



**COLEGIADO DO CURSO DE FARMÁCIA
COORDENAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D E SUA FUNÇÃO NA INFECÇÃO POR
COVID-19**

**ILHÉUS – BAHIA
2022**

NEIMIAS LIMA SANTANA

**A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D E SUA FUNÇÃO NA INFECÇÃO POR
COVID-19**

Artigo apresentado como pré-requisito
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia pela Faculdade Madre Thaís.
Orientadora: Prof. Clissiane S. V. Pacheco

**ILHÉUS – BAHIA
2022**

**A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D E SUA FUNÇÃO NA INFECÇÃO POR
COVID-19**

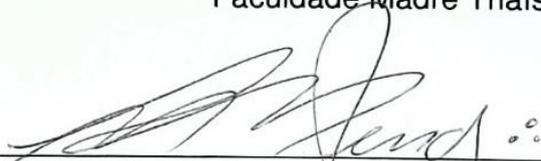
NEIMIAS LIMA SANTANA

Aprovado em 15/10/22

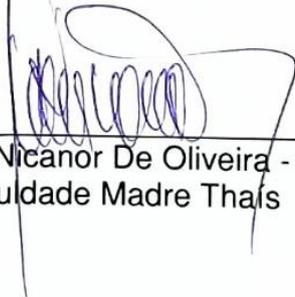
Banca Examinadora



Prof.^a Msc. Clissiane S. V. Pacheco - Orientadora
Faculdade Madre Thaís



Prof.^o. Marco Aurélio Miranda - Especialista
Faculdade Madre Thaís



Prof.^o. Esp. João Nicanor De Oliveira - Especialista
Faculdade Madre Thaís

Dedicatória

Dedico esse trabalho a Deus, que me deu a vida e sempre me deu forças na minha caminhada. Também dedico esse trabalho a minha família, esposa e em especial a meu pai, que muito me incentivou.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me dado a oportunidade e por ter me sustentado em toda jornada de estudos. A minha esposa e futura farmacêutica, Tayanne Cristal, que sempre esteve ao meu lado, minha mãe Vanúzia Santana, meu irmão Miquéias Santana, e meus amigos que sempre me incentivaram, deixo aqui os meus sinceros agradecimentos.

Agradeço também a minha coordenadora, Ana Dalva, por todo auxílio e dedicação demonstrado para com todos alunos durante todo o curso. A minha orientadora, Clissiane Pacheco, agradeço por toda atenção, conhecimento partilhado e pelo auxílio nesse trabalho de conclusão de curso. Por fim, agradeço a todos os professores que contribuíram direta e indiretamente para minha formação.

A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D E SUA FUNÇÃO NA INFECÇÃO POR COVID-

19

Neimias Lima Santana¹
Clissiane S. V. Pacheco²

RESUMO

O vírus SARS-COV-2, surgiu no fim do ano de 2019 na cidade de Wuhan, China, causando uma pandemia pela fácil disseminação do vírus. A sua forma de ação no organismo humano é uma síndrome respiratória aguda promovendo uma inflamação exagerada ou liberação de citocinas em excesso. Estudos recentes mostram que a vitamina D tem um papel fundamental na modulação do sistema imunológico combatendo os estágios mais graves dessa doença, além de melhorar a função pulmonar. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos da Vitamina D, mostrando a relação da prevenção e tratamento do COVID-19, descrevendo a fisiologia da doença e avaliando os desfechos clínicos da sua suplementação. Para tanto empregou-se a revisão integrativa de literatura como metodologia escolhida, utilizando as bases de dados (SCIELO, LILACS, PUBMED, MEDLINE, PEDro e Google Acadêmico). A coleta de dados foi realizada no período de Janeiro a Junho de 2022. Diante do exposto por esse estudo é possível concluir que o papel da vitamina D é de grande importância nas infecções virais por possuir mecanismos anti-inflamatório, a eficiência o sistema imunológico, com ênfase a infecção respiratória pelo vírus da SARS-CoV-2, visto que produziu uma resposta eficaz na neutralização da inflamação exagerada por esse vírus (citocinas excessivas e exuberantes).

Palavra-chave: COVID-19. Pandemia 2020. Vitamina D. Infecção respiratória aguda.

ABSTRACT

The SARS-COV-2 virus emerged in late 2019 in the city of Wuhan, China, causing a pandemic due to the easy spread of the virus. Its form of action in the human body is an acute respiratory syndrome promoting an exaggerated inflammation or release of excess cytokines. Recent studies show that vitamin D plays a key role in modulating the immune system, fighting the most serious stages of this disease, in addition to improving lung function. The objective of this study was to evaluate the effects of Vitamin D, showing the relationship between prevention and treatment of COVID-19, describing the physiology of the disease and evaluating the clinical outcomes of its

supplementation. Therefore, the integrative literature review was used as the chosen methodology, using the databases (SCIELO, LILACS, PUBMED, MEDLINE, PEDro and Google Scholar). Data collection was carried out from January to June 2022. In view of the exposed by this study, it is possible to conclude that the role of vitamin D is of great importance in viral infections because it has anti-inflammatory mechanisms, the efficiency of the immune system, with emphasis on respiratory infection by the SARS-CoV-2 virus, as it produced an effective response in neutralizing the exaggerated inflammation caused by this virus (excessive and exuberant cytokines).

Keyword: COVID-19; Pandemic 2020; Vitamin D; Acute respiratory infection.

¹Discente do curso de Farmácia da Faculdade Madre Thais – FMT, Rod. Ilhéus | Olivença - São Francisco, Ilhéus - BA, 45659-226.

²Docente e orientadora do curso de Farmácia da Faculdade Madre Thais – FMT

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. METODOLOGIA	11
3. REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO	13
3.2 VITAMINA D	15
3.2.1 Níveis ideais de vitamina D	15
3.2.2 Vitamina D e o sistema imunológico	17
3.3 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS	18
3.4 INFECÇÃO PELO VÍRUS DA COVID 19.....	18
3.5 ASSOCIAÇÃO DO VÍRUS DA COVID 19 COM A VITAMINA D	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1 INTRODUÇÃO

O vírus SARS-COV-2, causador da COVID-19 e responsável pela síndrome respiratória aguda, pertence à família Coronaviridae e possui grande semelhança estrutural com o SARS-COV-1, que no ano de 2003 foi responsável pelo surto de SARS. O SARS-COV-2 liga-se a células alvo através de uma proteína que está presente em maior quantidade nas células do pulmão, quando ligadas, o vírus penetra a célula, se aloja em uma vesícula e se multiplica dentro do endossomo até que haja a liberação no organismo, onde esse processo se repetirá (SBPC, 2020).

A transmissão da COVID-19 pode ser feita através de gotículas que podem estar suspensas no ar ou pelo contato com superfícies contaminadas, desde que, esse contato consiga atingir a boca, nariz ou olhos. A transmissão também pode ser direta, através do contato com a saliva ou secreções de pessoas infectadas (OPAS, 2020). A OMS (2020) declarou estado de pandemia em 11 de março de 2021 devido à grande disseminação do vírus e a grande quantidade de mortos por ele.

Atualmente, existem vários projetos de pesquisa para tratamento do COVID-19 com base em medicamentos como anti-inflamatórios e antivirais. Além dos estudos em novas substâncias, está sendo analisado a suplementação de vitamina D como alternativa para prevenção e tratamento do COVID-19, pois ela possui ações anti-inflamatória e antiviral, promovendo a proteção pulmonar (SEIJO, 2020).

A vitamina D, ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, é produzida no organismo humano de forma endógena após exposição à radiação ultravioleta. A grande maioria da vitamina D no organismo, cerca de 80%, é produzida na pele quando há exposição solar. Após formada, a vitamina D circula através de ligação proteica podendo chegar a vários órgãos (GALVÃO *et al*, 2013).

Dentre as funções da vitamina D, destacam-se função regulatória no metabolismo dos ossos, atua no processo de absorção do cálcio e a regulação do fosfato de cálcio no soro, além disso, é responsável pela modulação da defesa do organismo humano contra agentes externos como patógenos e antígenos, sendo de grande importância para o sistema imunológico. Existem muitos receptores de vitamina D espalhados por vários órgãos e em quase todas as células e tecido (LOPEZ *et al*, 2020).

Apesar das informações relacionadas a função da vitamina D e possuir orientação clínica voltada a saúde pública com aplicação histórica e evidenciada a sua importância, a ação profilática ou curativa nas infecções respiratórias, principalmente as causadas pela COVID-19 não foram comprovadas.

O intuito dessa revisão foi buscar informações adicionais para avaliar a importância da suplementação de vitamina D na prevenção e tratamento da COVID-19, analisando diferentes concentrações e doses, como também os diferentes subgrupos populacionais existentes.

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi descrever os efeitos da Vitamina D, no tratamento da COVID-19, descrevendo a fisiologia da doença e avaliando os desfechos clínicos da sua suplementação.

2. METODOLOGIA

Este estudo tratar-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e exploratório, desenvolvida a partir de materiais elaborados, tais como: pesquisas, artigos, livros e outros. As pesquisas que foram feitas para o desenvolvimento desse estudo, utilizaram as seguintes bases de dados: *LILACS*, *PEDRO*, *PUBMED*, *MEDLINE*, *SCIELO*, e Google Acadêmico. A coleta de dados foi realizada no período de Julho de 2021 a Junho de 2022.

Foram selecionados artigos, pesquisas e estudos que foram publicados entre o período de 2010 a 2022, sendo utilizados os internacionais e nacionais, escritos na linguagem inglês e português, aos quais foram encontrados utilizando os descritores: COVID-19; Pandemia 2020; Vitamina D; Concentração ideal de vitamina D; Infecção respiratória aguda.

Os critérios de inclusão foram: artigos científicos publicados dentro do recorte temporal de 12 anos, artigos que foram disponibilizados de maneira completa, material publicado em inglês e português. Já os critérios de exclusão foram: artigos publicados fora do recorte temporal; inclusão de método de pesquisa alternativo, artigos disponibilizados de maneira parcial e artigos duplicados.

A coleta de dados foi realizada na seguinte ordem: leitura exploratória do título e objetivos de modo a analisar a relevância do material bibliográfico em relação ao assunto do presente estudo; leitura dos materiais previamente filtrados na leitura inicial; registro das informações extraídas a partir das leituras dos materiais incluídos neste estudo. Após estes procedimentos foi feita uma leitura analítica no intuito de organizar as informações contidas nas pesquisas selecionadas a fim de identificar tópicos propostos nos objetivos desta revisão.

Foi feita uma leitura prévia exploratória e seletiva do material consultado no intuito de estabelecer uma diversidade de abordagem do tema a ser estudado mantendo uma relação entre as informações e o problema proposto, verificando dessa forma em que medida a obra consultada interessa a pesquisa.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico é o conjunto de células, tecidos e órgãos que fazem parte da resposta imunológica de um indivíduo, formado por uma “barreira” (física, química e biológica) que impede um patógeno de se instalar nesse organismo, esse sistema é distribuído na circulação sanguínea e linfática. Para mantê-lo em total homeostase com o todo, é necessário o auxílio de concentrações adequadas de alguns elementos como vitaminas e minerais, além de uma boa alimentação, proporcionando bem-estar e auxiliando a capacidade cognitiva (ALEXANDRE et al, 2020).

Algumas vitaminas são consideradas como as mais importantes ao sistema imunológico, uma vez que essas são responsáveis pelo auxílio do seu funcionamento, elas são: vitamina C, E, D, A, Zinco e Selênio. Outras vitaminas como a B6, também conhecida como piridoxina, também auxilia nesse funcionamento, participando da regulação das respostas imunológicas, pode ser encontrada facilmente por estar em abundância em muitos alimentos (OLIVEIRA *et al*, 2021).

A vitamina A está envolvida nas funções da visão e ao epitélio das mucosas onde existem ações imunológicas. Sua deficiência no organismo humana provoca redução da quantidade de linfócitos T em circulação, e isso aumenta a probabilidade de infecções. Estudos demonstram que a concentração de vitamina A no organismo humano abaixo da ideal pode ser reconhecido como problema de saúde pública. Uma das causas da sua deficiência é o consumo insuficiente de alimentos contendo essa vitamina, como a cenoura, abóbora, fígado, além da batata doce, damasco seco e brócolis (QUEIROZ *et al*, 2013)

A vitamina C possui ações variadas, como no melhoramento da quimiotaxia dos neutrófilos, também na fagocitose e está presente na purificação microbiana. Elas auxiliam o aumento de células T, natural killer e modulam suas funções antioxidante, ajudam na resistência às infecções através da atividade imunológica de leucócitos. A acerola é a fruta que possui maior concentração de vitamina C, mas além dela, outras frutas cítricas são muito conhecidas, como a laranja e o limão, muitos vegetais também possuem a vitamina C (SILVA; DE JESUS; RODRIGUES, 2021).

A função principal da vitamina E é proteger contra composições tóxicas as membranas das células, radicais livres que são liberados por radiação química que pode criar problemas às células estimulando o envelhecimento celular e podendo provocar processos cancerígenos. Ela consegue estimular o sistema imunológico na produção de células de defesa e auxilia a formação de citocinas. Alimentos que possuem grandes quantidades de vitamina E são o trigo, o arroz que é muito utilizado nas refeições brasileiras, as amêndoas, castanha, gema de ovo e em vários outros vegetais (BERTAGNON *et al*, 2014).

Um nutriente muito importante e que está envolvido em muitas reações metabólicas no organismo é o ácido fólico, ele está presente no crescimento e desenvolvimento das células, participa na síntese de proteínas e na formação de hemácias. A carência do ácido fólico deixa os glóbulos vermelhos menos resistentes, por também ser responsável pela maturação dessas células. As melhores fontes de B9, mais conhecido como ácido fólico, são feijão, fígado, espinafres, rim, brócolis, batatas e pão de trigo, são excelentes fontes dessa vitamina e muito importantes para formação dos leucócitos (OLIVEIRA *et al*, 2021).

O zinco está envolvido na participação e formação de várias enzimas, elas são participantes diretas do mecanismo dos carboidratos. Para a maioria dessas enzimas o zinco tem função de catalizador, também tem função estrutural e regulador enzimático. O zinco possui participação na síntese e também na degradação de carboidratos, assim como proteínas e lipídeos, ele tem um papel muito importante na manutenção e desenvolvimento do sistema imunológico (OLIVEIRA *et al*, 2021).

3.2 VITAMINA D

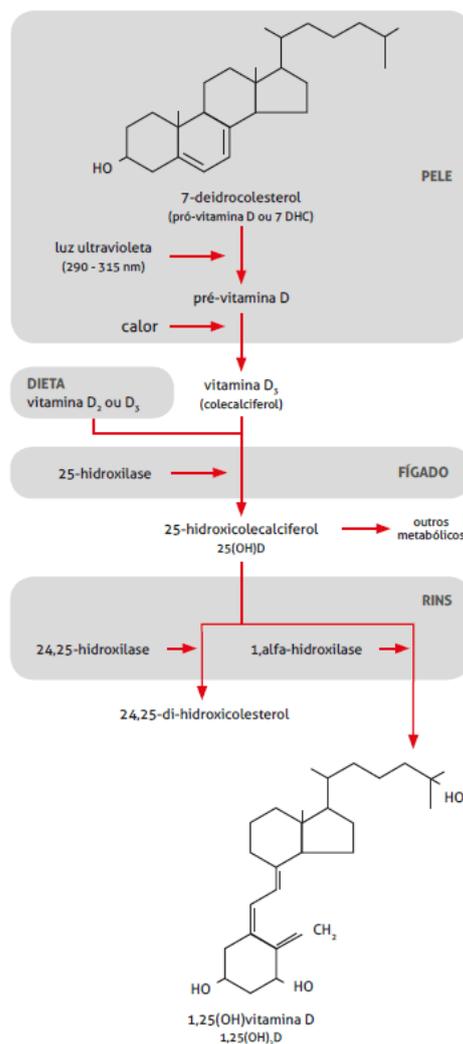
Logo no início o uso da vitamina D foi impulsionada por vários países por ser reconhecido, não apenas pela sua função no sistema ósseo, mas também por participar da saúde cardiovascular e está associado a funções do sistema imunológico. O termo vitamina D abrange um grupo particular de moléculas denominadas secosteróides, esse grupo é proveniente do 7-deidrocolesterol, associado a uma série de reações enzimáticas e fotolíticas em células de diversos tecidos. Essa nomenclatura engloba tanto a forma ativada 1,25-di-hidroxivitamina D, como também os seus precursores e seus produtos de degradação (CRUZ; MOURA; DANTAS, 2020).

Após o conhecimento sobre a vitamina D, observou-se que a sua principal característica está relacionada à manutenção dos níveis séricos de cálcio e fósforo. A presença da vitamina D e também a sua atuação adequada, é essencial para que os níveis desses minerais no organismo tenham ação promotora de sustentação dos processos celulares, a calcificação óssea e a função neuromuscular (OLIVEIRA *et al*, 2014).

A vitamina D ou calciferol, é considerada lipossolúvel e pode ser obtida pela dieta na ingestão de alimentos de origem vegetal ou de origem animal. Como as fontes alimentares ricas em vitamina D são escassas, a principal fonte para os seres humanos é a produção cutânea que é catalisada pelos raios solares UVB. Quando na pele, a vitamina ainda está inativada e mediante a exposição de raios UVB sofre a conversão para a sua forma ativa. No entanto, a mesma radiação que leva à produção e formação da vitamina também pode ser carcinogênica. Embora a exposição solar seja uma medida eficaz para a aquisição e absorção da vitamina D pelo organismo, a exposição excessiva ao sol pode causar riscos à saúde, como câncer de pele, queimaduras e desidratação, principalmente em pessoas idosas (PENA *et al*, 2021).

O 7-desidrocolesterol está presente na via de formação do colesterol e é conhecido como precursor da pré-D, posteriormente ela se transforma em vitamina D devido a um desarranjo de temperatura da sua estrutura molecular, este, causado pela radiação solar ou UV. Na primeira etapa para a bioativação da 25OHD o fígado é o maior responsável pela 25-hidroxilação. Na segunda etapa, no rim, a 25(OH)-D será transformada pela 1 α hidroxilação em 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (BIKLE, 2010).

Figura 1: Síntese da 1,25(OH)vitamina D



Fonte: (GALVÃO et al, 2013)

3.2.1 Níveis ideais de vitamina D

As sociedades científicas criaram várias diretrizes afim de trazer novas compreensões sobre a função e metabolismo da vitamina D, bem como as recomendações quanto a sua suplementação e concentrações ideais no organismo. Contudo, existe atualmente uma ampla discussão sobre seus níveis séricos e os riscos de complicações na saúde humana (ZANIELLI, 2020).

Exames laboratoriais para identificação da concentração de 25 hidroxivitamina D presente no organismo são fundamentais para se iniciar um tratamento eficaz com base nos resultados atualizados do indivíduo (FERREIRA et al, 2017).

O Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da SBEM, presidido pela Dra. Carolina Moreira, informou que os valores de normalidade da 25 OH vitamina D vêm sendo discutidos há algum tempo pelas Sociedades. Esse valor de referência de 30 ng/mL havia sido proposto pela Endocrine Society e a SBEM. O posicionamento do Departamento após a alteração é de que: Maior do que 20 ng/mL é o desejável para população geral saudável; Entre 30 e 60 ng/mL é o recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos; Entre 10 e 20 ng/mL é considerado baixo com risco de aumentar remodelação óssea e, com isso, perda de massa óssea, além do risco de osteoporose e fraturas; Menor do que 10 ng/mL muito baixa e com risco de evoluir com defeito na mineralização óssea, que é a osteomalácia, e raquitismo. Os pacientes, nestes casos, apresentam dor óssea, fraqueza muscular e podem ter fraturas; e acima de 100 ng/mL é considerado elevado com risco de hipercalcemia (quando a quantidade de cálcio no sangue é maior do que o normal) e intoxicação (SBEM, 2017)

Estudos mostram que em todo mundo, há uma grande prevalência de hipovitaminose D, ela foi relacionada a alguns pontos específicos, como pigmentação da pele, localização geográfica, estação do ano, dieta, exposição solar e idade superior a 60 anos. O grupo de risco de pessoas com hipovitaminose D incluem idosos com idade superior a 60 anos, gestantes, pessoas com doença renal crônica, entre outros (FERREIRA et al, 2017).

A deficiência de vitamina D foi correlacionada a dores musculares, fraqueza e dor óssea em pessoas de todas as idades. Em idosos, foi visto que é a principal causa de fraturas ósseas, especialmente fraturas do quadril, por haver maior incidência em pessoas nessa idade do que em jovens. O tratamento consiste na ingestão de doses diárias de vitamina D, geralmente por via oral, durante um tempo pré estabelecido. Depois de um mês, a dose costuma ser gradativamente reduzida até chegar à dose recomendada (ZANIELLI, 2020).

3.2.2 Vitamina D e o sistema imunológico

Dentre as inúmeras funções da vitamina D no sistema imunológico, estão o bloqueio da diferenciação da célula B, inibição da proliferação das células B e células T, também influenciam a maturação das células T e favorece a indução das células T reguladoras. A ação da vitamina D proporciona redução das citocinas inflamatória, por reduzir a sua produção e estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias (ARANOW, 2011).

Os peptídeos antimicrobianos são influenciados pela vitamina D e isso faz com que haja um crescimento da imunidade inata no organismo. Por ser um modulador da imunidade adaptativa a vitamina D pode ter ação anti-inflamatória, isso porque ela reprime a produção de citocinas pró-inflamatórias (CRUZ, 2020).

O sistema respiratório está diretamente em contato com o meio ambiente, e isso, o deixa suscetível a infecções por patógenos. A defesa imunológica do organismo humano é composta pelo sistema imunológico inato, que é a primeira linha de defesa e posteriormente irá estimular a ativação do sistema imunológico adaptativo (BIKLE, 2022).

Algumas das principais células que estão presentes no sistema respiratório são as células dendríticas, macrófagos alveolares e o epitélio das vias aéreas. Essas células apresentam uma enzima que produz a vitamina D, a CYP27B1, assim como o receptor da 1,25(OH)₂D. Os TLRs são receptores para o reconhecimento viral e estes também estão presentes nessas células (BIKLE, 2022).

Em crianças, a vitamina D também reduz a ocorrência de infecção do trato respiratório superior (ITRS) e diminui a carga viral da hepatite C. O calcitriol, no entanto, também diminui a atividade das células polimorfonucleares (PMNs). A vitamina D também é uma molécula imunomoduladora para o sistema imunológico inato, levando ao aumento da quimiotaxia, fagocitose, fusão fagolisossomal e função de barreira melhorada nas células inatas. A catelicidina e as defensinas γ 2 são produzidas através da regulação positiva da vitamina D3 do AMPc em macrófagos, monócitos e células epiteliais. Também foi demonstrado que aumenta o AMPc e diminui as citocinas anti-inflamatórias em adultos com sepse. A mesma associação não foi observada em crianças, contudo, a vitamina D3 também mostrou regulação positiva de Tregs no diabetes tipo 1.5,6 (YAQINUDDIN; AMBIA; ALAUJAN, 2022).

3.3 DOENÇAS RESPIRATÓRIA

Doenças respiratórias é definida como doença ou infecção causada no trato respiratório superior ou inferior promovendo a obstrução do ar, tanto a nível nasal quanto a nível bronquiolar e pulmonar, variando em: infecções agudas (pneumonias e resfriados) e infecções graves (tuberculose). Embora as infecções das vias respiratórias superiores sejam mais frequente, essa raramente causa ao indivíduo risco de vida, contudo, as infecções do trato respiratório inferior são as principais contribuintes para a morte (tuberculose, pneumonia, bronquiolite e mais recentemente a COVID-19 (FILHO et al, 2017).

Segundo a OMS (2014) as infecções respiratórias são a causa principal de morbimortalidade entre as doenças infecciosas em todo o mundo, geralmente causada por vírus ou bactérias, e mais raramente mistas (bactérias e vírus simultaneamente), principalmente em crianças e adolescentes. Em nível global cerca de 16 mil crianças menores de 5 anos morrem por ano em decorrência de pneumonia.

As infecções respiratórias são doenças de alto contágio devido ao seu grau de propagação, podendo ser transmitida através de gotículas liberadas pelo espirro, saliva, bocejo ou através da fala. As infecções do trato respiratório superior são facilmente encontrada em todo o mundo apresentando sintomatologia autolimitada, gerando quadros leves a moderado, no entanto são causas frequentes de consumo de medicamentos e absenteísmos, considerando um auto impacto socio economico (FILHO et al, 2017).

3.4 INFECÇÃO PELO VÍRUS DA COVID 19

A COVID 19 é uma infecção respiratória causada pelo vírus da família Coronavírus, descoberta no fim do ano de 2019 na cidade de Wuhan, China, dando origem a pandemia anunciada em 12 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde, pela sua alta taxa de contágio. As principais forma de contágio desse vírus são: tosse, espirro e saliva, bem como contato com as mucosas do olho, oral e nasal. Os principais sintomas adquiridos por essa infecção são: tosse seca, febre e dificuldade em respirar, que podem surgir cerca de 14 dias após a exposição ao vírus (LIMA et al, 2020).

O vírus da COVID – 19 é o SARS-CoV-2, um beta-coronavírus de RNA de fita simples com um núcleo capsídeo. Os receptores localizados na superfície celular é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), uma proteína de membrana tipo I expressa em células nos rins, coração, TGI, vasos sanguíneos e, principalmente, células epiteliais alveolares AT2 pulmonares, essas, são particularmente mais propensas a infecções virais. Na pandemia atual, foram identificados dois tipos de SARS-Cov-2: Tipo L – 70% das cepas e Tipo S – 30% das cepas (PASCOAL et al, 2020).

A estrutura do vírus da COVID-19 é constituída por: envelope, proteína E, hemaglutinina-esterase, proteína M, proteína S (spike) e proteína N. As proteínas da estrutura viral são peças importantes no entendimento imunopatológico do vírus. As proteínas S e N tem função essencial como fator de virulência, a Spikes (S) é a quem se ancora aos receptores de ECA2, a partir daí, regulam transmissões entre espécies e de ser humano para ser humano, já a proteína N, além de ser responsável pela replicação viral, ela é fortemente produzida durante a infecção, se constituído como a principal causa da alta imunogenicidade do vírus após a fusão viral, proteína N é produzida fortemente durante a infecção e, por sua vez, constitui-se como o principal antígeno utilizado para a resposta imune. O sistema imunológico inato do hospedeiro reconhece infecções virais utilizando receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que se associam a padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) (PASCOAL et al, 2020).

3.5 ASSOCIAÇÃO DO VÍRUS DA COVID 19 COM A VITAMINA D

O sistema respiratório está diretamente em contato com o meio ambiente, e isso, o deixa suscetível a infecções por patógenos. Esse tipo de infecções são caracterizadas pela ativação do sistema imune do hospedeiro, gerando uma inflamação que pode ser descontrolada. Por este motivo o uso de suplementação de vitamina D vem sendo cogitado, uma vez que esta vitamina tem potencial de modular a resposta imune do hospedeiro e poderia ajudar a reduzir a tempestade de citocinas geradas como resposta. As infecções do trato respiratório, destaca-se pela associação com quadros de pneumonia (sendo essa a principal causa de morte por Covid 19) (BIKLE, 2022).

Em relação a infecção viral respiratória pelo vírus da COVID-19, a vitamina D tem o papel de combater os estágios mais graves dessa doença, uma vez que atua amenizando através de três mecanismos: ocasiona a morte por meio da indução de mecanismos antivirais; mantém junções muito próximas de modo a impedir a chegada maciça de células imunes no parênquima pulmonar; e diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias através da regulação do seu papel imunomodulador e antiinflamatório. Sugere que o vírus SARS-CoV-2 utiliza inicialmente de mecanismos de evasão celular, através da infecção no sistema imunológico, acompanhados de hiperreação e tempestade de citocinas (FERNANDES et al, 2020).

A modulação da resposta imune do sistema respiratório está associada ao aumento da secreção de peptídeos antimicrobianos pelo hospedeiro, reduzindo as tempestades de citocinas pela imunidade celular, já a imunidade adaptativa aumentar o perfil Th2 (anti-inflamatório) e reduzir o perfil Th1 (pró-inflamatório). Com isso, a vitamina D fornece o controle da inflamação evitando lesões teciduais (GRANT et al, 2020).

Acredita-se que a vitamina D é capaz de suprimir a proteína 2 complexadora de adenosina desaminase (CD26), essa é uma molécula capaz de proporcionar a adesão do vírus na célula do hospedeiro, ainda, a vitamina D também pode atenuar as respostas inflamatórias do interferon gama (IFN γ) e da interleucina-6 (IL-6) (SILVINO et al, 2020).

A suplementação com vitamina D também é encontrada no aumento da contagem das células T CD4+, essas são responsáveis pela manutenção das manifestações graves de Covid 19, uma vez que a linfopenia é a sua principal causa. O aumento da produção de glutatona é capaz de reduzir o consumo de ácido ascórbico (vitamina C), diminuindo sua ação antimicrobiana no organismo que seria capaz de prevenir e tratar a COVID-19. Vale destacar que as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D 25 (OH)D tendem a diminuir com a idade, o que pode ajudar a explicar o aumento das taxas de letalidade pela COVID-19 com o aumento da idade (SILVINO et al, 2020).

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Nessa discussão foram analisados 11 estudos que estão relacionados a vitamina D, imunidade e vitamina D como terapia para tratamento da COVID-19. Foram examinados 5 ensaios clínicos randomizados e 3 revisões bibliográficas (73%) voltados a eficácia da suplementação da vitamina D como terapia de tratamento da COVID-19 e 2 revisões bibliográficas e 1 ensaio randomizado (27%) sobre a concentração sérica de vitamina de na inflamação.

Tabela 1: Relação dos artigos utilizados na discussão.

Autor e ano	Título do estudo	Tipo de estudo	Número de pacientes	Eficiência do uso da vitamina D
Albuquerque (2021)	Vitamina d em pacientes com covid-19: atuais perspectivas	Revisão bibliográfica	-	-
Silva e Furlanetto (2015)	A 25-hidroxivitamina D sérica diminui durante a resposta de fase aguda?	Revisão bibliográfica	-	-
Carpagna no et al (2021)	Deficiência de vitamina D como preditor de prognóstico em pacientes com insuficiência respiratória aguda por COVID-19	Ensaio randomizado	42 pacientes	Eficiente
Meltzer et al (2020)	Associação do estado de vitamina D e outras características clínicas com resultados de teste de COVID-19	Ensaio randomizado	489 pacientes	Eficiente
Waldron et al (2013)	Vitamina D: um reagente negativo de fase aguda	Ensaio clínico randomizado	30 Pacientes	-
Grant et al (2020)	Evidências de que a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de infecções e mortes por influenza e COVID-19	Revisão bibliográfica	-	-
Murai et al (2021)	Efeito de uma dose única alta de vitamina D 3 no tempo de internação hospitalar em pacientes com COVID-19 moderado a grave	Ensaio clínico randomizado	240 Pacientes	Não eficiente

Um ensaio clínico randomizado				
Lakkireddy et al (2021)	Impacto da terapia oral com altas doses diárias de vitamina D nos marcadores inflamatórios em pacientes com doença de COVID 19	Ensaio clínico randomizado	87 Pacientes	Eficiente
Sabico et al (2021)	Efeitos de uma suplementação de vitamina D3 de 5.000 UI versus 1.000 UI de 2 semanas na recuperação dos sintomas em pacientes com Covid-19 leve a moderado: um ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado	69 Pacientes	Eficiente
Wang et al (2020)	Resultados clínicos em 55 pacientes com síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 que eram assintomáticos na admissão hospitalar em Shenzhen, China	Coleta de dados	55 pacientes	-
Alipio (2020)	Vitamina D e doenças infecciosas na explosão da pandemia de COVID-19	Revisão bibliográfica	-	-

Históricamente, é muito difundida informação sobre a associação da vitamina D com a regulação do metabolismo ósseo, contudo, a vitamina D está envolvida em diversos processos biológicos. Segundo Albuquerque (2021) a hipovitaminose D é um problema mundial causado por concentrações insuficientes de 25(OH)D no organismo humano, suas concentrações basais são determinantes em algumas patologias, visto que suas funções em relação ao sistema imunológico está associada a implicações terapêuticas.

Silva e Furlanetto (2015) apresentaram em seu estudo de revisão que há uma baixa concentração de vitamina D no soro sérico após um processo inflamatório agudo provocado por uma infecção, podendo ser considerado como um marcador de fase aguda. Ainda, Waldron et al (2013) considerou em seu trabalho, realizado em 30 pacientes, possíveis pioras em quadros infecciosos na presença de baixo nível sérico de 25(OH)D uma vez que essa implica na queda da resposta imunológica.

Para Carpagnano et al (2021) pacientes que se encontram com baixo nível de 25(OH)D possuem um maior risco de admissão em UTI's e possível mortalidade ao ser comparado com aqueles com maiores concentrações de 25(OH)D. No entanto Meltzer et al (2020) evidencia em sua pesquisa que pacientes com infecção por

COVID-19 já possuíam níveis séricos de vitamina D abaixo do valor de referência, com isso, possuem maior risco de testarem positivo para a COVID-19.

Grant et al (2020) corroboram com o importante papel da vitamina D em relação ao sistema imunológico e acrescentam em seu estudo que na Síndrome respiratória a vitamina D estabelece efeitos sobre a prevenção dos quadros clínicos graves além de benefícios em indivíduos que apresentam respostas agudas com pioras em seu quadro clínico, com isso, os autores sugerem a possibilidade de uso suplementar com vitamina D como estratégia farmacológica em casos de COVID-19 como forma de tratamento.

Os autores Murai et al (2021) constataram em seu estudo com 240 pacientes infectados com COVID-19 moderado e grave, que uma única dose de vitamina D₃ de 200.000 UI não obteve redução significativa no período de internação hospitalar e mortalidade quando comparado com pacientes tratados com placebo, porém, houve um aumento significativo da concentração sérica de vitamina D.

Já para os autores Lakkireddy et al (2021) que utilizaram em seu estudo doses de 60.000 UI de vitamina D + tratamento específico por 8 a 10 dias em 87 pacientes com COVID-19 e comparou os resultados com pacientes em uso de terapia padrão para o mesmo vírus e pelo mesmo período, no qual foi observado uma redução nos biomarcadores inflamatórios e aumento da concentração de 25(OH)D sérico.

De acordo com Sabico et al (2021) que propôs um ensaio clínico randomizado para determinar se uma suplementação de vitamina D de 5.000 UI de curto prazo (2 semanas) poderia reduzir o tempo de recuperação dos sintomas de COVID-19 entre, principalmente, pacientes internados com sintomas leves a moderados. O estudo foi feito em 69 participantes e observou que os resultados foram satisfatórios para a rápida recuperação e menor tempo de internação hospitalar. A perda de paladar e olfato é comum em infecções respiratórias virais e bacterianas contudo a resposta inflamatória aguda e suas consequências como lesão pulmonar foram evitadas.

Vale ressaltar que os autores Wang et al (2020) em seu estudo com 55 pacientes contaminados com COVID – 19 e internados em uma unidade hospitalar com quadros clínicos em estado de médio a grave, observou que os níveis circulantes de 25(OH)D, nesses indivíduos estavam na faixa de insuficiência ou deficiência leve, os autores ainda observaram que a administração de doses equivalentes a 5.000 UI de vitamina D₃ administrado por 2 semanas é seguro e tolerável, dado o nível superior aceitável a dose de segurança é de 4000UI.

Um estudo realizado por Alipio (2020) observou um nível de vitamina D mais baixo (23,8 ng/ml) nos casos mais críticos de COVID-19 e níveis mais altos nos casos leves, esses resultados indicam que as concentrações séricas ajuda na melhora das condições clínicas mitigando aos piores resultados, enquanto a diminuição sérica pode estar relacionada a quadros clínicos mais graves em pacientes com COVID-19.

Dentre os resultados dos estudos evidenciados por essa revisão, foi visto que a associação entre vitamina D e a gravidade da COVID-19 em diferentes cenários (ambulatorial ou hospitalar) é de extrema importância para o tratamento e prevenção da doença. Embora os dados que demonstram claramente um papel benéfico da vitamina D nas infecções por SARS-CoV-2 sejam limitados, seu papel na regulação do sistema imunológico inato e adaptativo certamente sugere que pode ser eficaz. Entretanto, ainda não existe de forma concreta evidências que suportam a recomendação da suplementação com vitamina D como tratamento de pacientes com COVID - 19, tendo em vista a heterogeneidade dos estudos, com diferentes doses e estratégias de suplementação, dificultando a comparação entre eles.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto por esse estudo é possível concluir que o papel da vitamina D possui mecanismos antivirais e antiinflamatório, tornando-se eficaz na modulação das funções do sistema imunológico.

É de grande importância a suplementação com micronutrientes para que esse produza uma resposta eficaz frente as infecções do trato respiratório e melhora da função pulmonar, com ênfase a infecção respiratória pelo vírus da SARS-CoV-2, visto que produziu uma resposta eficaz na neutralização da inflamação exagerada por esse vírus (citocinas excessivas e exuberantes), além da redução no período de internação hospitalar, mortalidade e admissão na UTI em todos os níveis de doses de vitamina D propostas.

Vale ressaltar as vantagens do uso da vitamina D como: baixo custo, fácil acesso, não possui contra indicações, auxilia no funcionamento do sistema muscular e funções celulares, auxilia na absorção de cálcio e fósforo bem como no fortalecimento dos ossos e no funcionamento eficaz do sistema imunológico.

Ensaio preliminares sobre o uso de suplementação de vitamina D contra a COVID-19 são limitados, mas estão se acumulando. Sugere-se novos estudos clínicos controlados que avalie os níveis séricos de vitaminas e minerais em pacientes com COVID-19, para descrever a quantidade necessária ao uso da vitamina D e a correlação quanto as suas variáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, Ana Beatriz Bessa de. **Vitamina D em pacientes com Covid-19: atuais perspectivas [tese]**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de ciências da saúde, Departamento de nutrição, Natal – RN: 2021.

ALEXANDRE, Felipe Ivonez Borges; FERREIRA, Ricardo Vicente; SOUZA, Ana Laura de Paula; CRUVINEL, Jessica Pereira; CARVALHO, Gabriella França de Resende; GAVIÃO, Pedro Henrique Benine dos Santos; BATONI, Ana Julia; Carvalho, Denise Maciel. Georreferenciamento postal de casos de COVID-19 na cidade de Uberaba, Minas Gerais. **Rev. Metodologias E Aprendizado**, vol. 3, p. 231–247, 2020.

ALIPIO, M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-2019). **SSRN Electronic Journal**, p. 1–9, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.2139/ssrn.357148>>. Acesso em 12 de Junho de 2022.

ARANOW, Cynthia. Vitamin D and the immune system. **Journal of investigative medicine**, vol. 59, nº 6, p. 881-886, 2021.

BERTAGNON, Heloisa Godoi; SILVA, Elisangela Barboza da; CONNEGLIAN, Mariana Marcantonio; NEUMANN, Mikael; ESPER, Greyson Vitor Zanatta; BASTOS, Guilherme Pepino; PEREIRA, Juliana ramos. Ação imunomoduladora da vitamina E na imunidade sistêmica e da glândula mamária de bovinos leiteiros alimentados com silagem. **Rev. Ciências Agrárias**, Londrina, v. 35, n. 2, p. 857-866, mar./abr. 2014.

BIKLE, Daniel D. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, vol. 17, p. 348-352, 2010.

BIKLE, Daniel D. Vitamin D regulation of immune function during covid-19. **Rev Endocr Metab Disord**, vol. 23, p. 279–285, 2022.

CARPAGNANO, Giovanna Elisiana et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. **Journal of endocrinological investigation**, v. 44, n. 4, p. 765-771, 2021.

CRUZ. Ananias Alves; MOURA, Johnson Pontes de; DANTAS, Ranni Pereira Santos. Análise da eficácia imunológica da utilização da vitamina D em pacientes infectados com novo coronavírus (sars-cov-2) e também para fins profiláticos contra a infecção de covid-19. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. III, n.7, 2020

FERREIRA, Carlos Eduardo S.; MAEDA, Sergio S.; BATISTA, Marcelo C.; LAZARETTI-CASTRO, Marise; VASCONCELLOS, Leonardo S.; MADEIRA,

FERNANDES, Caroline Calixto Barros Sampaio; RODRIGUES, Cintia Caroline Nunes; CRUZ, Gabriel Noé Albuquerque Paffer; COSTA, Jamylla Correia de Almeida; MELO, Maria Gabriel Rocha; PESSÔA, Tainá Ribas; SANTOS, Leyna Leite. O papel da vitamina d na infecção pelo Coronavírus sars-cov-2: Revisão da literatura. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 4, 2020.

FILHO, Edivá Basilio da Silva; SILVA, Aline Laiane da; SANTOS, Alcione de Oliveira dos; DALL'ACQUA, Deusilene Souza Vieira; SOUZA, Luan Felipe Botelho. Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática. **Rev. FIMCA**, Vol. 4, nº1, 2017.

GALVÃO, Letícia Oba; GALVÃO, Maltheus Fonseca; REIS, Carmélia Matos Santiago; BATISTA, Carolina Mayana de Ávila; CASULARI, Luiz Augusto. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Rev. Brasília Med**, vl. 50, nº 4, p. 324-332, 2013.

GRANT, William B; LAHORE, Henry; MCDONNELL, Sharon L.; BAGGERL Y., Carole A.; FRENCH, Christine B.; ALIANO, Jennifer L.; BHATTOA, Harjit P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. **Rev. Nutrients**, v. 12, n. 4, Abr. 2020.

LAKKIREDDY, Maheshwar et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1- 8, 2021.

LIMA, Wenna Lúcia; BATISTA, Mara Cristina Carvalho; SILVINO, Valmir Oliveira; MOURA, Rayane Carvalho de; MENDES, Islanne Leal; MOURA, Mayara Storel Beserra de; BATISTA, Nadya Kelly Carvalho; SILVA, Kael Rafael; BARBOSA, Anne Karynne da Silva. Nutritional Importance of vitamins and minerals against the COVID-19 infection. **Research, Society and Development**, v. 9, n.8, 2020.

LÓPEZ, Diego Fernando; RÍOS BORRÁS, Valentina; RIVERA, David Alejandro; HERNANDEZ, Luis Rogelio; ORTÍZ, Marío Alejandro. Vitamina D: una estrategia profiláctica en tiempos del SARSCoV-2. Vitamina D, SARS-CoV-2 y odontología. **Acta odontol. Colomb.** vol. 10 , nº 21, p. 81-98, 2020.

MELTZER, David O. et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. **JAMA network open**, v. 3, n. 9, p. e2019722-e2019722, 2020.

MURAI, Igor H. et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 325, n. 11, p. 1053-1060, 2021.

OLIVEIRA, Dandara Hillary de Souza; FONSECA, Rita Gonzaga da; FERREIRA, José Carlos de Sales. A importância de uma alimentação saudável como forma de aumento da

imunidade através das vitaminas e minerais. **Research, Society and Development**, v. 10, n.12, 2021

OLIVEIRA, et al. Influência da vitamina D na saúde humana. **Acta Bioquím Clín Latinoam**, v.3, p.340-342, 2014

OMS. **Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19**. 2020. Disponível em <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>>. Acesso em 11 de Maio de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. WHO Guidelines. PANDEMIC AND EPIDEMIC DISEASES. Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory infections. 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134_eng.pdf?ua=1>. Acessado em 21 de junho de 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Transmissão do SARS-CoV-2: implicações para as precauções de prevenção de infecção**. 2020 Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52472>>. Acesso em 09 de Junho de 2022.

PASCOAL, David Balbino; CARVALHO, Ana Clara Silva; LEMOS, Lucas Emanuel; MATA, Fontes Silva; LOPES, Tadeu Peixoto; LOPES, Lorenna Peixoto; CRUZ, Cristiane Monteiro da Braz. **J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 2, 2020.

PENA, Hugo Cardoso; ROCHA, Samanta Hosokawa Dias de Novoa; TAKAHASHI, Vitor Taveira; MORAES, Felipe Duarte; SANTOS, Fillipo Leite; DUTRA, Juliana Katalinic Said. Suplementação de vitamina d: uma estratégia no combate à covid-19?. **Brazilian Journal of Health Review**, vol. 4, nº 3, 2021

QUEIROZ, Daiane de; PAIVA, Adriana de Azevedo; PEDRAZA, Dixis Figueroa; CUNHA, Maria Auxiliadora Lins da; ESTEVES, Gustavo Henrique; LUNA, João Gil de; DINIZ, Alcides da Silva. Deficiência de vitamina A e fatores associados em crianças de áreas urbanas. **Revista Saúde Pública** v. 47, p. 249, 2013.

SABICO, Shaun et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. **Rev. Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2170, 2021.

SEIJO, Beatriz. Importancia de la vitamina d en la época de covid-19. **Actualizaciones en osteologia**. v. 16, n. 14 p. 117-120, 2020.

SILVA, Alcía de Freitas; DE JESUS, Jefferson Silva Pinho; RODRIGUES, Juliana Lima Gomes. AUTOMEDICAÇÃO NA PANDEMIA DO NOVO CORONAVÍRUS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 4, p. 938-943, 2021.

SILVA, Mariana Costa; FURLANETTO, Tania Weber. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during the acute phase response? A systematic review. **Nutrition Research** , v. 35, n. 2, pág. 91-96, 2015.

SILVINO, Valmir Oliveira; PEREIRA, Mayara Maria Lima; MOURA, Rayane Carvalho de; BATISTA, Mara Cristina Carvalho; ROSA, Bruno Viana; MOURA, Eduardo Henrique de; MARTINS, Maria do Carmo Carvalho; SANTOS, Marcos Antonio Pereira dos. Vitamina D e doenças infectocontagiosas na pandemia da COVID-19. **Research, Society and Development**. vol. 9, nº 7, 2020.

SOARES, Lilian M.; BORBA, Victória Z. C.; MOREIRA, Carolina A. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D]. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** vol. 53, nº 6, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 56, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA – SBEM. **Vitamina D: Novos Valores de Referência**. 2017. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>>. Acesso em 18 de abril de 2022.

WALDRON, Jenna Louise et al. Vitamin D: a negative acute phase reactant. **Journal of Clinical Pathology**, v. 66, n. 7, pág. 620-622, 2013.

WANG, Y.; et al. Resultados clínicos em 55 pacientes com síndrome respiratória aguda grave Coronavirus 2 que eram assintomáticos na admissão hospitalar em Shenzhen, China. **J Infect Dis**. 221: 1770, 2020.

YAQINUDDIN, Ahmed; AMBIA, Ayesha Rahman; ALAUJAN, Raghad. Immunomodulatory Effects of Vitamin D and Vitamin C to Improve Immunity in COVID-19 Patients, **Journal of Health and Allied Sciences**, Vol. 12, 2022.

ZANINELLI, Daniele. **Vitamina D tem novos valores de referência**. PEBMED, 2020. Disponível em: <Portal PEBMED: https://pebmed.com.br/vitamina-d-tem-novos-valores-de-referencia/?utm_source=artigoportal&utm_medium=copytext>. Acesso em 11 de Junho de 2022.