

Ação da vitamina D e vitamina C em pacientes com COVID 19

Action of vitamin D and vitamin C in patients with COVID-19

DOI:10.34119/bjhrv6n4-136

Recebimento dos originais: 20/06/2023

Aceitação para publicação: 21/07/2023

Alicia Taniara Santos de Góis

Mestranda em Biotecnologia Industrial

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: aliciataniara1@gmail.com

Ana Moozer Fonseca

Graduada em Farmácia

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: anamoozer_10@hotmail.com

Janyne Santos Nunes

Graduanda em Farmácia

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: janynecastro@hotmail.com

Joyce Sandes de Oliveira

Graduada em Farmácia

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: joyce_sandess@outlook.com

Luiz André Santos Silva

Doutorando em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Endereço: Avenida Marechal Rondon Jardim, s/n, Rosa Elze, São Cristóvão - SE,

CEP: 49100-000

E-mail: luizandressilva@yahoo.com.br

Maria Gabriela de Sá Souza

Graduada em Farmácia

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: mariagabrieladesasouza@gmail.com

Romildo Ferreira da Silva Rodrigues

Graduado em Farmácia

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: rodriguesfarma2022@gmail.com

Marília Trindade de Santana Souza

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Augusto Franco, 2340, Siqueira Campos, Aracaju - SE, CEP: 49075-470

E-mail: biomari@hotmail.com

RESUMO

Clinicamente, a manifestação do vírus Sars-CoV-2, pode ser assintomática, moderada a grave com vários sintomas. Neste contexto, uma estratégia muito empregada, é a nutricional, com inserção de Vitaminas D e C, como fonte de fortalecimento do sistema imune. O papel biológico da Vit.C está relacionado à sua forma reduzida, o ascorbato, que atua na síntese e metabolismo de compostos celulares vitais, atividade antioxidante e função imunológica. Como também, está envolvida nas funções celulares do sistema imunológico inato e adaptativo. A vitamina D ou colecalciferol é conhecida como a vitamina do sol e o seu papel no sistema imunológico tem sido amplamente difundido por atuar na diferenciação de células imunológicas. Como também é através das suas interações com as células do sistema imune, reduz os riscos de infecções agudas no trato respiratório pelo Sars-Cov-2. Estudos relatam casos de pacientes que foram acometidos pelo vírus, e que apresentam deficiência dessas vitaminas, que acarreta a uma evolução da forma mais grave da doença. O papel das vitaminas consiste em atuar na diferenciação celular e através das suas interações com as células do sistema imunológico, assim, a suplementação com as vitaminas pode reduzir os riscos de infecções agudas no trato respiratório pelo vírus reduzindo a sobrevivência e replicação, como também a diminuição das citocinas inflamatórias. A literatura aborda dados controversos, nos quais alguns estudos indicam que a suplementação das vitaminas em pacientes acometidos pela Covid-19, proporciona melhores resultados clínicos dos pacientes, enquanto outros não apontam essa eficácia.

Palavras-chave: Vitamina D, ácido ascórbico, COVID-19.**ABSTRACT**

Clinically, the manifestation of the Sars-CoV-2 virus can be asymptomatic, moderate to severe with several symptoms. In this context, a very used strategy is the nutritional one, with the insertion of Vitamins D and C, as a source of strengthening the immune system. The biological role of Vit.C is related to its reduced form, ascorbate, which acts in the synthesis and metabolism of vital cellular compounds, antioxidant activity and immune function. As well, it is involved in the cellular functions of the innate and adaptive immune system. Vitamin D or cholecalciferol is known as the sunshine vitamin and its role in the immune system has been widely disseminated by acting in the differentiation of immune cells. As it is also through its interactions with the cells of the immune system, it reduces the risks of acute infections in the respiratory tract by Sars-Cov-2. Studies report cases of patients who were affected by the virus, and who have a deficiency of these vitamins, which leads to an evolution of the most severe form of the disease. The role of vitamins is to act in cell differentiation and through their interactions with cells of the immune system, thus, supplementation with vitamins can reduce the risk of acute infections in the respiratory tract by the virus by reducing survival and

replication, as well as the decrease in inflammatory cytokines. The literature addresses controversial data, in which some studies indicate that vitamin supplementation in patients affected by Covid-19 provides better clinical outcomes for patients, while others do not point to this effectiveness.

Keywords: Vitamin D, ascorbic acid, COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, notificou-se à Organização Mundial da Saúde (OMS), a ocorrência de um surto de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. No entanto, o patógeno só foi identificado e denominado de Sars-Cov-2, Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) posteriormente. A doença se espalhou pelo mundo, tornando-se uma pandemia, com isso, rapidamente os casos confirmados foram aumentando, bem como o número de óbitos [31].

O coronavírus humano (Covh) é responsável por ocasionar doenças respiratórias e entéricas, uma vez que são associados às infecções agudas e graves no trato respiratório. Essas infecções são caracterizadas como causas de morbidade e mortalidade com grande distribuição mundial. Entre os vírus associados a infecção respiratória aguda (IRA), o Covh tem se destacado como agente etiológico emergente, a exemplo dos agentes da síndrome respiratória aguda grave, denominado como SARS [29].

No organismo, o Sars-Cov-2, utiliza a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2), como receptor, para estabelecer a infecção nas células hospedeiras e assim desencadear os sintomas [1]. Clinicamente, a manifestação do vírus pode ser assintomática ou moderada a grave com tosse, febre, falta de ar, entre outros [19]. A condição fisiológica de cada indivíduo infectado varia e determina a gravidade das manifestações clínicas [34].

Somado a isso, o fortalecimento do sistema imunológico, pois um o estado nutricional ideal também é fundamental para modular os processos de conduções inflamatório e estresse oxidativo, que estão todos inter-relacionados com a imunidade [19]. Neste contexto, uma estratégia muito empregada, é a suplementação, com inserção de Vitaminas A D, C, zinco e selênio como fonte de fortalecimento do sistema imune. Estudos relatam casos de pacientes que acometidos pelo vírus apresentam deficiência de vitaminas, destacando a D e C, o que pode acarretar a evolução para o estado mais grave da doença [10].

A vitamina D (Vit.D) ou colecalciferol é conhecida como a vitamina do sol e o seu papel no sistema imunológico tem sido amplamente difundido por atuar na diferenciação de células como linfócitos, macrófagos, natural killers (NK) e na modulação de citocinas. Outro papel

importante da Vit. D, é que através das suas interações com as células do sistema imunológico, reduz os riscos de infecções agudas no trato respiratório pelo Sars- Cov-2, reduzindo a sobrevivência, replicação do vírus e a produção de citocinas inflamatórias [26].

A terapia adjuvante com vitamina C (Vit.C) para infecção respiratória, como a da Covid-19, tem se tornado um candidato terapêutico potente, em consequências de suas ações antioxidantes, que pode auxiliar em processo inflamatórios e na imunomodulação. O ácido ascórbico, tem papel conhecido na síntese de colágeno e na defesa antioxidante [18].

É de suma importância esclarecer para sociedade sobre a ação dessas vitaminas frente ao cenário construído pela Covid-19. O uso desenfreado e de forma aleatória, em associação com outros fármacos sem comprovação da eficácia, sendo eles utilizados por um uso popular ou através de informações divulgadas sem fundamentos científicos, pode ocasionar quadros de hipervitaminoses, além de agravamento fisiológicos, como sobrecarga renal com formação de cálculos renais, excesso de ácido úrico, entre outras complicações.

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo esclarecer o papel da vitamina D e C em pacientes com a Covid-19, na prevenção do agravamento dos sintomas, bem como o risco de óbito.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa (Gil, 1946), tendo como finalidade a realização de um estudo para compreender ação da vitamina D e C em pacientes acometidos pela Covid-19, de maneira descritiva e explicativa.

2.2 BASE DE DADOS

Os dados foram coletados por intermédio de pesquisa bibliográfica em artigos, com estudo clínico randomizado, tendo como bases de dados SciELO e PubMed.

2.3 DESCRITORES

Vitamina D – Vitamin D, Ácido Ascórbico – Ascorbic Acid, Covid-19 – Sars-cov2, Sistema Imunológico – Sistema Imunitário – Immune System.

2.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Vitamin D and Ascorbic Acid, Vitamin D and Sars-cov2, Ascorbic Acid and Sars-cov2, Immune System and Sars-cov2;

Vitamin D and Covid-19, Ascorbic Acid and Covid-19, Immune System and Covid-19.

2.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Artigos em estudos randomizados controlados com dados da utilização da vitamina C e D em pacientes com Covid-19; estudos que esclareçam os mecanismos bioquímicos da vitamina C e D em pacientes com covid-19; artigos publicados em nos idiomas português e inglês com disponibilidade de acesso.

2.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Artigos sem disponibilidade de acesso; artigos que incluem estudos randomizados com outros tipos de vitaminas e inclusão de vacinas.

2.7 ANÁLISES DE DADOS

Foram extraídos dados da tabela como título, autor/ano, tipo de estudo, posologia, idade e resultado.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme o fluxograma 1 foi explorado 13.568 artigos das bases de dados SciELO e Pubmed, pesquisa realizada em novembro de 2022, nos idiomas português e inglês, conduziram-se os artigos incluídos do tipo ensaio clínico e randomizado. Dentre os removidos se contabilizam: 274 revisões sistemáticas, 10 livros e documentos, 14 carta ao leitor, onde não apresenta resultados, apenas comentários, 115 meta-análises, 8.375 resumos, 3.050 artigos de revisão, 106 duplicados, 1.045 fora do contexto e 566 sem acesso gratuito. Totalizando 14 ensaios clínicos randomizados, os quais se encaixavam nos critérios de inclusão, sendo eles a análise da ação da vitamina D e vitamina C em pacientes acometidos com Covid-19.

No estudo clínico [32] relata-se que a deficiência de vitamina D3 tem sido associada a um risco aumentado de gravidade da Covid-19. Sendo utilizado um total de 69 adultos positivos para Sars- CoV-2 que foram hospitalizados por doença leve a moderada, no qual foram alocados para receber uma vez ao dia durante 2 semanas 5.000 UI por via oral de vitamina D3 (n = 36 pessoas, sendo 21 homens e 15 mulheres) que equivale a 125 µg de colecalciferol ou 1.000 UI de vitamina D3 oral contendo 25 µg de colecalciferol (controle padrão) (n= 33 pessoas, sendo 13 homens e 20 mulheres). Em suma, a suplementação oral de 5.000 UI de vitamina D3 apresentou melhores resultados na resolução dos leves sintomas

como tosse e perda sensorial gustativa, quando comparado com a dosagem de 1.000 UI de vitamina D3.

A pesquisa [13] sugere que a administração de uma dose alta de calcifediol ou 25-hidroxivitamina D3, um metabólito principal da vitamina D no sistema endócrino, reduziu significativamente a necessidade de tratamento em UTI de pacientes que necessitam de internação por Covid-19 comprovado. Foi empregado 76 pacientes consecutivos internados, com o quadro clínico de infecção respiratória aguda. Esses pacientes receberam como terapia disponível o mesmo tratamento padrão (de acordo com o protocolo hospitalar) de uma combinação de hidroxicloroquina (400 mg a cada 12 h no primeiro dia e 200 mg a cada 12 h nos 5 dias seguintes), azitromicina (500 mg por via oral por 5 dias) e para pacientes com pneumonia, um antibiótico de amplo espectro (ceftriaxona 2 g por via intravenosa a cada 24 h por 5 dias) foi adicionado à hidroxicloroquina e azitromicina.

Separou-se 50 pacientes tratados com calcifediol, um necessitou de internação na UTI, enquanto 26 pacientes não foram tratados, 13 necessitaram de internação. Dos pacientes tratados, nenhum morreu, e todos tiveram alta, sem intercorrências. Os 13 pacientes não tratados e que não foram internados na UTI, tiveram alta. Enquanto dos 13 pacientes internados na UTI, dois faleceram e os 11 restantes tiveram alta. Como desfecho, o presente estudo demonstrou que a administração de calcifediol pode apresentar melhores resultados clínico de indivíduos que necessitam de hospitalização por Covid-19.

Conforme o estudo realizado por [12] uma produção excessiva de citocinas resulta em síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e é potencialmente fatal em aproximadamente 23% dos casos, incluindo mais de 50% dos pacientes que necessitam de ventilação mecânica. Sendo assim, foi investigado o benefício e potencial da terapia com calcitriol (forma ativa da vitamina D de uso oral) administrada a pacientes hospitalizados com Covid-19.

Foram utilizados 50 pacientes adultos, designados para tratamento com calcitriol 0,5 µg diariamente por 14 dias ou até alta hospitalar. Porém, pode incluir tratamento com remdesivir (200 mg por um dia seguido de 100 mg por 4 dias), dexametasona (6 mg por dia por 10 dias), e essa medicação foi fornecida pela farmácia do internamento. Tal estudo explana uma melhora na oxigenação entre pacientes infectados com o vírus Sars-CoV- 2, tratados com o medicamento e sugere a necessidade de um estudo randomizado maior, pois a doença ocasionada por esse vírus, desencadeia em uma taxa de 380,3 hospitalizações por 100.000 habitantes, sobrecarregando os sistemas de saúde.

Outro estudo, realizado por [4] tem como objetivo comparar o efeito de uma dose oral única alta de colecalciferol (dois frascos de 200.000 UI de uma só vez no dia da inclusão) versus uma dose padrão (um frasco de 50.000 UI no dia da inclusão) oral única na taxa de mortalidade por todas as causas, em 14 dias em idosos com Covid-19 com maior risco de piora. Este estudo faz uma divisão em dois grupos, o primeiro nomeado por “Intervenção”, no qual todos os participantes receberam o suplemento de colecalciferol (vitamina D3) de alta dose em uma única ingestão oral no dia da inclusão. O tratamento foi embalado em um frasco de 2 mL contendo 200.000 UI, e os participantes fizeram o uso de dois frascos de uma só vez, para atingir a dose total estudada de 400.000 UI.

Enquanto o segundo grupo denominado “Comparador”, todos os participantes receberam a dose padrão do suplemento de colecalciferol em uma única ingestão oral no dia inclusão. O tratamento é embalado em um frasco de 2 mL contendo 50.000 UI para atingir a dose total estudada. Os benefícios esperados são potencialmente importantes, porque na hipótese de um efeito da suplementação de vitamina D no quadro da doença Covid-19, a pesquisa alega a possibilidade de prevenção da mortalidade e melhora nos resultados dos sintomas da doença, além da prevenção de problemas de saúde. Adicional a isso, uma das hipóteses levantadas pelo presente estudo foi que a suplementação de vitamina D em altas doses pode representar um tratamento eficaz, acessível e bem tolerado, assim como é recomendado um estudo mais completo para encontrar efeitos mais sutis da Vit. D nos resultados dos sintomas da doença ocasionada pelo vírus Sars- CoV-2.

Mediante ao estudo [38] analisou-se 697 pacientes que atenderam à definição operacional de caso suspeito de Covid-19. No qual se observou um total de 260 pacientes com teste de RT- PCR positivo, 173 pacientes com doença leve e que foram tratados em ambulatório (66,6%) e 87 pacientes foram hospitalizados (33,4%), sendo eles com idade entre 6 a 13 anos. Embora vários tratamentos tenham sido avaliados desde o início da pandemia de COVID-19: cloroquina ou hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina, lopinavir/ritonavir, plasma convalescente, imunoglobulina intravenosa e inibidores da interleucina (IL)-6, nenhum deles tem eficácia comprovada e segurança na população pediátrica. No entanto, apesar das evidências em pacientes pediátricos serem insignificantes e de baixa qualidade, algumas diretrizes recomendam o uso de remdesivir em pacientes críticos.

Para tal pesquisa, o grupo de características basais que transcorreu para a intervenção, contou com 45 participantes, distribuídos em: 20 para suplementação de vitamina D, com 9 do sexo masculino (45%) e 11 do sexo feminino (55%) e 25 para o grupo controle (GC), contando com 9 participantes do sexo masculino (36%) e 11 do sexo feminino (64%),

compreendendo a presença de comorbidades e sintomas como tosse, desconforto respiratório e evidência de pneumonia ao exame físico em todos os integrantes. Dos pacientes do grupo Vit.D, apenas dois evoluíram para uma modalidade de ventilação superior em comparação com nove pacientes do grupo controle, para mortalidade, no grupo de suplementação da vitamina D, houve um óbito contra seis óbitos no GC, dessas seis mortes, duas foram de pacientes classificados como gravemente enfermos.

O estudo de [38] é um dos primeiros a avaliar a eficácia da suplementação de Vit.D para melhorar as condições clínicas de crianças com Covid-19 que requerem hospitalização. Tais resultados evidenciam a existência de que há algum benefício mediante o uso dessa vitamina, uma vez que menos pacientes evoluíram na gravidade da doença e vieram a óbito.

A pesquisa realizada por [33] entre os pacientes acometidos com a doença Covid-19, tem como classificação a suficiência de vitamina D (>30 ng/mL), como insuficiência (entre 20 e 30 ng/mL), deficiência (entre 10 e 20 ng/mL) e deficiência grave (<10 ng/mL). Para esse estudo foram selecionados 65 pacientes consecutivos com Covid-19, sendo em média a idade de 76 ± 13 anos (30 homens e 35 mulheres) e 65 indivíduos controle, ou seja, sem a infecção foram inscritos nos primeiros meses da recente da pandemia (março-abril de 2020) e analisados retrospectivamente. Todos os pacientes precisaram de internação na unidade médica dedicada a essa doença e estavam em oxigenoterapia para insuficiência respiratória grave devido à infecção por SARS-CoV-2, mas nenhum precisou de tratamento intensivo ou intubação na entrada. Como objetivo desse estudo, foi correlacionado as concentrações séricas de 25OH-Vitamina D com parâmetros clínicos de envolvimento pulmonar, em pacientes idosos hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2. Essa pesquisa confirma que a deficiência de vitamina D está associada a envolvimento pulmonar mais grave, maior duração da doença e risco de morte em pacientes idosos com Covid-19.

O estudo de 60.979 pessoas dos Emirados Árabes Unidos idealizado por [2] relatou que o valor médio de 25(OH)D sérico é de 48,89 nmol/L. E no geral, 82% dos examinados apresentavam hipovitaminose, dos quais 26% das mulheres e 18% dos homens apresentavam deficiência grave. O país citado tem luz solar abundante durante a maior parte do ano, mas a população é principalmente deficiente devido a vários fatores de risco, incluindo estilo de vestir e evitar a exposição ao sol.

Essa pesquisa utilizou 464 participantes para análise de dados, sendo excluído 58, com a média de idade de 47 ± 15 anos. O estudo resume as principais características demográficas e clínicas dos participantes de acordo com a gravidade da infecção e mortalidade por SARS-CoV-2. Um total de 155 (33,4%) pacientes apresentavam vitamina D suficiente, enquanto

outros apresentavam deficiência ou deficiência grave. No total, 65 (14%) cidadãos dos Emirados Árabes Unidos foram incluídos no estudo, dos quais 25 (38,5%) tiveram infecção grave. O número de pacientes do Sudeste Asiático foi de 276 e representou 59,5% de todos os pacientes, com 72 (26,1%) gravemente afetados pelo Covid-19.

O objetivo do presente estudo [2] foi avaliar a associação do status de vitamina D com a gravidade e mortalidade da doença. Pois, as concentrações séricas de 25(OH)D diminuem ao início de doenças inflamatórias agudas. Uma explicação plausível para o suposto papel protetor da vitamina D e 25(OH) sérico adequado contra o Covid-19 foi ligada ao composto óxido nítrico (NO), que é um componente importante do mecanismo de defesa antiviral do corpo. O NO inibe a replicação do SARS-CoV-2 e inativa ou modifica as proteínas de replicação viral. O calcitriol é um regulador transcricional direto da NO sintase endotelial, a principal fonte de NO no sangue.

Muitos estudos observacionais relataram a forte ligação entre o status da vitamina D e o risco de gravidade da doença entre os pacientes com a doença. Em uma meta análise de 27 estudos foi relatado que a deficiência de vitamina D em pacientes com Covid-19 foi significativamente associada a maiores riscos de infecção grave, hospitalização e mortalidade. Porém, outros estudos em nível mundial, investigaram a mesma questão de pesquisa, mas chegaram a resultados inconsistentes e não decisivos, possivelmente devido a diferentes características dos pacientes e desenhos de pesquisa. As diferenças multiétnicas entre a população, juntamente com o padrão único de mortalidade e gravidade da Covid-19 no país, merecem uma investigação mais aprofundada

Perante o estudo [24] foram selecionados pacientes gravemente enfermos infectados com SARS-CoV-2 no Hospital Razi-Irã, em função de critérios de inclusão como idade entre 35 e 75 anos, diagnosticados como positivos para Covid-19 e pacientes com probabilidade de permanecer na unidade de terapia intensiva (UTI) por pelo menos 48 horas e com indicação de nutrição enteral. A suplementação foi iniciada após 24 horas de internação na UTI após a confirmação do quadro hemodinâmico estável do paciente pelo médico assistente.

O estudo apresentou dois grupos, o grupo de intervenção recebeu uma cápsula de 500 mg de vitamina C diariamente, adicionando o suplemento à alimentação enteral. Já o grupo controle, recebeu o mesmo suporte nutricional pela mesma via, porém, nenhuma Vit.C tenha sido adicionada à alimentação enteral. Consequentemente, exames foram solicitados para analisar os biomarcadores sanguíneos, dessa forma não foram encontradas diferenças significativas no hemograma completo (CBC), níveis de linfócitos, hemoglobina (Hb), plaquetas (Plt), tempo de tromboplastina parcial (PTT), albumina e hematócrito (Hct),

glicemia, parâmetros de função renal, neutrófilo, monócito, entre a suplementação de vitamina C e grupos de controle pós-intervenção.

A ação dessa suplementação em relação a sobrevida dos pacientes foi avaliada no 14º dia após a conclusão do ensaio de intervenção, que aumentou significativamente. Após 2 semanas da conclusão do estudo de intervenção, um número maior de pacientes no grupo de intervenção (16,1%) em comparação com o grupo controle (2,9%) sobreviveu. Os resultados deste estudo indicaram ainda que a suplementação de Vit.C não teve efeito adverso na função renal, CBC, entre outros eletrólitos séricos.

Benefícios da suplementação de vitamina C na infecção viral, incluindo Covid-19, são relatados na literatura, a exemplo de que a administração de uma dose alta de vitamina C intravenosa (HDIVC) levou a um menor tempo de permanência hospitalar (LOS) em pacientes com Covid-19, dessa maneira o estudo concluiu que HDIVC pode fornecer um efeito clínico protetor em pacientes gravemente enfermos. Por outro lado, um baixo nível sérico de Vit.C foi relatado em infecções virais e o uso de uma dosagem alta > 1.000 mg para aumentar o nível sérico, foi relatado na literatura. No entanto, quando uma dose alta de Vit.C foi administrada, utilizou-se por menos de 5 dias.

Qualquer quantidade excessiva de vitamina C administrada provavelmente será excretada, desse modo, uma dose além de 500 mg não tem valor evidente e assim pode causar efeitos colaterais adversos. O presente estudo de fato demonstrou os efeitos benéficos da Vit.C em pacientes com Covid-19, mesmo na dosagem mais baixa (500 mg/dia).

De acordo [20] alguns estudos exibiram que os níveis séricos de vitamina C podem estar diminuídas em alguns pacientes, especialmente nos gravemente enfermos durante o curso da infecção, e a deficiência dessa vitamina pode contribuir para lesões de órgãos e disfunção imunológica, levando assim, a suposição de que altas doses de Vit.C podem melhorar os resultados clínicos desses pacientes. Há também algumas evidências de que essa vitamina pode reduzir a suscetibilidade dos pacientes a infecções do trato respiratório inferior, como pneumonia, e pode ter um papel protetor em infecções pulmonares, porém mais estudos precisam ser avaliados quanto a eficácia do tratamento com essa vitamina em doenças respiratórias virais graves.

Nessa pesquisa, utilizou-se 85 pacientes com sintomas clínicos para diagnóstico de Covid-19, os participantes foram internados no Hospital Ziaieian-Irã, no qual todos eles foram tratados com lopinavir/ritonavir oral 400/100 mg duas vezes ao dia e dose única de hidroxicloroquina oral (400 mg) no primeiro dia de internação de acordo com o protocolo iraniano de tratamento COVID-19 no momento deste estudo. Com a seleção, em que 25

pacientes foram excluídos e 60 pacientes foram incluídos no estudo, tendo idade superior a 18 anos. Foi dividido em dois subgrupos: o grupo caso que incluiu 30 pacientes recebendo 1,5 g de HDIVC, sendo administrada a cada 6 h por 5 dias, e o grupo controle que também incluiu 30 pacientes, porém não receberam Vit.C. Porém, a taxa de mortalidade foi igual em ambos os grupos (três casos em cada grupo). Durante o tratamento com HDIVC, nenhum dos pacientes apresentou eventos adversos, como dor de cabeça, náusea, inchaço ou desconforto abdominal.

O estudo [20] relatou que houve melhorias na saturação periférica de oxigênio e na temperatura corporal em ambos os grupos durante o tempo de admissão, mas não foi encontrado resultados positivos no grupo tratado com altas doses de vitamina C, além do regime de tratamento principal na alta.

O objetivo principal do estudo [23] é investigar uma nova terapia potencial para Covid-19, esclarecendo o efeito de uma dose alta de vitamina C intravenosa no prognóstico de pacientes infectados, especialmente na função respiratória avaliada por dias livres de ventilação. Foram selecionados 308 participantes, sendo incluídos 50 pacientes, cujo dados foram usados e processados, durante a análise interina.

Tendo como base os critérios de seleção, pacientes adultos com idade igual ou superior a 18 anos; diagnosticados com Covid-19 de acordo com o Diagnóstico e Manejo Clínico da nova pneumonia infectada por coronavírus de 2019; ter um índice de insuficiência respiratória (RIF) (tensão arterial de oxigênio (ou pressão) /oxigênio inspirado fracionado) <300 mm Hg; sendo eles tratados na UTI.

Segundo a pesquisa realizada [23] relatórios anteriores revelaram que as produções de citocinas exacerbadas, podem ser suprimidas por Vit.C, e assim são consideradas o principal mecanismo do agravamento do caso clínico dos pacientes com Covid-19. Essa pesquisa sobre a administração de HIVC prova ser seguro e terapêutico nos cuidados intensivos, principalmente como adjuvante no tratamento de choque séptico e falência de múltiplos órgãos, em qual demonstrou melhora nos resultados e na redução da mortalidade. No entanto, existem limitações no contexto desse estudo e incertezas durante a implementação.

De acordo [37] foi feita uma análise em 51 pacientes saudáveis e 31 acometidos com a Covid-19, sendo 25 tratados com Vit.C e 6 não tratados. Todos os voluntários tinham idade igual ou superior a 18 anos. Os pacientes infectados receberam a vitamina C por via intravenosa, na dose de 100 mg/kg/dia, com as concentrações plasmáticas sendo medidas antes da dosagem e de 5 a 15 dias após a dosagem.

Neste estudo, foi enfatizado a estabilidade da Vit.C em diferentes matrizes, incluindo sangue total, plasma e estabilizadores contendo precipitantes. Para avaliar a estabilidade no sangue total, três voluntários saudáveis foram analisados. E ao determinar a estabilidade do ácido ascórbico no plasma, foram utilizadas amostras de plasma em branco (sem Vit.C) com concentrações baixas e altas de soluções de controle de qualidade (QC).

Os 2 tipos de amostras de plasma enriquecidas com soluções QC foram mantidas em temperatura ambiente (RT), logo após as temperaturas foram modificadas, numa variação entre 4°C, à -40 °C ou congelado-descongelado três vezes a -40 °C dentro de 12 h. Além disso, avaliando a estabilidade da vitamina C, adicionando o precipitante contendo 2% de ácido oxálico (estabilizador) as duas amostras de QC e armazenando-as em RT por 2 ou 4 h, ou a -40°C por 3 ou 5 dias.

É válido ressaltar que a concentração plasmática média de vitamina C em 8 pacientes com Covid- 19 foi de 2,00 mg/L, que foi quase cinco vezes menor quando comparada em 51 voluntários saudáveis 9,23 mg/L. Após o tratamento com alta dose de Vit.C, a concentração média do ácido ascórbico aumentou para 13,46 mg/L em 36 pacientes, sendo maior do que em voluntários saudáveis, e estava dentro da faixa normal 6-20 mg/L.

Tal estudo, foi desenvolvido em um método simples de cromatografia líquida de ultra-alta eficiência- espectrometria de massas em tandem (UPLC-MS/MS) para a quantificação de vitamina C, levando em consideração sua estabilidade e controlando seu tempo de circulação no sangue e no plasma. Em que o ácido oxálico, considera-se um dos produtos de degradação do ácido ascórbico, onde foi utilizado para estabilizá-lo, pois inibe a oxidação da Vit.C ao reagir competitivamente com o oxigênio e diminuir o pH.

Contudo, observa-se os benefícios de um protocolo terapêutico com alta dose de vitamina C intravenoso em pacientes com Covid-19, tendo como resultados esse estudo mostra que pacientes infectados com o vírus apresentavam deficiência significativa dessa vitamina. Com isso, se faz essencial a suplementação vitamínica desses pacientes com a vitamina C. Este estudo forneceu dados para apoiar ainda mais o uso de terapia com a Vit.C de alta dose em pacientes com Covid-19.

Em contrapartida, há estudos que evidenciam o oposto dos estudos citados acima, nos quais são relatados que resultados clínicos não apresentaram melhora em relação a suplementação de vitamina D frente aos casos da doença Covid-19.

Segundo [36] seu estudo foi feito durante 4 semanas, o qual analisou 1500 pacientes, designados a receber uma cápsula mole oral de 3.200 UI de vitD3 diária. Teve como hipótese levantada que a suplementação com dose alta reduziria o risco de hospitalização/morte entre

os infectados, e naqueles com diagnóstico recente, reduziria o risco de contaminação. Porém, seu estudo apresenta limitações, pois os níveis sanguíneos de VitD3 não alcançaram melhora com rapidez suficiente para afetar o curso da infecção.

Contudo, nesse estudo existem limitações, sendo possível observar que os níveis sanguíneos de vitamina D não apresentou melhora com rapidez suficiente para afetar o curso da infecção. Embora uma dose de carga mais alta (9600 UI/dia) seja incorporada nos dois primeiros dias do estudo, pode levar uma semana ou mais para eliminar a deficiência de vitamina D.

Assim como, foi relatado no estudo [8] o qual teve como objetivo investigar se um bolus oral de colecalciferol (100.000 UI) administrado na admissão hospitalar influenciaria os resultados da doença Covid-19 moderada a grave. Os participantes elegíveis tinham 18 anos ou mais, necessitando de hospitalização, que consentiram a participação no estudo, 570 pacientes foram convidados a participar, mas apenas 543 pacientes (colecalciferol n = 274, controle n = 269) de quatro países que foram admitidos. Na admissão, os pacientes foram randomizados 1:1 para receber um único bolus oral de colecalciferol (n =274) ou nada (n =269), eles foram acompanhados desde a admissão até a alta hospitalar ou óbito. O tempo internação em unidade de terapia intensiva (UTI) bem como a taxa de mortalidade foram avaliados.

Essa pesquisa expõe que não houve distinção nos três desfechos estudados entre o colecalciferol e o grupo controle, a duração mediana da internação foi 10 versus 9,5 dias, na internação da UTI foi de 17,2% versus 16,4% e morte teve como resultado 8,0% versus 5,6%, respectivamente. Dos integrantes da pesquisa, 37 pacientes vieram a óbito (22 no colecalciferol e 15 nos grupos de controle). No grupo colecalciferol, o efeito-modificação pelos níveis de vitamina D foi testado e não houve diferenças nos resultados relacionados à variação nos níveis séricos de calcidiol.

O estudo [28] teve propósito investigar o efeito de uma única dose alta de vitamina D3 no tempo de internação em pacientes acometidos pela Covid-19. Para tanto, foram definidos 240 pacientes elegíveis para participação, em que 122 foram recrutados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e 118 recrutados no hospital de campanha do Ibirapuera. Dos 120 pacientes para o grupo que recebeu a vitamina D3, 3 não receberam a intervenção, pois 1 retirou o consentimento antes de receber a intervenção, 1 vomitou imediatamente após ingerir o suplemento e outro foi internado na unidade de terapia intensiva antes de receber a intervenção. Dos 120 pacientes para o grupo placebo, 2 não receberam a intervenção, porque retiraram o consentimento.

A média (DP) de 25-hidroxivitamina D aumentou desde que foi administrado uma única dose alta de vitamina D3 versus placebo. Após receber a intervenção, 91 de 105 pacientes (86,7%) no grupo que recebeu a suplementação vitamínica apresentaram níveis de 25(OH) D acima de 30 ng/mL, em comparação com 11 de 101 [10,9%] no grupo de placebo. E apenas 7 pacientes (6,7%) nesse grupo já tinham deficiência de 25(OH) D em comparação com 52 [51,5%] no grupo de placebo.

Após a intervenção, 86,7% dos pacientes do grupo de Vit.D3, alcançaram suficiência de 25- hidroxivitamina D (≥ 30 ng/mL) versus 10,9% do grupo placebo. Em uma análise direcionada aos pacientes com deficiência de 25(OH) D, uma única dose alta da vitamina permaneceu a eficácia em um aumento dos níveis, em comparação com o placebo, mas nenhuma melhora clínica foi observada. Essas análises indicam que uma única dose oral de 200.000 UI de vitamina D3 pode aumentar rapidamente os níveis de 25(OH) D. Dessa maneira, os presentes achados nulos não podem ser atribuídos à falha no aumento dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D.

Neste ensaio clínico, uma única dose alta de vitamina D3 não reduziu significativamente o tempo de internação ou melhorou quaisquer outros resultados clinicamente relevantes entre pacientes hospitalizados com Covid-19 moderado a grave.

Conforme a revisão sistemática de [27] o metabolismo das vitaminas em doenças e processos inflamatórios podem justificar a suplementação de vitamina C e D durante a sepse ou pneumonia. No entanto, a possibilidade de diminuir a incidência de doenças virais em uma população usando suplementação dessas vitaminas não é suportada pela presente literatura publicada e revisada por pares. Isso está de acordo com evidências anteriores, na qual conclui que a administração de vitaminas em altas doses não contribui para reduzir a gravidade e a progressão do Covid-19.

Tendo em vista que a maioria dos pacientes incluídos nos estudos clínicos sofre de hipovitaminose, e com isso, podem apresentar maior probabilidade de responder a essa suplementação terapêutica. Nesse contexto, os efeitos da aplicação de vitaminas C e D não são totalmente generalizáveis. Enquanto se espera para desenvolver uma terapia direcionada, segura e eficaz, é importante investigar a predisposição individual e o manejo adequado da doença. Os dados disponíveis sobre o uso de nutracêuticos no Covid-19 são inconsistentes.

No entanto, se as baixas concentrações de vitamina C ou D estiverem em uma razão causal ou um efeito colateral não relacionado à suscetibilidade, gravidade e progressão da Covid-19 ou caso a substituição exógena para níveis séricos mais altos de vitaminas C ou D resultaria em melhor prevenção ou melhores resultados de tratamento, são ainda considerados

pontos cruciais, a serem debatidos a fim de esclarecimentos maiores e aprofundados. Posto isso, as vitaminas em pacientes com Covid-19 devem ser administradas com cautela sob monitoramento contínuo, principalmente em pacientes que apresentam hipovitaminose.

A meta-análise [22] descreve que embora a taxa de mortalidade intra-hospitalar tendesse a ser reduzida após uma dose alta de vitamina C intravenosa (HDIVC) em pacientes graves com Covid-19, essa taxa não foi significativamente diferente entre pacientes tratados com HDIVC e aqueles que não a receberam, e o tempo de internação também não foi significativamente diferente entre esses grupos. Além disso, os estudos que foram realizados sem considerar a gravidade da doença, não mostraram melhor prognóstico após o tratamento com HDIVC.

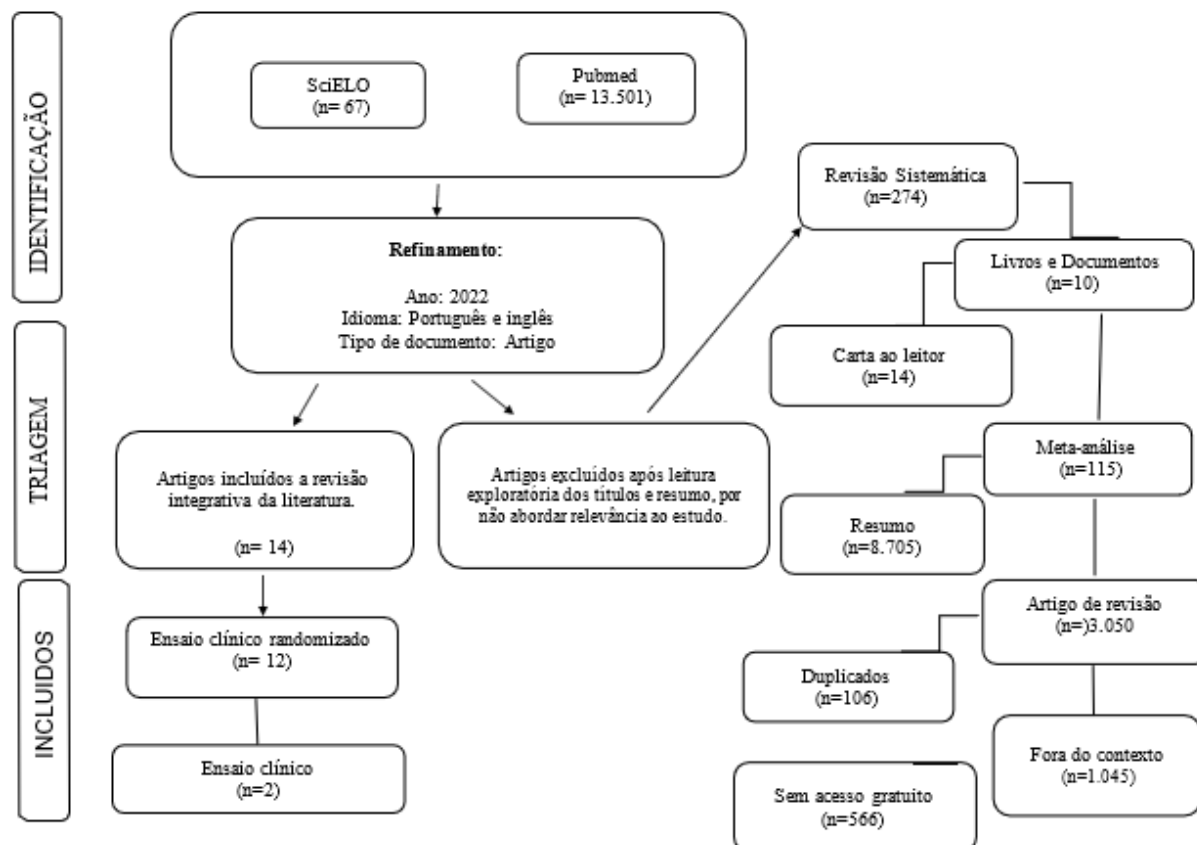
Para analisar a eficácia do HDIVC em pacientes com Covid-19 grave, 186 pacientes que receberam tratamento e 184 pacientes que receberam tratamento padrão apenas sem HDIVC foram recrutados de cinco estudos. Em todos os estudos, a dose de HDIVC administrada a pacientes com Covid-19 foi de 50 mg ou mais por dia.

E em pacientes com Covid-19 moderado a grave, as citocinas pró-inflamatórias e a inflamação sistêmica estão amplamente aumentadas, o que danifica os capilares alveolares e vários órgãos. Sendo relatado sobre o efeito anti-inflamatório do HDIVC, que tem a possibilidade de reduzir a inflamação no corpo de pacientes com Covid-19 e pode prevenir a transição para um estado grave ou morte.

Apesar de alguns achados terapêuticos positivos em pacientes com Covid-19, a principal conclusão da meta-análise [22] é que o uso de HDIVC não é útil para o tratamento de pacientes com Covid-19.

Diante das análises expostas, os pacientes que apresentam possibilidades de maior benefício com o uso das vitaminas D e C são aqueles que tem hipovitaminose, uma vez que infectados pelo vírus Sars-CoV- 2, a suplementação com essas vitaminas podem contribuir para que a doença em seu nível leve e moderado não evolua para o estado mais grave [32] Por outro lado, um paciente em nível grave da doença, ao receber determinada suplementação, ela pode não conseguir acompanhar o curso da infecção, caracterizando o tratamento como ineficiente.

Fluxograma 1- Estratégia de seleção dos artigos.



Fonte: Adaptação do prisma (2022).

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, os dados são controversos, uma vez que alguns autores mostram que a suplementação de vitamina D e C em pacientes acometidos pela Covid-19, proporciona resultados positivos nos sintomas clínicos dos pacientes, reduz o tempo de internamento hospitalar bem como reduz taxas de mortalidade. no entanto, outros estudos não apontam essa eficácia.

O que está definido é que o papel dessas vitaminas no fortalecimento do sistema imunológico, se dá através de interações celulares e sistema antioxidante. depreende-se a importância da estratégia nutricional em doses corretas, principalmente em indivíduos que apresentam déficit em seu organismo, para que não interfira na segurança dos pacientes, reduzindo riscos de complicações.

REFERÊNCIAS

1. AARESTRUP, F. M. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*, v. 4, n. 2, p. 172–80, 2020.
2. ALSAFAR, H. et al. COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents. *Nutrients*, v. 13, n. 5, 1 maio 2021.
3. ALZHRANI, M. A. et al. The Association Between Vitamin D Serum Level and COVID-19 Patients' Outcomes in a Tertiary Center in Saudi Arabia: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*, v. 14, n. 6, 23 jun. 2022.
4. ANNWEILER, C. et al. COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2020.
5. AO, G. et al. Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 37, n. 2, p. 274–281, 1 abr. 2022.
6. BAYRAKTAR, N. et al. Analysis of serum cytokine and protective vitamin D levels in severe cases of COVID-19. *Journal of medical virology*, v. 94, n. 1, p. 154–160, 1 jan. 2022.
7. BRANDÃO, Simone Cristina Soares et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, 2020.
8. CANNATA-ANDÍA, J. B. et al. A single-oral bolus of 100,000 IU of cholecalciferol at hospital admission did not improve outcomes in the COVID-19 disease: the COVID-VIT-D-a randomised multicentre international clinical trial. *BMC medicine*, v. 20, n. 1, 1 dez. 2022.
9. CAVALCANTE, J. R. et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, n. 4, p. e2020376, 10 ago. 2020.
10. CARDOSO, A. L. et al. Nutrição Adequada e proteção do sistema imunológico na época da Covid-
Sociedade de Pediatria de São Paulo, p. 1–16, 2020.
11. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE – MISTERIO DA SAÚDE. RECOMENDAÇÃO Nº 001, DE DE JANEIRO DE 2022. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/2309-recomendacao-n-001-de-27-de-janeiro-de-2022>. Acesso em: 25 mai. 2022
12. ELAMIR, Y. M. et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*, v. 154, 1 jan. 2022.
13. ENTRENAS CASTILLO, M. et al. “Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID- 19: A pilot randomized clinical study”. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, v. 203, 1 out. 2020.

14. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). o Boletim InfoGripe -- Semana Epidemiológica (SE) 39 2022. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/boletim-infogripe-semana-39/2022>. Acesso em: 15 nov. 2022.
 15. GILANI, S. J. et al. Vitamin D attenuates COVID-19 complications via modulation of proinflammatory cytokines, antiviral proteins, and autophagy. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v. 20, n. 2, p. 1, 2021.
 16. GIL, Antonio Carlos. Como elaborar projetos de pesquisa - 5. ed. - São Paulo: Atlas, 2010.
 17. HAN, Z.; BATTAGLIA, F.; TERLECKY, S. R. Discharged COVID-19 patients testing positive again for SARS-CoV-2 RNA: A minireview of published studies from China. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 1, p. 262–274, 1 jan. 2021.
 18. HOLFORD, P. et al. Vitamin C—An adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients* MDPI AG, 1 dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297491/>.
- Acesso em: 31 mai. 2021
19. IDDIR, M. et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the covid-19 crisis. *Nutrients*, v. 12, n. 6, 1 jun. 2020.
 20. JAMALIMOGHADAMSIAHKALI, S. et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *European journal of medical research*, v. 26, n. 1, 1 dez. 2021.
 21. KHAN, Mujeeb et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *Molecules*, v. 26, n. 1, p. 39, 2021.
 22. KWAK, S. G.; CHOO, Y. J.; CHANG, M. C. The effectiveness of high-dose intravenous vitamin C for patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*, v. 64, 1 mar. 2022.
 23. LIU, F. et al. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ open*, v. 10, n. 7, 8 jul. 2020.
 24. MAJIDI, N. et al. The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in immunology*, v. 12, 15 dez. 2021.
 25. MARTINEAU, A. R.; CANTORNA, M. T. Vitamin D for COVID-19: where are we now? *Nature Reviews. Immunology*, v. 22, n. 9, p. 529, 1 set. 2022.
 26. MERCOLA, J.; GRANT, W. B.; WAGNER, C. L. Evidence regarding vitamin d and risk of covid-19 and its severity. *Nutrients* MDPI AG, 1 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33142828/>. Acesso em: 31 mai. 2021
 27. MIGLIORINI, F. et al. Vitamins C and D and COVID-19 Susceptibility, Severity and Progression: An Evidence Based Systematic Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 58, n. 7, 1 jul. 2022.

28. MURAI, I. H. et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v. 325, n. 11, p. 1053–1060, 16 mar. 2021.
29. NOBRE, A. F. S. et al. Primeira detecção de coronavírus humano associado à infecção respiratória aguda na Região Norte do Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 5, n. 2, p. 37–41, jun. 2014.
30. PEDROSA, L. F. C.; BARROS, A. N. A. B.; LEITE-LAIS, L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clinical Nutrition Espen*, v. 47, p. 9, 1 fev. 2022.
31. PEREIRA, M. D. et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da COVID-19. *J. Health Biol Sci*, v. 8, p. 1–8, 2020.
32. SABICO, S. 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. *Nutrients*, v. 13, n. 7, 1 jul. 2021.
33. SULLI, A. et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*, v. 13, n. 3, p. 1–13, 1 mar. 2021.
34. TAY, Matthew Zirui; POH, Chek Meng. Ré nia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*, v. 20, n. 6, p. 363-74, 2020.
35. WALSH, J. B. et al. Title: Understanding a Low Vitamin D State in the Context of COVID-19. *Frontiers in pharmacology*, v. 13, 4 mar. 2022.
36. WANG, R. et al. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemporary clinical trials*, v. 100, 1 jan. 2021.
37. XING, Y. et al. Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra- high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 196, 20 mar. 2021.
38. ZURITA-CRUZ, J. et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in hospitalized COVID-19 pediatric patients: A randomized controlled trial. *Frontiers in pediatrics*, v. 10, 25 jul. 2022 https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/arquivos-publicacoes-insumos/2946_regras_analise__sementes.pdf