

**NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E MORTALIDADE EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**
SERUM VITAMIN D LEVELS AND MORTALITY IN PATIENTS HOSPITALIZED BY
COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Marcio Ferraz¹, Lucas E. Pizzolo-Ferreira*¹, Tamy Colonetti^{2#}

*Todos os autores declaram que o segundo autor teve igual contribuição do primeiro autor.

¹ Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul de Catarinense. Av. Universitária, 1105
– Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma-SC.

² Laboratório de Epidemiologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC,
Brazil; Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul
Catarinense. Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma-SC.

#Autor correspondente: Tamy Colonetti. Laboratório de Epidemiologia, Universidade do
Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil; Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Av. Universitária, 1105 – Bairro
Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma-SC.

RESUMO

O objetivo deste estudo é avaliar se existe relação entre os níveis séricos insuficientes de vitamina D e mortalidade em pacientes hospitalizados com Covid-19. Trata-se de uma revisão sistemática de estudos transversais que avaliaram os níveis séricos de vitamina D em pacientes hospitalizados com COVID-19. A estratégia de busca desenvolvida utilizou como palavras-chave os termos “COVID 19”, “SARS-CoV-2”, Vitamin D”, “Mortality” e seus sinônimos. A estratégia foi aplicada nas principais bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS e Web of Science. Os artigos foram exportados para a leitura dos títulos e resumos e por fim, os estudos classificados como potenciais para inclusão na revisão sistemática foram separados para leitura na íntegra e extração de dados. Foram incluídos no estudo sete estudos transversais que analisaram os níveis séricos de vitamina D em pacientes internados com COVID-19. Após análise pode-se observar que a chance de óbito foi maior naqueles com níveis séricos insuficientes de vitamina D [OR 7.46 (IC 2.95 -18.82); $p < 0.0001$; $I^2=0\%$, 486 pacientes], e que pacientes com níveis suficientes de vitamina D apresentaram complicações mais leves, quando comparados aos pacientes com níveis deficientes de vitamina D. Em conclusão, baixo nível sérico de vitamina D foi associado a complicações mais graves e à mortalidade por covid-19 em pacientes hospitalizados.

Palavras-chave: Vitamina D; COVID-19; Mortalidade.

ABSTRACT

The aim of this study is to assess whether there is a relationship between insufficient serum vitamin D levels and mortality in patients hospitalized with Covid-19. This is a systematic review of cross-sectional studies that assessed serum vitamin D levels in patients hospitalized with COVID-19. The search strategy developed used as keywords the terms “COVID 19”, “SARS-CoV-2”, Vitamin D”, “Mortality” and their synonyms. The strategy was

applied in the main MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS and Web of Science databases. The articles were exported for reading the titles and abstracts and, finally, the studies classified as potential for inclusion in the systematic review were separated for full reading and data extraction. Seven cross-sectional studies that analyzed serum vitamin D levels in hospitalized patients with COVID-19 were included in the study. After analysis, it can be observed that the chance of death was greater in those with insufficient serum levels of vitamin D [OR 7.46 (CI 2.95 -18.82); $p < 0.0001$; $I^2=0\%$, 486 patients], and that patients with sufficient levels of vitamin D had milder complications when compared to patients with deficient levels of vitamin D. In conclusion, low serum vitamin D was associated with more severe complications and to covid-19 mortality in hospitalized patients.

Key words: Vitamin D; COVID-19; Mortality.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus foi identificado inicialmente em Wuhan, uma cidade chinesa com 11 milhões de habitantes, a partir de dezembro de 2019. Na literatura, a Covid-19 é caracterizada pelos sintomas de pneumonia viral como febre, fadiga, tosse seca e linfopenia¹. A disseminação do vírus entre humanos ocorre devido ao contato próximo com uma pessoa infectada, exposta a tosse, espirros, gotículas respiratórias ou aerossóis². A Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020 declarou o novo surto de coronavírus como uma pandemia global³.

A vitamina D é um pró-hormônio, que pode ser obtida por exposição da pele à luz ultravioleta e alternativamente, pode ser derivada de fontes dietéticas⁴. Há evidências que antes já sugeriam sobre as funções e aplicações clínicas da vitamina D em um papel importante na regulação do sistema imunológico. Estudos fornecem evidências de que a deficiência de vitamina D pode aumentar o risco de influenza e infecção do trato respiratório. Experimentos

de cultura de células apoiam a tese de que a vitamina D tem efeitos antivirais diretos, particularmente contra vírus envelopados⁵.

Por ser um tema atual, existe muitas contradições sobre os efeitos da vitamina D na infecção por SARS-CoV-2, enquanto estudos como o de Ilie et. al. sugerem relações significativas entre os níveis de vitamina D e o número de casos de COVID-19 e, especialmente, a mortalidade causada por esta infecção⁶. Outros estudos como o de Hastie et. al. alegam que os resultados não suportam uma ligação potencial entre as concentrações de vitamina D e o risco de infecção por COVID-19⁷.

Devido às divergências nos estudos encontrados, ora relacionando a vitamina D como redutora no número de casos e complicações da Covid-19, ora desconsiderando seus efeitos e aplicações clínicas, esse estudo tem como objetivo avaliar os níveis insuficientes de vitamina D e mortalidade em pacientes hospitalizados com Covid-19.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Para o presente estudo foi desenvolvida uma revisão sistemática e metanálise de acordo com as diretrizes da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A fim de oficializar a execução do estudo a nível mundial, foi feito o registro na *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) CRD42021237711.

População em estudo

Foram incluídos na revisão sistemática estudos transversais que avaliaram níveis séricos de vitamina D em pacientes hospitalizados. O PECO representa um acrônimo para Paciente, Exposição, Comparação e “Outcomes” (desfechos). Dessa forma, foram incluídos os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade definidos pelo PECO da pesquisa: P: Pacientes

hospitalizados com COVID-19; E: COVID 19; C: Pacientes hospitalizados com COVID-19 e níveis suficientes de vitamina D; O: mortalidade e complicações devido a covid -19; S: estudos transversais.

Estratégia de busca

Uma estratégia de busca foi desenvolvida utilizando como palavras-chave os termos: Vitamin D,” “25-Hydroxyvitamin D,” “Calcitriol”, “COVID-19,” “SARS CoV-2,” “Coronavirus”, Mortality e seus sinônimos consultados no *Medical Subject Headings* (MeSH), na língua inglesa. Posteriormente, a estratégia foi aplicada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS e Web of Science, até julho de 2021, para estudos potencialmente elegíveis, sendo feita uma busca exaustiva utilizando um filtro sensível pela combinação dos diferentes sinônimos aos operadores booleanos “OR” e “AND”. A pesquisa foi limitada para estudos em humanos, sem restrição de idiomas. Além disso, foram verificadas as listas de referências de todos os estudos selecionados, para identificação de possíveis citações adicionais relevantes.

Seleção dos estudos

Após aplicar as estratégias de busca nas bases de dados, os artigos foram exportados para o Rayyan (www.rayyan.qcri.org) para a leitura dos títulos e resumos. Dois revisores, (LE) e (MF) analisaram de forma independente os estudos e identificaram aqueles que se incluem nos critérios de elegibilidade. Os estudos classificados como potenciais para inclusão na revisão sistemática foram separados para leitura na íntegra. Qualquer discordância entre os revisores durante esse processo foi resolvida por consenso ou pela consulta de um terceiro revisor, (TC), se necessário.

Extração de dados

A extração dos dados dos artigos selecionados para inclusão na revisão sistemática foi realizada por meio do preenchimento de um formulário de coleta, composto por autores, ano,

número de participantes por grupo, idade população controle, níveis séricos de vitamina D, mortalidade, tempo de internação e outros desfechos avaliados nos estudos incluídos. O procedimento foi realizado por dois revisores de forma independente, LE e MF, sendo consultado um terceiro revisor, TC, quando necessário.

Avaliação de qualidade de risco e viés

Todos os estudos incluídos foram avaliados pela sua qualidade metodológica através ferramenta Newcastle-Ottawa scale adaptada para estudos transversais.

Análise estatística

Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos. Gráficos floresta foram feitos para indicar os efeitos estudados para determinados desfechos. Para as análises foi usado intervalo de confiança de 95% utilizando software RevMan (versão 5.4). A heterogeneidade do estudo foi determinada usando a estatística de I^2 , onde de 0% a 40%: pode não ser importante; 30% a 60%: pode representar heterogeneidade moderada; 50% a 90%: pode representar uma heterogeneidade substancial; 75% a 100%: considerável heterogeneidade. Quando presente heterogeneidade maior que 40%, foi utilizado para cálculo das estimativas modelo de efeito randômico. Na ausência de heterogeneidade, foi utilizado modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel.

RESULTADOS

Através da condução da estratégia de busca nas bases de dados 689 estudos foram encontrados por meio da combinação das palavras-chave. Os estudos foram exportados para o programa Rayyan onde 293 estudos foram excluídos por duplicação, restando 396 estudos para a realização da etapa de leitura de títulos e resumos. 368 estudos foram excluídos e 28 selecionados para leitura na íntegra. Após leitura completa dos artigos, 21 estudos foram excluídos por serem: (5) estudos caso-controle, (6) coorte, (3) ensaios clínicos randomizados,

(04) não avaliar pacientes hospitalizados, (2) não apresentar grupo com níveis suficientes de vitamina D e (1) revisão sistemática (Figura 1).

Foram incluídos nessa revisão sistemática sete estudos transversais que analisaram os níveis séricos de vitamina D em pacientes internados com COVID-19. Os estudos foram publicados entre os anos de 2020 e 2021 e foram realizados em hospitais da China, Irã, Bélgica, Turquia, Itália, Brasil e Inglaterra, analisando 1641 pacientes. As características dos estudos incluídos esta apresentada na tabela 1.

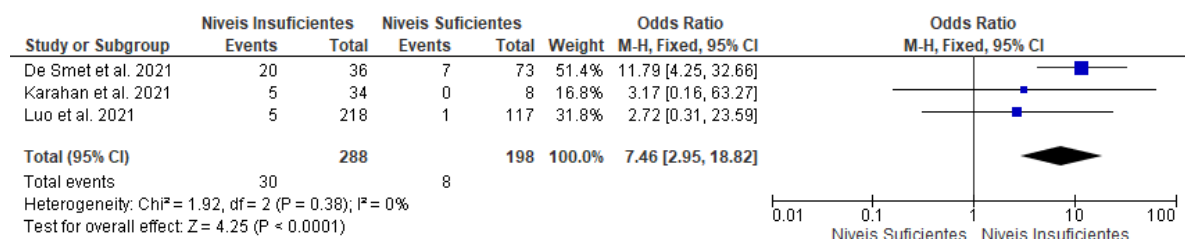
ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dos sete estudos apenas um (Gonçalves et. al.) justificou o tamanho da sua amostra e foi satisfatório, os outros seis não justificaram o tamanho da amostra. Um estudo (Panagiotou et. al.) não descreveu a ferramenta de medição utilizada no estudo. Três estudos (De Smet et. al., Karahan et. al., Gonçalves et. al.) indicaram risco de viés na avaliação do resultado, por não descreverem como foi feita a avaliação. Assim, a média dos estudos incluídos nessa revisão foi 8/9, sendo considerado como alta qualidade e baixo risco (Tabela 2).

ANÁLISE DOS DESFECHOS AVALIADOS

Óbito de pacientes internados com COVID-19

Três estudos (De Smet et al. 2021; Karahan et al. 2021 e Luo et al. 2021) incluídos analisaram como desfecho os óbitos nos pacientes internados com COVID-19. Após análise pode-se observar uma diferença significativa entre os grupos, sendo a chance de óbito maior naqueles com níveis séricos insuficientes (≤ 29 ng/mL) de vitamina D, OR 7.46 (IC 2.95 -18.82); $p < 0.0001$; $I^2=0\%$, 486 pacientes, três estudos (Figura 2).



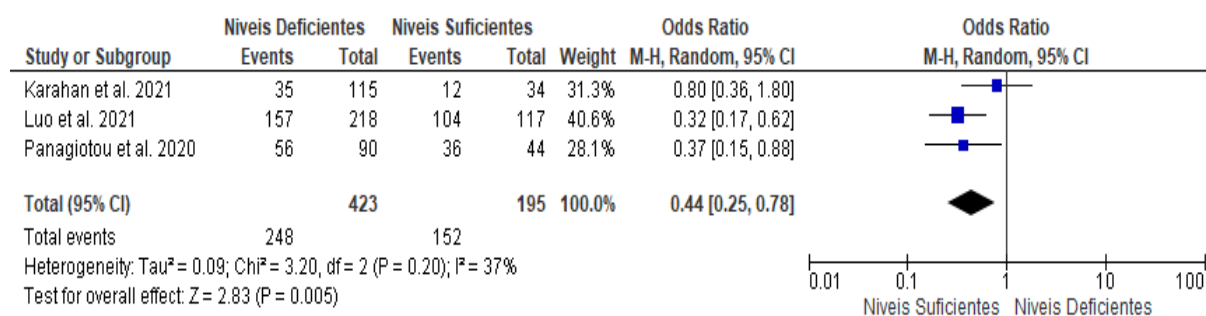
Fonte: dados da pesquisa, 2021

Apenas um estudo incluído Karahan et al. 2021 avaliou o desfecho obtido comparando pacientes com deficiência de vitamina D (≤ 20 ng/mL), onde dos 103 pacientes com deficiência de vitamina D 64 vieram a óbito, enquanto no grupo com níveis suficientes (≥ 30 ng/mL), nenhum dos 34 pacientes apresentaram o desfecho óbito.

Complicações leve a moderadas em pacientes internados com COVID-19

Tanto no estudo de Karahan et al. (2021) quanto no de Luo et al. (2021) foram utilizadas a Diretriz Clínica Chinesa para classificação de Gravidade do COVID-19, elaborado pela China Health Comitê. Sintomas do paciente, valores laboratoriais e resultados de imagens na admissão são usados para determinar a gravidade de COVID-19. Com base neste sistema de classificação, os grupos foram definidos como segue: doença leve - sintomas clínicos leves e pulmão normal em imagem radiológica; doença moderada - febre e sintomas pulmonares na vigência de pneumonia em imagens radiológicas. No estudo de Panagiotou et al. (2020) considerou-se como pacientes com complicações leve/moderada aqueles aos quais estavam internados em enfermarias e não necessitaram de unidade de terapia intensiva (UTI).

Foram analisadas em três estudos incluídos (Karahan et al. 2021; Luo et al. 2021 e Panagiotou et al. 2020), onde apresentou-se que pacientes com níveis suficientes de vitamina D apresentam complicações mais leves, quando comparados aos pacientes com níveis deficientes de vitamina D [OR 0.44 (IC 0.25- 0.78); $p=0.005$; $I^2= 37\%$], 618 pacientes, três estudos (figura 3).



Fonte: dados da pesquisa, 2021

Complicações graves em pacientes internados com COVID-19

No estudo de Karahan et al. (2021) a classificação da gravidade na doença grave foi: presença de qualquer um dos seguintes critérios: dificuldade respiratória (≥ 30 ciclos / min); saturação O₂ $\leq 93\%$ em repouso; PaO₂ / FiO₂ ≤ 300 mmHg ou imagem do tórax mostra progressão da lesão $>50\%$ dentro de 24-48 horas. No estudo de Panagiotou et al. (2020) considerou-se como pacientes com complicações graves aqueles aos quais necessitaram de suporte respiratório avançado – internados em UTI.

Com relação aos desfechos graves dois estudos (Karahan et al. 2021 e Luo et al. 2021) avaliaram comparado pacientes com níveis deficientes de vitamina D e dois estudos com níveis insuficientes (Karahan et al. 2021 e Maghbooli et al. 2020). Devido à alta heterogeneidade apresentada (I^2 superior a 70%) não será descrita a metanálise. Os números de eventos por população estão apresentados abaixo na tabela 3.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar se os níveis séricos de vitamina D estavam relacionados com o desfecho de mortalidade nos pacientes internados com COVID-19. Os resultados encontrados mostraram diferença significativa entre os grupos, sendo a chance de óbito maior naqueles com níveis séricos insuficientes de vitamina D. Na meta-análise de Munshi et. al. (2020) o nível sérico médio de vitamina D de um total de 376 pacientes foi 21,9 nmol/L (IC 95% 15,36–28,45), ($I^2 = 99,1\%$, $p < 0,001$). Pacientes com mau prognóstico (n=150) tiveram níveis séricos significativamente mais baixos de vitamina D em comparação com aqueles com bom prognóstico (n=161), representando uma diferença média padronizada ajustada de $-0,58$ (IC 95% $-0,83, -0,34$, $p < 0,001$).

Outro estudo que relatou conclusões próximas foi o de Vassiliou et. al. (2020), um estudo observacional prospectivo de pacientes graves com SARS-CoV2 positivos tratados em

uma UTI multidisciplinar. Dos trinta (30) pacientes gregos incluídos, oitenta (80%) por cento deles apresentavam deficiência de vitamina D e o restante, insuficiência. Os pacientes foram estratificados em dois grupos: superior e inferior ao valor mediano da coorte (15,2 ng/mL). Todos os pacientes que morreram dentro de 28 dias pertenciam ao grupo com baixos níveis de vitamina D ($p = 0,01$).

No estudo de Radujkovic et.al. (2020), dos 185 pacientes avaliados, um total de 28 pacientes fizeram uso de ventilação mecânica (VM), incluindo 16 mortes. Quando ajustada para idade, sexo e comorbidades, a deficiência de vitamina D foi associada a maior risco de VM e morte (HR 6,12; IC 95% 2,79-13,42; $p < 0,001$ e HR 14,73; IC 95% 4,16–52,19; $p < 0,001$, respectivamente).

Akbar et. al. (2021) no estudo de metanálise observacional prospectivo e retrospectivo, diferindo do atual nos critérios de pacientes tanto ambulatoriais quanto internados e recortes não exclusivos transversais, teve como objetivo avaliar se o baixo nível sérico de 25-hidroxitamina D (25-OHD) estava associado à suscetibilidade a COVID-19, bem como, à gravidade e à mortalidade. O respectivo trabalho obteve, numa conclusão similar ao atual, taxas mais altas de COVID-19 grave em pacientes com 25-OHD sérico baixo (OR = 1,90 [1,24, 2,93], $p = 0,003$; $I^2 = 55,3\%$). E, da mesma forma que o presente estudo, a baixa 25-OHD sérica foi associada a maior mortalidade (OR = 3,08 [1,35, 7,00], $p = 0,011$; $I^2 = 80,3\%$).

Além disso, em nossa revisão sistemática, pacientes com níveis suficientes de vitamina D apresentaram maior chance de desenvolver complicações leves a moderados do que os pacientes com níveis insuficientes. Estes achados são consistentes com Baktash et. al. (2020) no estudo de coorte prospectivo com população de 105 participantes em idade ≥ 65 anos, portadores de COVID-19, aos quais nos pacientes com deficiência de vitamina D houve maior incidência de suporte com ventilação não invasiva e admissão em unidade de tratamento intensivo (30,77% vs 9,68%) ($p = 0,042$).

Outro estudo com resultados similares ao atual foi o de Hernández et. al. (2020) no qual pacientes internados em unidade hospitalar por COVID-19, com níveis de vitamina D ≥ 20 ng/mL, e em comparação com pacientes com deficiência de vitamina D, conclui que aqueles com níveis mais elevados tiveram um melhor resultado expresso como uma relação PaO₂/FIO (pressão arterial oxigênio; fração oxigênio inspirado) < 300 (12,8% vs. 27,8%; p = 0,034). Ao mesmo tempo necessitaram de quantidades mais baixas de Tocilizumab (17% vs. 33,1%; p= 0,032), inferior admissões na UTI (12,8% vs. 26,6%; P = 0,048) e um menor tempo de internação.

Uma possível explicação dessas observações pode ser explicada pela patologia do COVID-19, que envolve uma interação complexa entre o SARS-CoV2 e o sistema imunológico do corpo. A vitamina D exerce impactos pronunciados no eixo ACE2/Ang (1-7)/MasR (enzima conversora angiotensina 2; angiotensina; receptor Mas), com expressão aumentada de ACE2 (Cui et. al. 2019). ACE2 é o receptor da célula hospedeira responsável por mediar a infecção por SARS-CoV-2 (Ilie et. al. 2020). Este mesmo autor complementa que, nesta perspectiva, pode ser evidente que o risco de infecção pode ser maior e, ainda, que a vitamina D tem várias funções no sistema imunológico, de modular a reação do corpo a uma infecção. Estes pressupostos têm como referência que sua deficiência prejudica a capacidade dos macrófagos de amadurecer e a produção da enzima lisossomal fosfatase ácida e de secretar H₂O₂ (peróxido de hidrogênio), uma função integrante de sua função antimicrobiana (Abu-Amer et. al. 1993).

Ilie et. al. (2020) relata que a COVID-19 é causada, além da virulência do vírus, pela liberação de citocinas pró-inflamatórias. A vitamina D está associada à função de modular a resposta dos macrófagos, impedindo-os de liberar muitas citocinas e quimiocinas inflamatórias (Ilie et. al. 2020). Cui et. al. (2019) descobriram que o calcitriol (1,25-dihidroxitamina D₃) exerceu impacto pronunciado no eixo ACE2/Ang (1-7)/MasR com expressão aumentada de geração de ACE2, MasR e Ang (1-7). Por esse entendimento em nível molecular, pode-se

razoavelmente sugerir que os pacientes com deficiência de vitamina D têm um risco aumentado de desenvolver manifestações mais graves de COVID-19 e/ou pior prognóstico.

Além disso, examinando o efeito do calcitriol em outras infecções respiratórias, Martineau et. al. (2017) concluíram em uma metanálise que a suplementação de vitamina D era segura e protetora contra infecções agudas do trato respiratório. Eles descreveram que os pacientes com deficiência grave de vitamina D e aqueles que não receberam doses em bolus tiveram piores desfechos. Dessa forma, conforme Akbar et. al. (2021) a suplementação com vitamina D é econômica e potencialmente benéfica e recomenda fornecer suplementação aos pacientes com níveis séricos deficientes.

No entanto, ensaios clínicos randomizados de alta qualidade são necessários para determinar se a suplementação de vitamina D de rotina será útil e benéfica. Pois, por outro lado, o estudo prospectivo observacional multicêntrico CovILD de 109 pacientes por Pizzini et. al. (2020) demonstrou que os baixos níveis séricos de vitamina D no início ou acompanhamento de oito semanas não foram associados à carga persistente de sintomas, comprometimento da função pulmonar, inflamação contínua ou anormalidades de tomografia computadorizada mais graves.

Embora nossos resultados já mostrem resultados significativos relacionando a temática apresentada, como limitações para esta revisão sistemática destaca-se o pequeno número de estudos elegíveis, necessitando ainda de mais estudos analisando uma amostra maior de eventos e considerando fatores de confusão adicionais.

CONCLUSÃO

Em conclusão, baixo nível sérico de vitamina D foi associado a complicações mais graves e à mortalidade por covid-19 em pacientes hospitalizados.

REFERÊNCIAS

1. Cucinotta, D.; Vanelli, M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*, [s.l.], v. 91, n. 1, p. 157-160, mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>.
2. Riou, J.; Althaus, C .L. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance*, [s.l.], ano 25, n. 4, jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>.
3. World Health Organization. *COVID-19 Weekly Epidemiological Update*. Jan. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update--5-january-2021>. Acesso em: 07 jan. 2021.
4. Houghton, L. A.; Vieth, R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 84, n. 4, p. 694-697, out. 2006. <https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/84.4.694>.
5. Beard, J. A.; Bearden, A.; Striker, R. Vitamin D and the anti-viral state. *Journal of Clinical Virology*, [s.l.], v. 50, n. 3, p. 194-200, mar. 2011. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2010.12.006>.
6. Ilie, P.C.; Stefanescu, S.; Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, [s.l.] v.32, p. 1195-1198, maio 2020. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>.
7. Hastie, C. et. al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, [s.l.], v.14, n. 4, p. 561-565, jul/ago. 2020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>.
8. Munshi, R.; Hussein M. H.; Toraih E. A.; Elshazli R. M.; Jardak C.; Sultana N.; Youssef M. R.; Omar M.; Attia A. S.; Fawzy M. S.; Killackey M.; Kandil E. Duchesne J. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients, *J Med Virol*, [s.l.], v. 93, p. 733–740, julho 2020. <https://doi:10.1002/jmv.26360>

9. Vassiliou, A. G.; Jahaj E.; Pratikaki M.; Orfanos S. E.; Dimopoulou I.; Kotanidou A. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Admission to the Intensive Care Unit May Predispose COVID-19 Pneumonia Patients to a Higher 28-Day Mortality Risk: A Pilot Study on a Greek ICU Cohort, *Nutrients*, [s.l.], v. 12, n. 12, p. 3773, dez 2020. <https://doi:10.3390/nu12123773>
10. Radujkovic, A.; Hippchen, T.; Tiwari-Heckler, S.; Dreher, S.; Boxberger, M.; Merle, U. Outcome of patients with COVID-19 and vitamin D deficiency, *Nutrients*, [s.l.], v. 12, n. 9, p. 2757 set 2020. <https://doi:10.3390/nu12092757>
11. Akbar, M. R.; 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*, [s.l.], v.8, p.660420, março 2021. <https://doi:10.3389/fnut.2021.660420>
12. Baktash V.; Hosack T.; Patel N.; Shah S.; Kandiah P.; Abbeelee K.; Mandal A.; Missouriis C. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*, [s.l.], v.97, n. 1149, p. 442-447, jul 2021. <https://doi:10.1136/postgradmedj-2020-138712>.
13. Hernández, J. L.; Nan D.; Fernandez-Ayala M.; García-Unzueta M.; Hernández-Hernández M. A.; López-Hoyos M.; Muñoz-Cacho P.; Olmos J. M.; Gutiérrez-Cuadra M.; Ruiz-Cuibillán J. J.; Crespo J.; Martínez-Taboada V. M. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 106, n. 3, p.1343–1353, março 2021. <https://doi:10.1210/clinem/dgaa733>
14. Cui C.; Xu P.; Li G.; Qiao Y.; Han W.; Geng C.; Liao D.; Yang M.; Chen D.; Jiang P. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol*, [s.l.], v. 26, set 2019. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101295>

15. Abu-Amer Y.; Bar-Shavit Z. Differentiation of bone marrow-derived macrophages impaired in vitamin D deficiency, *Cell Immunol*, [s.l.], v. 151, n. 2, p. 356–368, out 1994. <https://doi.org/10.1006/cimm.1993.1245>
16. Martineau, A. R.; Jolliffe D. A.; Hooper R. L.; Greenberg L.; Aloia J. F.; Bergman P.; Dubnov-Raz G.; Esposito S.; Ganmaa D.; Ginde A. A.; Goodall E. C.; Grant C. C.; Griffiths C. J.; Janssens W.; Laaksi I.; Manaseki-Holland S.; Mauger D.; Murdoch D. R.; Neale R.; Rees J. R.; Simpson Jr S.; Stelmach I.; Kumar G. T.; Urashima M.; Camargo Jr C. A. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of data from individual participants, *BMJ*, [s.l.], v. 356, n. 6583, fev 2017. <https://doi:10.1136/bmj.i6583>
17. Pizzini A.; Aichner M.; Sahanic S.; Böhm A.; Egger A.; Hoermann G. Impacto da deficiência de vitamina D na análise prospectiva de COVID-19 - a do registro de covild., *Nutrientes*, [s.l.], v. 12, p. 1-9, 2020. <https://doi:10.3390/nu1209277>

ANEXOS

Figura 1 – Identificação dos estudos incluídos na revisão sistemática

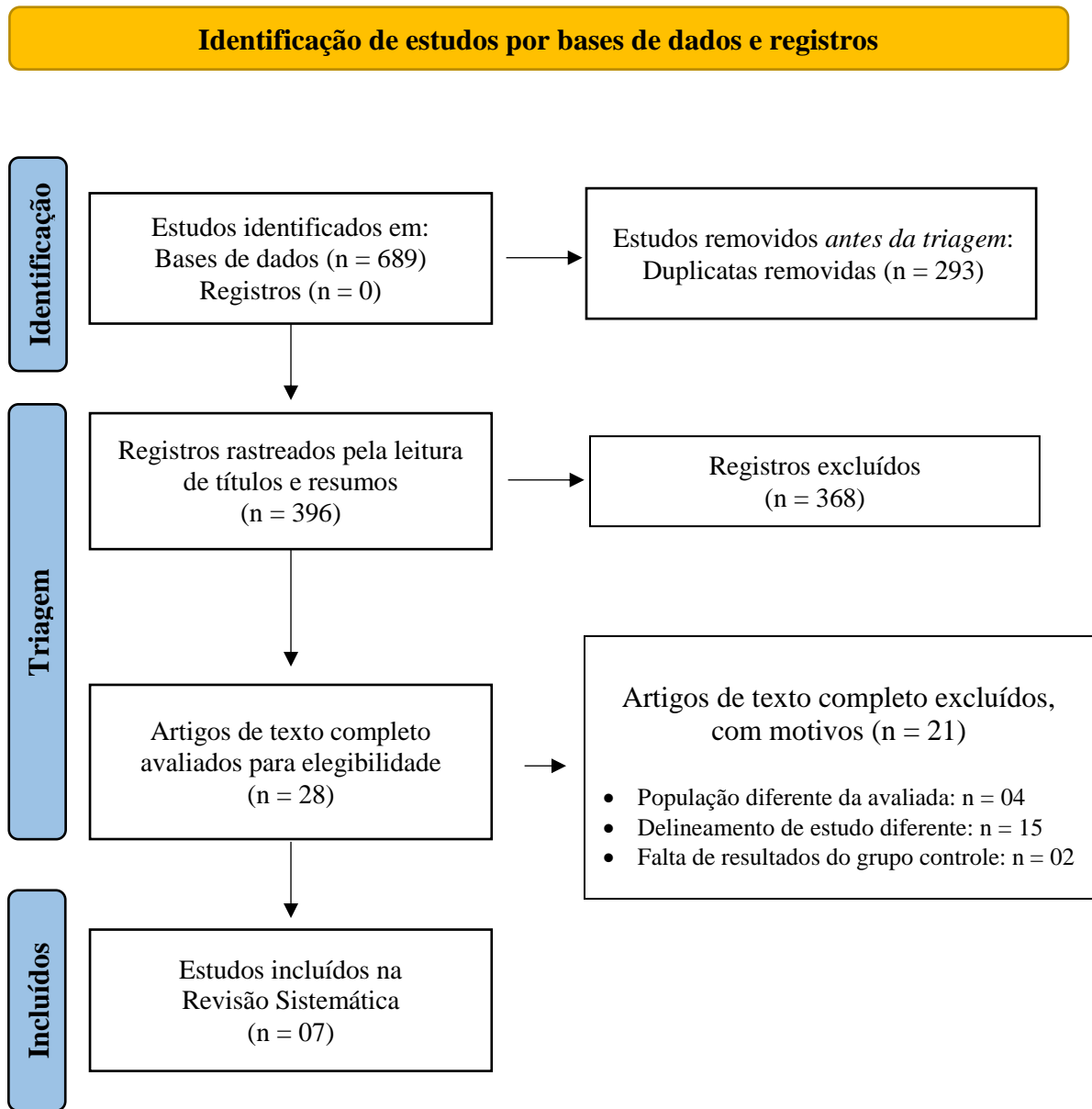


Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

1. Autor, ano	País	População total	Gênero	Idade grupo COVID-19	Status de Vit D Covid 19	Tempo/dia internação	Número de pessoas ou níveis (ng/ml) de vit D dos pacientes que vieram a óbito	Conclusão dos autores
Luo et al. 2020	China	335	Homens: n° 405 (45,25%) Mulheres: n° 490 (54,74%)	56 (IQR: 43,0-64,0) anos	Deficientes: n° 218 (65,1%) Níveis suficientes: n° 117 (34,9%)	Nsa	Grupo de morte (n = 6): 7,48 ng/ml	O estudo mostrou que os indivíduos com deficiência de vit D foram mais comuns entre pacientes com infecção por COVID-19 e doença grave.
Maghbooli et al. 2020	Irã	235	Homens: n° 144 (61,3%)	58,7 anos ± 15,2 DP (variação: 20-90 anos)	Insuficientes: n° 77 (32,8%) Níveis Suficientes: n° 158 (67,2%)	5 dias	Nsa	A gravidade da COVID-19 e a mortalidade foram reduzidos em pacientes com vit D suficiente. Eles tinham um risco menor de ficarem inconscientes (p = 0,03), níveis sanguíneos de inflamação mais baixos pelo PCR (p = 0,01) e uma maior contagem de linfócitos sanguíneos totais (p = 0,03), sugerindo que vit D suficiente melhora a função imunológica.
De Smet et al. 2020	Bélgica	186	Homens: n° 109 Mulheres: n° 77	69 (52-80) anos	Deficientes: n° 109 (58,6%) Níveis Suficientes: n° 77 (41,4%)	7 dias	Grupo de morte: (n = 27) 15,2 ng/ml	A deficiência de vit D é um fator de risco prevalente para COVID-19. A suplementação de vit D pode ser uma alternativa para a pandemia de SARS-CoV-2.
Karahan et al. 2021	Turquia	149	Homens: n° 81 (54,4%) Mulheres: n° 68 (45,6%)	65 (24,0 -90,0)	Deficientes: n° 103 (69,1%) Insuficientes: n° 34 (22,8%) Níveis Suficientes: n° 12 (8,1%)	49 dias	Grupo de morte: 10,1 ng/dl	Revelou que a insuficiência / deficiência de vit D foi bastante prevalente entre os pacientes hospitalizados COVID-19. O nível de vit D foi inversamente relacionado à gravidade do COVID-19. Além disso, nível de vit D foi um preditor independente de mortalidade relacionada a COVID-19.
Carpagnano et al. 2021	Itália	42	Homens: n° 30 (71%) Mulheres: n° 12 (29%)	65 ± 13 anos (anos, média, DP)	Deficientes: n° 23 (55%) Níveis suficientes: n° 08 pcts (19%) Níveis insuficientes: n° 11 pcts (26%)	Nsa	Nsa	Verificou-se que a deficiência de vit D contribui para a SDRA; as taxas de letalidade aumentam com a idade e com a comorbidade com doença crônica, ambas associadas a concentrações mais baixas de vit D.
Gonçalves et al. 2020	Brasil	176 idosos	Homens: n° 95 (54%) Mulheres: n° 81 (46%)	72,9 ± 9,1 anos (Média ± DP)	25 OHD <30 ng / mL: 93,8% 25 OHD <20 ng / mL: 65,9% 25 OHD <10 ng / mL (deficiência grave): 21% Valor médio de Vit D: 16 (IQR 10-21) ng/ml	Nsa	Nsa	Diante das considerações anteriores, podemos concluir que há alta prevalência de hipovitaminose D e obesidade em pacientes idosos e esses fatores devem ser investigados na evolução dos casos graves de COVID-19.
Panagiotou et al. 2020	Inglaterra	134	Homens: n° 73 Mulheres: n° 61	Na UTI: 61,1 ± 11,8 NÃO UTI: 76,4 ± 14,9 (Média ± DP)	<50 nmol / L: n° 56 (60,9%) não UTI e 34 (81%) na UTI ≥50 nmol / L: n° 36 (39,1%) não UTI e 8 (19%) na UTI	Nsa	Nsa	A maioria dos pacientes internados com COVID-19 tiveram insuficiência de vit D. Pacientes em UTI tinham níveis mais baixos de vit D, apesar de serem mais jovens. No entanto, os pacientes UTI exibiram uma maior prevalência de deficiência de vit D (P = 0,02). Os níveis séricos de vit D não foram associados à mortalidade.

Tabela 2 - Avaliação da qualidade do estudo usando a escala de Newcastle-Ottawa adaptada para estudos transversais

Primeiro autor, ano (referência)	Seleção			Verificação da exposição (fator de risco)	Comparabilidade de dos pacientes nos diferentes grupos	Desfecho		
	Representatividade e da amostra	Tamanho da amostra	Não respondentes (população controle)			Avaliação do resultado	Teste estatístico	Pontuação
Luo et al. 2020	*	-	*	**	**	**	*	9
Maghbooli et al. 2020	*	-	*	**	**	**	*	9
De Smet et al. 2020	*	-	*	**	**	-	*	7
Karahan et al., 2021	*	-	*	**	**	-	*	7
Carpagnano et al. 2021	*	-	*	**	**	**	*	9
Gonçalves et al. 2020	*	*	*	**	**	-	*	8
Panagiotou et. al. 2020	*	-	*	-	**	**	*	7

Escala estudos transversais: Seleção (máximo de 5 estrelas): 1) Representatividade da amostra: a) verdadeiramente representatividade da população-alvo (todos os indivíduos ou amostragem aleatória)*; b) pouco representativo da população-alvo (amostragem não aleatória)*; c) grupo de indivíduos selecionados; d) não há descrição da estratégia de amostragem; 2) Tamanho da amostra: a) justificado e satisfatório*; b) não justificado; 3) Não respondentes (população controle): a) a comparabilidade entre as características dos pacientes respondentes e não respondentes é estabelecida e a taxa de resposta é satisfatória*; b) a taxa de resposta é insatisfatória ou a comparabilidade entre pacientes respondentes e não-respondentes é insatisfatória; c) não há descrição da taxa de resposta ou das características dos pacientes respondentes e não respondentes; 4) Verificação da exposição (fator de risco): a) ferramenta de medição validada**; b) ferramenta de medição não validada, mas a ferramenta está disponível ou descrita*; c) nenhuma descrição da ferramenta de medição; **Comparabilidade (máximo de 2 estrelas):** 1) Os pacientes nos diferentes grupos de resultados podem ser comparados, com base no desenho ou na análise do estudo. Os fatores de confusão são controlados: a) o estudo controla o fator mais importante (seleciona um fator)*; b) o estudo controla qualquer fator adicional*; **Desfecho (máximo de 3 estrelas):** 1) Avaliação do resultado: a) avaliação feita de forma cega e independente**; b) avaliação através de ligações registradas (entrevistas)**; c) autorrelato do paciente*; d) sem descrição; 2) Teste estatístico: a) o teste estatístico utilizado para analisar os dados é descrito de forma clara e apropriada, e a medida de associação é apresentada, incluindo os intervalos de confiança e o nível de probabilidade (valor de p)*; b) o teste estatístico não é adequado, não está descrito ou está incompleto.

Seleção: Os autores fornecem uma descrição de onde a população foi recrutada, sendo do mesmo local, e como foi combinada em suas características.

Comparabilidade: Pacientes foram avaliados segundo os mesmos critérios e pela mesma duração.

Desfecho: Os grupos de paciente foram expostos às mesmas análises pelo mesmo período de tempo usando a mesma metodologia.

Tabela 3 - Complicações graves em pacientes internados com COVID-19

Autor, ano	País	Indivíduos com complicações graves com níveis suficientes	Indivíduos com complicações graves com níveis insuficientes	Indivíduos com complicações graves com níveis deficientes
Luo et al. 2021	China	13/117	NA	61 /218
Maghbooli et al. 2020	Irã	49/ 77	122/ 178	NA
Karahan et al. 2021	Turquia	0/12	07/34	95/103
Carpagnano et al. 2021	Itália	1/8 insuficiência respiratória aguda	27/34 insuficiência respiratória aguda	NA

Legenda: NA= Não avaliado.

Fonte: dados da pesquisa, 2021