler C, Beaudenon M, Simon R, Guenet M, Otekpo M, Célarier T, et al. Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;213:105958.

## 11. Anexo I

Tabela 4 – Influência dos níveis de vitamina D e da sua suplementação na COVID-19

Artigo	Ano de publicação	Tipo de estudo	Amostra	Resultados principais	Referência bibliográfica
<b>“Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results”</b> Meltzer et al.	Setembro 2020	Coorte retrospectivo	489	O risco relativo de teste positivo para COVID-19 foi 1,77 vezes maior em pacientes com provável deficiência de vitamina D (25(OH)<20 ng/mL).	27
<b>“Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis”</b> Pereira et al.	Novembro 2020	Meta-análise	8 176	A deficiência de vitamina D em pacientes COVID-19 foi associada a maiores riscos de infecção grave, hospitalização e mortalidade. O déficit de vitamina D não foi associado a um aumento do risco de incidência da infecção.	24
<b>“Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19”</b> Carpagnano et al.	Abril 2020	Coorte retrospectivo	42	Em pacientes com SDRA, foi encontrada uma alta prevalência de hipovitaminose D (81%). Após 10 dias de internamento, a mortalidade foi 50% em doentes com hipovitaminose D grave (<10ng/mL) versus 5% nos demais.	31
<b>“Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients”</b> Radujkovic et al.	Setembro 2020	Coorte retrospectivo	185	A deficiência grave de vitamina D (25(OH)D<12ng/mL) associa-se a um risco 6 vezes maior de doença grave (maior necessidade de internamento, oxigenoterapia e ventilação mecânica invasiva) e um risco 15 vezes maior de mortalidade.	33
<b>“Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study”</b> Merzon et al.	Agosto 2020	Coorte retrospectivo	7807	Níveis plasmáticos de 25(OH)D<30ng/mL parecem ser um fator de risco independente para infecção e hospitalização por COVID-19.	36
<b>“Low Serum 25-hydroxyvitamin D Level Is Associated with Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis”</b> Akbar et al.	Março 2021	Revisão sistemática e meta-análise	999 179	Níveis séricos de 25(OH)D<20/30 ng/mL associam-se a uma maior taxa de infecção por COVID-19, gravidade e mortalidade.	34

<b>“Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study”</b> Abrishami et al.	Junho 2021	Coorte retrospectivo	73	Em doentes com COVID-19, níveis de 25(OH)D<25ng/mL foram associados a uma maior extensão do envolvimento pulmonar na TC do tórax e um aumento da mortalidade.	35
<b>“Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients”</b> Angelidi et al.	Janeiro 2021	Coorte retrospectivo	144	Os níveis de 25(OH)D<30ng/mL foram associados a maior mortalidade intra-hospitalar e a necessidade de ventilação mecânica invasiva.	38
<b>“Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study”</b> Alcala-Diaz et al.	Maio 2021	Coorte retrospectivo	537	Grupo com COVID-19 recebeu tratamento com calcifediol (duas cápsulas de 0,266mg na entrada e uma nos dias 3, 7, 14, 21 e 28): menor taxa de mortalidade, durante os primeiros 30 dias de hospitalização, quando comparado com o grupo não suplementado.	39
<b>“Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies”</b> Ben-Eltriki et al	Agosto 2021	Meta-análise	3637	Níveis de calcidiol<30ng/mL associados a maiores taxas de mortalidade e desenvolvimento de pneumonia grave. Além disso, estes níveis associaram-se a níveis de troponina, D-dímeros, IL-6 e proteína C reativa mais elevados, o que pode ajudar a explicar a maior morbidade e mortalidade associada.	19
<b>“Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis”</b> Crafa et al.	Junho 2021	Meta-análise e revisão sistemática	379120	Níveis de 25(OH)D foram significativamente mais baixos em pacientes com infeção por SARS-CoV-2 e, dentro destes, mais baixos em pacientes com doença grave e nos que morreram de COVID-19. A deficiência de vitamina D associa-se a um maior risco de desenvolver COVID-19, mas não se associa a um maior risco de mortalidade.	25
<b>“Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19”</b> Baktash et al.	Agosto 2020	Coorte prospetivo	105	Numa amostra de idosos, o grupo positivo para COVID-19 mostrou níveis de 25(OH)D inferiores. Défice de vitamina D associado a um aumento da necessidade de ventilação não invasiva e admissão em UCI. Não houve diferenças entre grupos na mortalidade.	32
<b>“Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank”</b> Hastie et al.	Julho 2020	Coorte retrospectivo	348598	Não há evidência de associação entre a concentração de 25(OH)D e a suscetibilidade à infeção por COVID-19	30

<p><b>“The link between COVID-19 and vitamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis”</b> Bassatne et al.</p>	Junho 2021	Revisão sistemática e meta-análise	8209	<p>Níveis de 25(OH)D são 5,9ng/mL mais baixos em doentes com COVID-19.</p> <p>Não estabeleceram relação entre níveis de 25(OH)D&lt;20ng/mL e a probabilidade de teste positivo para SARS-CoV-2 ou prognóstico (mortalidade, admissão na UCI, necessidade de ventilação)</p> <p>Contudo, se 25(OH)D&lt;30ng/mL há um risco aumentado de mortalidade e é 1,5x mais provável testar positivo. No entanto, não se mostrou relação com a gravidade, SDRA e tempo de internamento.</p>	2
<p><b>"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"</b> Castillo et al.</p>	Agosto 2020	Ensaio clínico randomizado	76	<p>Doentes COVID-19 com pneumonia e indicação para internamento pela escala CURB65. 26 receberam terapêutica padrão para a COVID-19 (na altura, hidroxicloroquina e azitromicina) e 50 a terapia padrão associada a 25-hidroxitamina D3 oral (nos dias 1, 3, 7 e depois semanalmente até alta ou admissão na UCI). Menor taxa de admissão na UCI nos doentes que receberam 25(OH)D.</p>	37
<p><b>“Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study”</b> Annweiler G et al.</p>	Novembro 2020	Quase experimental	77	<p>Em doentes geriátricos com COVID-19, comparativamente a doentes que não receberam suplementos de vitamina D, a sobrevivência foi: superior em indivíduos que receberam suplementação regular de vitamina D a longo prazo nos últimos meses; não teve diferença estatisticamente significativa com doentes que receberam um bólus oral de 80.000 UI de vitamina D3 poucas horas após o diagnóstico de COVID-19</p>	40
<p><b>“Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study”</b> Annweiler C et al.</p>	Julho 2021	Quase experimental	95	<p>O grupo suplementado com vitamina D3 antes ou durante a infeção, com vários esquemas de administração possíveis, mostrou uma menor taxa de mortalidade em 3 meses comparativamente com o grupo de controlo.</p>	47
<p><b>“The effect of high-dose parenteral vitamin D(3) on COVID-19-related inhospital mortality in critical COVID-19 patients during intensive care unit admission: an observational cohort study”</b> Guyen et al.</p>	Julho 2021	Coorte observacional	175	<p>Doentes hospitalizados na UCI com COVID-19 e deficiência de vitamina D (25(OH)D&lt;12ng/mL). O grupo de intervenção que recebeu dose única de 300000UI de vitamina D3 por via intramuscular, não mostrou resultados diferentes no que toca à necessidade de entubação, duração de internamento e mortalidade, quando comparado com o grupo não suplementado.</p>	43



<p><b>“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”</b> Murai et al.</p>	Fevereiro 2021	Ensaio clínico randomizado	240	Uma dose oral única de 200000UI de vitamina D3, administrada cerca de 10 dias após o início dos sintomas, em doentes hospitalizados, não reduziu o tempo de internamento, mortalidade intra-hospitalar, admissão na UCI ou necessidade de ventilação mecânica.	42
<p><b>“High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study”</b> Ling et al.</p>	Dezembro 2020	Coorte retrospectivo	986	A terapia de reforço com colecalciferol em altas doses, independentemente dos níveis séricos basais de 25(OH)D, diminui o risco de mortalidade.	44
<p><b>Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)</b> Rastogi et al.</p>	Novembro 2020	Ensaio clínico randomizado	40	Um grupo de casos assintomáticos ou leves de COVID-19 recebeu 60000UI de colecalciferol durante pelo menos 7 dias, até atingir valores de 25(OH)D>50ng/mL. O grupo com valores de 25(OH)D>50 alcançou mais rapidamente a negatividade para a SARS-CoV-2, comparativamente ao grupo não suplementado.	41