

# Vitamina D como intervenção potencial na COVID-19: uma revisão de escopo

*Vitamin D as a potential intervention in COVID-19: a scope review*

*Vitamina D como posible intervención en COVID-19: una revisión del alcance*

Giselly Maria da Costa Pimentel<sup>1\*</sup> 

1 . Faculdade Estácio do Recife. Recife, Pernambuco, Brasil.

\* Correspondência para:

Giselly Maria da Costa Pimentel

E-mail: gisellycosta\_@hotmail.com

## Resumo

**Objetivo:** Descrever os efeitos da vitamina D na infecção por COVID-19. **Método:** Revisão de escopo, baseado na proposta metodológica pelo Instituto Jonna Briggs (JIB). Foi determinada a pergunta norteadora do estudo: “Quais as evidências científicas sobre os efeitos da vitamina D no sistema imunológico, na síndrome respiratória aguda grave e no COVID-19?”. Os estudos que respondiam à questão norteadora desta revisão foram selecionados para a leitura na íntegra. **Resultados:** Das 17 publicações selecionadas, 8 abordam a relação entre a vitamina D e o COVID-19, 5 aludem dados epidemiológicos e manifestações do vírus, 9 discorrem sobre os mecanismos bioquímicos da vitamina, sua atuação no sistema imunológico e diante de manifestações respiratórias. **Conclusão:** Uma quantidade maior de estudos com esta temática deve ser realizada e incentivada, de modo a preencher as lacunas científicas ainda existentes.

**Descritores:** Coronavírus; Imunidade; Deficiência de Vitamina D.

## Abstract

**Objective:** To describe the effects of vitamin D on COVID-19 infection. **Method:** Scoping review, based on the methodological proposal by the Jonna Briggs Institute (JIB). The guiding question of the study was determined: “What is the scientific evidence on the effects of vitamin D on the immune system, the severe acute respiratory syndrome and the COVID-19?”. The studies that answered the guiding question of this review were selected for full reading. **Results:** Of the 17 selected publications, 8 address the relationship between vitamin D and COVID-19, 5 allude to epidemiological data and manifestations of the virus, 9 discuss the biochemical mechanisms of the vitamin, its action on the immune system and facing respiratory manifestations. **Conclusion:** A greater number of studies on this theme should be carried out and encouraged to fill the existing scientific gaps.

**Descriptors:** Coronavirus; Immunity; Vitamin D Deficiency.

## Resumen

**Objetivo:** Describir los efectos de la vitamina D en la infección por COVID-19. **Método:** Revisión de alcance, basada en la propuesta metodológica del Instituto Jonna Briggs (JIB). La pregunta guía del estudio se determinó: “¿Cuál es la evidencia científica sobre los efectos de la vitamina D en el sistema inmunitario, el síndrome respiratorio agudo grave y COVID-19?”. Los estudios que respondieron a la pregunta orientativa de esta revisión fueron seleccionados para la lectura completa. **Resultados:** De las 17 publicaciones seleccionadas, 8 abordan la relación entre la vitamina D y COVID-19, 5 alude a los datos epidemiológicos y las manifestaciones del virus, 9 discuten los mecanismos bioquímicos de la vitamina, su acción en el sistema inmunológico y frente a las manifestaciones respiratorias. **Conclusión:** Se debe llevar a cabo y alentar un mayor número de estudios sobre este tema a fin de colmar las lagunas científicas existentes.

**Descriptores:** Coronavirus; Inmunidad; Deficiencia de Vitamina D.

## Como citar este artigo:

Pimentel GMC. Vitamina D como intervenção potencial no COVID-19: uma revisão de escopo. Rev. Enferm. Digit. Cuid. Promoção Saúde. 2020;5(2):164-170. DOI:<https://doi.org/10.5935/2446-5682.20200027>

## INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) é uma doença epidêmica emergente, que acomete seres humanos e animais, definida como zoonose<sup>(1)</sup>.

São reconhecidos como deletérios à saúde humana sete subtipos de coronavírus, dois deles foram incumbidos por epidemias mais severas de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). O surto de SARS em 2003 e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 demonstram o alto grau de mortalidade em pacientes infectados por coronavírus, sendo a SARS referida com letalidade em torno de 10% e a MERS com letalidade em cerca de 30%<sup>(2)</sup>.

O vírus foi anunciado no final de 2019 em Wuhan, na China, e o indicativo de contágio interpessoal foi ratificado através de contato próximo com pacientes infectados e sintomáticos<sup>(3)</sup>. A transmissão por indivíduos com ausência de sintomas ainda não é bem definida na literatura, podendo estes apresentarem o surgimento dos primeiros sinais e sintomas em uma média de 2 a 6 dias após a infecção, variando de 0 a 14 dias. Podem ser citados como manifestações clínicas mais recorrentes: a tosse seca, temperatura corporal superior a 37,8°, dispneia e, em casos raros, manifestações gastrointestinais<sup>(1)</sup>. As condições severas associadas a afecções do trato respiratório são regularmente identificadas em indivíduos com fatores de risco, como doenças crônicas não transmissíveis (diabetes mellitus, asma, obesidade), imunossupressão, cardiopatias e pneumopatias<sup>(4)</sup>.

No dia 8 de junho de 2020, foram registrados um total de 7.000.766 casos confirmados, e 403.206 óbitos pelo coronavírus, COVID-19, no mundo, destacando os Estados Unidos como o país com o maior número de casos confirmados e de mortes, seguido do Brasil, que apresenta o segundo maior número de mortes pela doença<sup>(5)</sup>. No Brasil, em 7 de fevereiro, existiam 9 casos suspeitos, mas sem comprovação de casos confirmados, entretanto, no dia 1 de junho de 2020, foram evidenciados um total de 526.447 de casos confirmados, com maior concentração na região Sudeste, com 190.565 de indivíduos infectados, seguido do Nordeste, com 184.447 registros. O Centro-Oeste representa a região com o menor número de casos confirmados até o momento, com 18.525 infectados<sup>(6)</sup>.

Atualmente, não possuem intervenções terapêuticas fixadas para a doença. Na inexistência de tratamento específico para o novo coronavírus, se faz necessário investigar recursos alternativos para suprimir e limitar a reprodução e a disseminação do vírus<sup>(3)</sup>. É bem descrito na literatura que a alimentação adequada associada com nutrientes específicos favorece a resposta imunológica, considerando que

a idade, fatores genéticos, metabólicos, ambientais, fisiológicos, microbiológicos e nutricionais podem transmutar o desempenho do sistema imunitário<sup>(7)</sup>.

Diante do acometimento viral em escala mundial e da necessidade de investigação de novos métodos terapêuticos para a afecção por COVID-19, o presente estudo objetivou descrever os efeitos da vitamina D na infecção por COVID-19.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, elaborada de acordo com a metodologia de *scoping review* (análise de escopo), proposto pelo Instituto Jonna Briggs (JIB). A metodologia de *scoping review* está sendo vastamente empregada na área de ciências da saúde, com o intuito de sintetizar e difundir os resultados a respeito de um assunto, tendo como objetivo, mapear, por um método transparente, a condição de conhecimento em uma área temática, fornecendo visão descritiva dos conteúdos revisados, sem avaliar criticamente a qualidade das evidências disponíveis, como ocorre em uma revisão sistemática<sup>(8)</sup>.

Nesse entendimento, a estrutura desta revisão de escopo consiste em quatro etapas consecutivas: 1) Identificação da pergunta de investigação da pesquisa; 2) identificação dos estudos relevantes, que assegurem a abrangência dos propósitos da revisão; 3) seleção de estudos, concordando com os critérios preestabelecidos; 4) apresentação dos resultados.

Inicialmente, foi determinada a pergunta norteadora do estudo: “Quais as evidências científicas sobre os efeitos da vitamina D no sistema imune, na síndrome respiratória aguda grave e no COVID-19?”. O levantamento bibliográfico foi realizado no período de março a junho de 2020. Posteriormente, após a definição da pergunta, foram utilizadas palavras indexadas para captação dos artigos alusivos ao tema: “imunidade”; “nutrição”; “coronavírus”; “calciferol”; “deficiência de vitamina D”, nas plataformas de pesquisa Scielo, PubMed e Medline. Foram avaliadas as palavras inclusas nos títulos e resumos. A seleção dos artigos foi determinada a partir do critério de inclusão, no qual os estudos respondiam à questão norteadora desta revisão, estes foram selecionados para a leitura na íntegra. Os artigos que compuseram a metodologia deste estudo foram exceção por não se enquadrar ao critério de inclusão proposto.

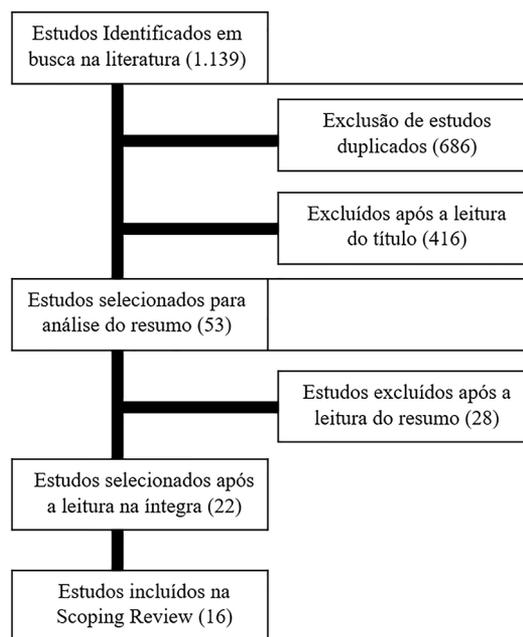
## RESULTADOS

Foram encontrados 1.139 estudos. Na sequência, foi realizada a identificação e a exclusão dos 686 artigos duplicados, restando 444. Destes, após a leitura

dos títulos, 416 foram excluídos por não atenderem o objetivo proposto nesta revisão. Os 53 que seguiram na seleção tiveram seus resumos lidos; destes, 28 foram excluídos. O motivo que justifica a exclusão dos artigos foi por não tratarem de modo principal os efeitos da vitamina D em infecções virais. A figura 1 apresenta o fluxograma de seleção das publicações desta revisão, conforme recomendações do JBI, segundo checklist adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>(9)</sup>.

Ao final, foram identificados 16 artigos que se enquadraram aos requisitos do estudo. Foram selecionados artigos publicados no período entre 2010 e 2020, sendo que a coleta e atualização dos dados ocorreram entre 28 de março a 29 de junho de 2020. Após a realização de uma busca online, foi incluída uma dissertação de doutorado, totalizando 17 estudos utilizados para a síntese desta revisão. Das 17 publicações selecionadas, 8 abordam a relação entre a vitamina D e o COVID-19, 5 aludem dados epidemiológicos e manifestações do vírus, 9 discorrem sobre os mecanismos bioquímicos da vitamina, sua atuação no sistema imunológico e diante de manifestações respiratórias.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos, adaptado do PRISMA



pele humana, através da irradiação solar ultravioleta-B (UV-B), é possibilitada a conversão da molécula provitamina D3 (7- dehidrocolesterol) – disposta em toda extensão da pele – em pré-vitamina D3 - que ao sofrer isomerização térmica é rearranjada em calciferol. No fígado o calciferol sofre a primeira hidroxilação, mediada por uma enzima citocromo P450-like, convertendo-a em calcidiol (25- hidroxivitamina D), representante da principal forma circulante da vitamina D, com uma meia-vida de 2-3 semanas. Posteriormente, a molécula de calcidiol é encaminhada para os rins, na qual sofre nova hidroxilação para sua forma mais ativa – 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol). O calcitriol é produzido nas células tubulares proximais renais por ação da enzima 25- hidroxivitamina D-1- $\alpha$ hidroxilase<sup>(11-13)</sup>.

A circulação da vitamina D ocorre através de sua ligação com uma proteína ligadora de vitamina D, estando uma pequena porção ligada a albumina. É reconhecida a hidroxilação extra renal da vitamina D, responsável em originar a vitamina que atua de maneira autócrina e parácrina, desempenhando ações inibidoras da proliferação celular, promovendo diferenciação celular e regulação imunológica<sup>(14)</sup>.

Os níveis séricos de vitamina D, podem ser reflexos entre o aporte alimentar e a síntese cutânea. Fatores como a exposição ao sol e o tempo passado no exterior, a dieta e uso de suplementos, a latitude, a estação do ano, a idade, a coloração da pele, a capacidade de síntese

## DISCUSSÃO

### Bioquímica e metabolismo da vitamina D

As vitaminas são um grupo de nutrientes orgânicos, requisitadas em baixas quantidades para diversas atividades metabólicas, e comumente não são sintetizadas no organismo. A vitamina D não constitui especificamente uma vitamina pela aptidão em que a estrutura orgânica tem em produzi-la, apresentando recursos de ação similar aos hormônios<sup>(11)</sup>.

O calciferol ou vitamina D, são termos globais que incluem uma agregação de moléculas lipossolúveis que tem como fundação a estrutura de 4 anéis de colesterol. Esta pode ser encontrada na forma de colecalciferol ou vitamina D3, quando proveniente de fontes alimentares de origem animal ou na forma de ergocalciferol, ou vitamina D2 de origem vegetal. A alimentação consiste em uma forma reduzida de vitamina D, uma vez que sua concentração nos alimentos é baixa, com exceção de alguns peixes oleosos (salmão, cavala e sardinha), alguns óleos de peixe (óleo de fígado de bacalhau), gema de ovo e vísceras como o fígado. Alguns países suplementam calciferol em alimentos como leite, cereais, iogurte e queijos, visando reduzir carências nutricionais<sup>(11-12)</sup>.

Em decorrência da capacidade fotossintética da

**Quadro 1 .** Estudos encontrados conforme ano de publicação, autoria, periódico/instituição, título e tipo de publicação.

Estudo	Ano	Autoria	Periódico/Instituição	Título	Tipo de publicação
1	2020	Zang L, Liu Y <sup>3</sup>	Journal of Medical Virology	Potential Interventions for Novel Coronavirus in China: A Systematic Review.	Artigo
2	2018	Biasebetti MC, Rodrigues ID, Mazur CE <sup>7</sup>	Visão Acadêmica	Relação do consumo de vitaminas e minerais com o sistema imunitário: uma breve revisão	Artigo
3	2016	Catarino AM, Claro C, Viana I <sup>11</sup>	Jornal da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia	Vitamina D – Perspectivas atuais.	Artigo
4	2010	Sarni RO, al <sup>12</sup>	Revista Brasileira de Alergologia e Imunopatologia	Micronutrientes e sistema imunológico	Artigo
5	2011	Castro LC <sup>13</sup>	Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo	O sistema endocrinológico vitamina D.	Artigo
6	2013	Ribeiro Tavares Luís AS <sup>14</sup>	Revista Portuguesa de Imunoalergologia	Vitamina D e asma brônquica.	Artigo
7	2010	Maeda SS <sup>15</sup>	Programa de Pós graduação em Nutrição	Análise dos fatores determinantes para as concentrações de 25- hidroxí-vitamina D em diferentes populações da cidade de São Paulo: the São Paulo Vitamin D Evaluation Study(SPADES).	Dissertação
8	2010	Marques CD, et al <sup>16</sup>	Revista Brasileira de Reumatologia	A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes	Artigo
9	2017	Martineau AR, et al <sup>17</sup>	BMJ	Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of participants' individual data	Artigo
10	2019	Martineau AR, et al <sup>18</sup>	Health Technology Assessment	VitaminD supplementation to prevent acute respiratory infections: meta-analysis of participant data	Artigo
11	2020	Ribeiro H, al <sup>19</sup>	Revista Saúde Pública	Does Vitamin D play a role in the management of Covid-19 in Brazil?.	Artigo
12	2020	Kara M, et al <sup>20</sup>	British Journal Nutrition	Scientific strabismus ortworelated pandemics: coronavirusdisease andvitamind deficiency	Artigo
13	2020	Iddir M, et al <sup>21</sup>	Nutrients	Strengtheningthe Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Dietand Nutrition: Considerations during the COVID- 19 Crisis	Artigo
14	2020	Calder P, Carr A, Gombart A <sup>22</sup>	Nutrients	Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections	Artigo
15	2020	Grant WB, et al <sup>23</sup>	Nutrients	Evidencethat VitaminD Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths	Artigo
16	2014	Nonnecke BJ, et al <sup>24</sup>	Journal Dairy Science	Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vi-tamin-replete prerinant calves.	Artigo
17	2020	Caccialanza R, et al <sup>25</sup>	Nutrition	Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol.	Artigo

relacionada com a idade e a sua cobertura (roupa, protetor solar) podem determinar os níveis séricos desta vitamina<sup>(15)</sup>.

### Ação da vitamina D na imunidade

Nos últimos anos, cresceu o número de estudos que atribuem efeitos imunológicos à vitamina D, concedendo-lhe papel profilático ou terapêutico para doenças autoimunes, doenças crônicas e doenças infecciosas. Responsável por desempenhar diversas funções no metabolismo do cálcio e do fósforo, o calciferol realiza interação com o sistema imunitário através de sua atividade de diferenciação e regulação dos macrófagos, linfócitos e células natural Killer, além de influenciar na produção de células *in vitro* e *in vivo* <sup>(11)</sup>. Dentre os efeitos imunomoduladores demonstrados destacam-se: redução na produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon-gama (INF $\gamma$ ) e do fator de necrose tumoral (TNF); inibição da expressão de interleucina-6 (IL-6) e da secreção e síntese de autoanticorpos pelos linfócitos B<sup>(7)</sup>.

As principais funções desempenhadas pela vitamina D no sistema imunológico consistem em: regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4, elevação da quantidade e ação das células T reguladoras, inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas, diminuição da produção das citocinas interferon-g, IL-2 e TNF- $\alpha$ , mediante células Th1 e estímulos de função celular da Th2 helper, inibição da produção de IL-17 a partir de células Th17 e excitação de células natural Killer *in vivo* e *in vitro*<sup>(16)</sup>.

### Vitamina D e síndrome respiratória aguda

Estudos observacionais demonstram ligações consistentes entre deficiência de vitamina D e vulnerabilidade a infecções agudas no trato respiratório, uma vez que, o calcitriol sustenta estímulos de peptídeos antimicrobianos em resposta a infecções virais e bacterianas<sup>(17-18)</sup>.

Martineau e colaboradores (2017) ao realizarem uma revisão sistemática com metanálise sobre a suplementação de vitamina D, na prevenção de infecções agudas do trato respiratório, relataram que a suplementação de vitamina D reduziu o risco de infecções respiratórias agudas em todos os participantes. Na avaliação de subgrupos, observaram que a suplementação diária ou semanal teve efeito protetor sem doses em bolus adicionais, entretanto, aqueles que receberam doses adicionais em bolus não apresentaram melhora. Indivíduos que apresentavam níveis séricos de vitamina D baixos, apresentaram efeitos protetores maiores com a suplementação

diariamente ou semanal quando comparado com pacientes com níveis basais normais<sup>(17)</sup>.

Em uma revisão sistemática com metanálise, realizada por Martineau et. al. (2019), demonstrou que a suplementação de vitamina D foi capaz de reduzir as exacerbações da asma, promovendo um efeito protetor. Em contrapartida, em pacientes com exacerbação obstrutiva crônica da doença pulmonar, não houve efeito protetor significativo oriundo da suplementação de vitamina D para este grupo<sup>(18)</sup>.

### Vitamina D e COVID-19

Pessoas infectadas pelo novo coronavírus podem desenvolver um quadro de carência de vitamina D, uma vez que a exposição limitada a luz solar em períodos de isolamento social reduz a síntese da vitamina, sendo esse o seu principal mecanismo de produção, responsável por cerca de 85 a 90% de sua conversão<sup>(7, 19)</sup>. O COVID-19 foi descoberto em dezembro de 2019, durante o inverno. Adultos jovens e idosos foram os principais acometidos pelo vírus<sup>(9)</sup>.

Os pneumócitos são capazes de converter em meio intracelular a 25 hidroxivitamina D inativa para sua forma ativa 1,25 dihidroxivitamina D, reduzindo citocinas inflamatórias e aumentando os peptídeos (peptídeo antimicrobiano inato cathelicidin). A catelicidina, detém as taxas de replicação viral e reduz a condensação de citocinas pró-inflamatórias que geram a inflamação que danifica o revestimento pulmonar, ocasionando a pneumonia. Além disso, auxilia no aumento de citocinas anti-inflamatórias<sup>(20-23)</sup>.

Como já citado, a redução dos níveis basais de 25-hidroxivitamina D, aumenta a suscetibilidade para o acometimento de infecções respiratórias agudas. Em um estudo realizado em bezerros, foi relatado que a condição sérica da vitamina D pode causar a infecção pelo coronavírus bovino<sup>(24)</sup>.

Recentemente, uma revisão recomendou a suplementação de 250  $\mu$ g de vitamina D 3 por semanas, ou por um mês, em pessoas em risco de infecção por COVID-19, visando o aumento acelerado das concentrações de 1,25 dihidroxivitamina D e, seguidamente, 125  $\mu$ g desta vitamina no acompanhamento, objetivando alcançar valores superiores a 40-60ng/ml<sup>(20)</sup>.

O foco particular na vitamina D, é alegado pela ascensão de evidências de que sua suplementação e restauração aos níveis normais, em indivíduos infectados, podem melhorar a reabilitação imunológica durante a terapia antirretroviral, aumentando a imunidade contra patógenos<sup>(25)</sup>.

É amplamente encontrado na literatura, estudos que abordem o mecanismo de atuação da vitamina

D, entretanto, a falta de estudos anteriores, publicados nas principais bases de dados nacionais ou internacionais, que abordem a relação entre vitamina D e o COVID-19, pode ser citada como limitação deste estudo. Perante isso, vale ressaltar a necessidade de desenvolver estudos que preencham essa lacuna científica.

## CONCLUSÃO

A partir dessas exposições, conclui-se que, o período de isolamento social, medida combatente na disseminação do COVID-19, pode contribuir para o quadro de hipovitaminose D, aumentando a vulnerabilidade para a ocorrência de infecções respiratórias agudas. Em bezerros, a condição sérica deste nutriente pode favorecer o acometimento de infecções por coronavírus bovino. A suplementação de vitamina D, em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, pode melhorar a atividade imunológica durante a terapia antirretroviral. Uma quantidade maior de estudos com esta temática deve ser realizada e incentivada, de modo a preencher as lacunas científicas ainda existentes.

## COLABORAÇÃO DOS AUTORES

Gerenciamento do Projeto, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição: Giselly Maria da Costa Pimentel.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (covid-19) na atenção primária saúde. 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/20/20200318-ProtocoloManejo-ver002.pdf>
2. Lana RM, Coelho FC, Gomes MF, Cruz OG, Bastos LS, Villela DA et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva Cad Saúde Pública. 2020; 26 (3): 1-5. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2020000300301&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000300301&lng=en) Doi: 10.1590/0102-311x00019620
3. Zhang L, Liu Y. Potential Interventions for Novel Coronavirus in China: A Systematic Review. J Med Virol. 2020; 92(5):479-490. doi:10.1002/jmv.25707
4. Nobre A, Sousa R, Santos M, Barbagelata L, Costa Junior E, Lima D et al. Primeira detecção de coronavírus humano associado à infecção respiratória aguda na Região Norte do Brasil. Rev Bras Epidemiol. 2020; 5(2): 37-41. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232014000200005&lng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232014000200005&lng=pt).
5. BBC News Brasil. Coronavírus: o mapa que mostra o alcance mundial da doença. BBC News Brasil (Internet). Acessado em 08 jun. 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51718755>
6. Brasil. Ministério da saúde. Pannel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
7. Biasebetti MC, Rodrigues ID, Mazur CE. Relação do consumo de vitaminas e minerais com o sistema imunitário: uma breve revisão. Visão Acadêmica. 2018; 19(1): 130-136.
8. Ferraz L, Pereira RP, Pereira AM. Tradução do conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo. Rev Saúde Pública. 2019; 43(2): 200-216. Doi. 10.1590/0103-11042019S215
9. Peçanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso AS. Prevalência de deficiência de vitamina D e sua relação com fatores associados à sibilância recorrente. J Bras Pneumol. 2019; 45(1): 1-6.
10. Joanna Briggs Institute (JBI). Methodology for JBI Scoping Reviews - Joanna Briggs 2015. [Internet]. Australia: JBI; c2015. [cited 2015 Jul 10]. Available from: [http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari-viewers-Manual\\_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews\\_2015\\_v2.pdf](http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari-viewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v2.pdf)
11. Catarino AM, Claro C, Viana I. Vitamina D – Perspectivas atuais. J Societ Port Dermat Venerolog. 2016; 74(4): 345-353. <https://doi.org/10.29021/spdv.74.4.673>
12. Sarni RO, Souza FI, Cocco RR, Mallozi MC, Solé D. Micronutrientes e sistema imunológico. Rev Bras Alerg Immunopatol. 2010; 33(1): 8-13.
13. Castro LC. O sistema endócrino vitamínico D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55(8): 556- 575. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302011000800010&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800010&lng=en). <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>.
14. Ribeiro C, Tavares B, Luís AS. Vitamina D e asma brônquica. Rev Port Imunoalergologia. 2013; 21(2): 81-89. Disponível em: [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0871-97212013000200002&lng=pt](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-97212013000200002&lng=pt).
15. Maeda SS. Análise dos fatores determinantes para as concentrações de 25-hidroxi- vitamina D em diferentes populações da cidade de São Paulo: the São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo. 2010.
16. Marques CD, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte AL. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Rev Bras Reumatol. 2010; 50(1): 67-80.
17. 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 participants' individual data. BMJ. 2017; 356: i6583.
18. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: meta-analysis of participant data. Health Technology Assessment. 2019; 23(2): 1-14.
19. Ribeiro H, Santana KVS, Oliver SL, Rondó PH, Mendes MM, Charlton K, et al. Does Vitamin D play a role in the management of Covid-19 in Brazil?. Rev Saúde Pública. 2020; 54(53): 1-6. doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002545
20. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara O, Chang K, Ozçakar L. Scientific strabismus or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin d deficiency. British J Nutrition. 2020; 1-6. Doi: 10.1017/S0007114520001749
21. Iddir M, Brito A, Dingo G, Campo S, Samouda H, Frano M, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. Nutrients. 2020; 12(4): 1562.
22. Calder P, Carr A, Gombart A, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. Nutrients. 2020; 12(4): 1181.
23. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, Francis CB, Aliano J, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020;12(4): 988.

24. Nonnecke BJ, Mcgill JL, Ridpath JF, Sacco RE, Lippolis JD, Reinhardt TA. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhoea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. *J Dairy Sci.* 2014; 97(9): 5566-5579. Doi:10.3168/jds.2014-8293.
25. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition.* 2020; 74: 110835. Doi: 10.1016/j.nut.2020.110835.