

A influência da vitamina D na covid-19

The influence of vitamin D on covid-19

DOI:10.34117/bjdv7n9-055

Recebimento dos originais: 07/08/2021

Aceitação para publicação: 01/09/2021

Samara Nidale Karaja

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Instituição de Ensino Superior de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: samarakaraja@hotmail.com

Geovanna Calazans Corrêa

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Instituição de Ensino Superior de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: geovanna.correa@sempreceub.com

Giovanna Abe Rodrigues de Melo

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Instituição de Ensino Superior de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: giovanna.melo@sempreceub.com

Beatriz Do Nascimento Bacelar

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: (instituição onde trabalha atualmente)
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: beatrizbacelar@sempreceub.com

Sabrina da Cunha Cavalcanti de Almeida

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Instituição de Ensino Superior de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: drasabrinacavalcanti@sempreceub.com

Laura Campos Modesto

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Instituição de Ensino Superior de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: Laura.cmodesto@sempreceub.com

Arthur de Barros Andrade

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Instituição de Ensino Superior de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: arthurandrade1510@sempreceub.com

Larissa Campos Spinola

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Instituição de Ensino Superior de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: larissa.spinola@sempreceub.com

Phaedra Castro Oliveira

Doutora em Gerenciamento em Enfermagem pela Universidade de São Paulo
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: phaedra.oliveria@ceub.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: Diante dos desafios para combater o vírus SARS-CoV-2, responsável pela maior crise sanitária do século XXI, a prevenção se tornou essencial para o prognóstico da infecção. Neste cenário, diversos estudos apontam a vitamina D como um importante preventivo em meio à infecção pelo COVID-19. **METODOLOGIA:** O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa de literatura, realizada na base de dados PUBMED em Maio de 2021, utilizando os descritores: “Vitamin D”, “COVID-19”, e “Weather”. Foram incluídos artigos em inglês e português publicados em 2020 e 2021. **RESULTADOS:** Foram selecionados 25 artigos que associam o papel da vitamina D no combate às infecções respiratórias por atuar na imunomodulação, diante disso, sua suplementação, em indivíduos com deficiência, constitui uma terapêutica segura e acessível. **DISCUSSÃO:** Os estudos demonstraram que a vitamina D possui diferentes mecanismos para redução de infecções e de suas mortalidades. Os pacientes que possuem níveis elevados de vitamina D possuem uma taxa menor de hospitalização e complicações em decorrência da COVID-19. **CONCLUSÃO:** Conforme os estudos mencionados, a manutenção da vitamina D em níveis séricos adequados poderia ser uma medida potencialmente preventiva com uma relação risco-benefício favorável. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar o seu papel na Covid-19.

Palavras-chave: Vitamina D, COVID-19, Clima.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Given the challenges to fight the SARS-CoV-2 virus, responsible for the greatest health crisis of the 21st century, prevention has become essential for the prognosis of the infection. In this scenario, several studies point to vitamin D as an important preventive against COVID-19 infection. **METHODOLOGY:** The present study consists of a bibliographic narrative review of literature, carried out in the PUBMED databases in May 2021, using the descriptors: “Vitamin D”, “COVID-19”, and “Weather”. Articles in English and Portuguese published in 2020 and 2021 were included. **RESULTS:** 25 articles were selected associating the role of vitamin D in combating respiratory infections by acting in immunomodulation given that its supplementation, in individuals with deficiency, constitutes a safe and accessible therapy. **DISCUSSION:** Studies have shown that vitamin D has different mechanisms for reducing infections and their mortality. Patients who have high levels of vitamin D have a lower rate of hospitalization and complications from COVID-19. **CONCLUSION:** According to the studies mentioned, the maintenance of vitamin D at adequate serum levels could be a

potentially preventive measure with a favorable risk-benefit ratio. However, more research is needed to elucidate its role at Covid-19.

Keywords: Vitamin D, COVID-19, Weather.

1 INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, uma província na China relatou o primeiro caso de acometimento pelo SARS-CoV-2, caracterizando-se por uma síndrome respiratória grave. O vírus desencadeou o maior desafio sanitário do século XXI e uma corrida extraordinária pela vacina ou tratamentos mais eficientes (Édouard L et al. 2020). Diante disso, a profilaxia tornou-se chave essencial no combate ao COVID-19.

Foi constatada uma relação significativa entre a latitude de um país e seus níveis de mortalidade no acometimento pelo COVID-19, aonde países próximos da Linha do Equador têm menos fatalidades pela doença do que países mais distais, corroborando uma provável conexão entre a latitude e os mecanismos deflagrados pela vitamina D diante da exposição da população à luz solar (Paul BW, 2020). Outro estudo conclui que indivíduos afro-americanos e hispânicos têm taxas de casos e mortes mais altas do que europeus, possivelmente devido à pigmentação da pele ser mais escura, influenciando diretamente a síntese do hormônio pela limitação da penetração dos raios ultravioletas, levando à menores concentrações de 1,25(OH)vitamina D (Joseph M et al. 2020).

A vitamina D é um pré-hormônio solúvel em gordura e desempenha papel significativo no metabolismo do fosfato de cálcio, além de intervir na atividade metabólica das células e na regulação imunológica (Miguel A e Felipe P, 2020). Pode ser produzida de forma endógena ou absorvida de forma exógena por meio da alimentação e suplementos. A via endógena é dependente de variáveis extrínsecas (clima, estação do ano, hora do dia do ambiente) e intrínsecas (idade, raça e idade do paciente) (Erivan SO et al. 2020). A vitamina também pode ser obtida de diversas fontes alimentares como salmão, atum e óleo de bacalhau. Apesar disso, é conhecido que não é possível conseguir doses diárias necessárias apenas por essa via exógena (Mradul M et al. 2020).

A vitamina D vem sendo correlacionada com melhores índices de recuperação e mortalidade em pacientes acometidos pelos vírus e diversos mecanismos passaram a ser descritos para explicar sua influência no acometimento pelo SARS-CoV-2. O sistema imune é dividido em sistema imunológico inato e adaptativo. A vitamina D parece

participar na modulação da resposta imune inata por meio da influência na ativação de células de defesa como macrófagos, na expressão de enzimas lisossomais e na liberação de óxido nítrico. Por meio do sistema adaptativo, através da alteração da resposta de células epiteliais respiratórias durante as infecções virais (Mradul et al. 2020). Consegue também reduzir o risco da tempestade de bradicinina. Ademais, há indicações da redução de consequências imunológicas em pacientes com níveis adequados desse hormônio, que consegue diminuir os níveis de interferon-gama e de interleucina 6. Ainda, a vitamina D, além de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, aumenta as concentrações da enzima conversora de angiotensina (Roberto C et al. 2020; Mradul et al. 2020).

Diante disso, o objetivo deste artigo é explanar os estudos e pesquisas sobre a vitamina D e a infecção por SARS-CoV-2, reiterando dados em pacientes com hipovitaminose D e seus prognósticos, bem como a fisiopatologia desse hormônio em meio à infecção viral.

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão narrativa de literatura cuja pesquisa foi realizada pela busca nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PubMed) em Maio de 2021, com a utilização inicialmente dos seguintes descritores: “Vitamin D”, “COVID-19”, esses combinados através do operador booleano *AND* e posteriormente, com os descritores “Vitamin D”, “COVID-19 e “Weather” associados. Baseou-se em artigos científicos publicados na íntegra, entre os anos de 2020 e 2021, no idioma português e inglês. Os critérios de exclusão contemplaram publicações científicas repetidas ou cujo título não contemplava o objetivo deste estudo. Dessa forma, utilizando esses critérios e o filtro de título, as pesquisas concluíram com 292 artigos, sendo que desse total, a equipe pesquisadora apurou 17 artigos para compor a bibliografia deste trabalho por estarem consoante ao tema do estudo.

3 RESULTADOS

A reclusão e o isolamento social, imposto pela pandemia, fez com que muitos indivíduos se expusessem menos ao contato com a luz solar e por consequência, houve uma queda nos níveis séricos de vitamina D. Além disso, pessoas que comprovadamente já possuem tendência a terem menores níveis plasmáticos de vitamina D, como pessoas com pele escura, idosos e obesos, também estão na classificação de grupo de risco para o agravamento do quadro de saúde, quando acometidos pelo vírus Sars-Cov-2. Somando-se o

isolamento e a condição preexistente desses indivíduos, controlar a concentração de vitamina D no organismo parece ser uma medida extremamente assertiva (ALPALHÃO, 2020).

Por ter a capacidade de modular a resposta imunológica, a vitamina D é fundamental no combate a infecções do trato respiratório, estudos controlados randomizados mostraram que a vitamina D é eficiente na redução de infecções respiratórias agudas, portanto, é de se questionar que seja interessante pesquisar sobre sua ação contra a Síndrome respiratória aguda desencadeada pelo vírus Sars-Cov-2 (ZEMB et al, 2020).

A vitamina D não é a cura para o vírus e tão pouco deve ser utilizada em substituição à quaisquer dos imunizantes disponíveis no mercado, porém, ela deve estar em níveis séricos adequados uma vez que ainda não sabemos se sua deficiência é causa ou efeito do agravamento dos quadros de saúde de pacientes infectados pelo vírus da COVID-19, ou ainda, se a mesma teria um efeito direto na evolução da doença em pacientes infectados. Portanto, mantê-la em níveis séricos ideais tem o intuito de focar na modulação do sistema imunológico (ZEMB et al, 2020).

O uso da suplementação de Vitamina D, em indivíduos com deficiência, é segura e acessível, o que faz com que seja um tratamento de fácil adesão. Os estudos até o momento citados, foram estudos observacionais, ou estudos que correlacionam COVID-19 à resposta imunológica frente a infecções respiratórias agudas. Para que se possa confirmar a eficiência da vitamina D na prevenção e/ou no combate ao COVID-19, estudos controlados randomizados devem ser concluídos e analisados, dando robustez a tais prescrições (GRANT, 2020).

Contudo, é certo que indivíduos que possuem um sistema imunológico fortalecido, responderão de maneira mais satisfatória às infecções, se comparado a indivíduos imunodeprimidos. Logo, a vitamina D deve ser suplementada em pacientes que tenham níveis séricos inferiores aos valores de referência, em pacientes que morem em países onde a incidência solar é menor e em indivíduos pertencentes ao grupo de risco (ALI, 2020).

4. DISCUSSÃO

A vitamina D é um esteróide que pode ser adquirido tanto pelo efeito da radiação ultravioleta sobre a pele quanto por alimentos exógenos ou suplementos dietéticos. Nesse contexto, alguns estudos relataram que o tratamento com vitamina D pode ser útil

para a prevenção e o tratamento de COVID-19 porque a vitamina D desempenha um papel importante como um modulador da imunocompetência.

4.1 RELAÇÃO ENTRE SISTEMA IMUNOLÓGICO, VITAMINA D E COVID 19

Alguns estudos demonstram que a vitamina D possui diferentes mecanismos para redução de infecções e de suas mortalidades. Ela fortalece a imunidade inata, portanto, pode-se esperar que diminua a infecção e a transmissão de COVID-19. Ela também afeta o metabolismo do zinco, que reduz a replicação dos coronavírus, modula a função imunológica por meio de efeitos nas células dendríticas e células T, que podem promover a eliminação viral e reduz as respostas inflamatórias que produzem os sintomas. Uma revisão aponta que a forma de redução da infecção pelo vírus seria, de maneira ampla, tendo-se o aumento da imunidade celular de forma que houvesse a diminuição acentuada das citocinas liberadas e de certa forma também a regulação da imunidade adaptativa por meio da inibição da resposta nas fases iniciais de inflamação da célula auxiliar Th1 e estímulo à célula T. Além disso, ela tem a capacidade de ativar as células imunes para a produção de AMPs, tais como, defensivas e catelicidinas. É importante ressaltar que a Vitamina D exerce papel na função da "homeostase respiratória", interferindo na replicação do vírus respiratórios e estimulando a exposição de peptídeos antimicrobianos. Atualmente, alguns estudos demonstram que a anosmia pode ser melhorada pela Vitamina , uma vez que ela possui efeito neuroprotetor associado à regulação das neurotrofinas, importantes para sobrevivência e manutenção das células nervosas tanto no sistema nervoso periférico como no central. Níveis mais altos de vitamina D se correlacionam com níveis mais baixos de interleucina 6, que são um dos principais alvos para controlar a tempestade de citocinas em COVID-19. A vitamina D pode prevenir a SDRA, reduzindo a produção de citocinas Th1 pró-inflamatórias, como TNF α e interferon γ . Também aumenta a expressão de citocinas anti inflamatórias pelos macrófagos. Terceiro, a vitamina D estabiliza as barreiras físicas. Essas barreiras são constituídas por células intimamente ligadas para evitar que agentes externos (como vírus) atinjam os tecidos suscetíveis à infecção viral. Embora os vírus alterem a integridade da junção celular, a vitamina D contribui para a manutenção das junções herméticas funcionais por meio da caderina-E. Todos esses efeitos antivirais poderiam se potencializar e explicar nossos resultados. (Annweiler, 2020; Ali Nurshad 2020; Xu YI 2020; Giménez, 2020)

4.1.1 Relação entre sistema imunológico inato, vitamina D e covid 19

A vitamina D fortalece a imunidade inata, portanto, pode-se esperar que diminua a infecção e a transmissão de COVID-19. A vitamina D também afeta o metabolismo do zinco, que diminui a replicação dos coronavírus. No entanto, é necessário cautela devido à importância potencial de pessoas assintomáticas na disseminação de COVID-19. A vitamina D modula a função imunológica por meio de efeitos nas células dendríticas e células T, que pode promover a eliminação viral e reduzir as respostas inflamatórias que produzem os sintomas. Níveis mais altos de vitamina D se correlacionam com níveis mais baixos de interleucina 6, que são um dos principais alvos para controlar a tempestade de citocinas em COVID-19. Na medida em que previne infecção, diminui a replicação viral ou acelera a depuração viral, o tratamento com vitamina D pode reduzir a disseminação. Por outro lado, se a vitamina D reduz a inflamação, ela pode aumentar o transporte assintomático e diminuir as apresentações sintomáticas, incluindo tosse, tornando difícil prever seu efeito na disseminação viral. (Meltzer, 2020)

4.2 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E COMORBIDADES ASSOCIADAS

Sua deficiência pode estar associada a insuficiência cardíaca e ARDS, manifestações que geralmente são observadas em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2. Além disso, sua deficiência ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, podendo comprometer a função pulmonar. Em relação a isso, a vitamina D é um inibidor da Renina e sua suplementação pode diminuir o acúmulo de angiotensina II além de diminuir a atividade inflamatória dela, dessa forma suprimindo a renina em pacientes com COVID. É importante realçar que ela também apesar de aumentar os níveis de ACE2, esses que promovem a ligação do vírus no epitélio pulmonar, previne essa resposta com a vasoconstrição pulmonar.

Em relação à literatura, Panfili et al. demonstrou-se que a suplementação de vitamina D reduziu o risco de desenvolver infecções agudas no trato respiratório, com maior efeito protetor naqueles que receberam suplementação semanal da vitamina em foco. (Mercola Joseph, 2020)

4.3 RELAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E TAXA DE HOSPITALIZAÇÃO DE PACIENTES COM COVID-19

O presente estudo demonstra associação de teores séricos mais baixos de vitamina D sérica em pacientes com Covid-19. Verificou-se que casos com deficiência de vitamina

D tiveram taxa de hospitalização mais elevada e necessitaram de mais oxigenoterapia intensiva (Radujkovic, 2020).

Um estudo de coorte suíço mostrou ocorrer diminuição significativa da concentração de vitamina D em casos positivos de Sars-CoV-2 em comparação com os casos negativos, o que propõe, assim, a suplementação de vitamina D como medida útil para reduzir o risco de infecção (D'Avolio, 2020).

A suplementação de vitamina D pode servir como um tratamento para reduzir a SDRA em pacientes em comunidades carentes, onde os recursos para medicamentos caros e procurados podem ser escassos, pois se torna um tratamento viável para esses pacientes. Além disso, observou-se que essa suplementação é importante para indivíduos que apresentam um nível de 25(OH)D < 25 nmol/L pois mostrou efeitos protetores contra infecções respiratórias (Banerjee, 2021).

4.4 RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E LOCALIDADES COM MAIORES INCIDÊNCIAS SOLARES

Outro estudo apontou que o número de casos no Hemisfério Sul é baixo perto do período final do verão, época em que as concentrações de 25 (OH) D são maiores por receberem os pacientes mais luz solar (Rhodes, 2020).

Os países do sul da Europa têm níveis mais baixos de vitamina D por causa da diminuição da exposição (prefira a sombra no sol forte) e também porque a pigmentação da pele diminui a síntese de vitamina D. (Ilie, 2019)

Foram examinadas as correlações entre os diferentes cenários meteorológicos e as infecções por coronavírus, encontrando-se a correlação mais alta com baixa temperatura combinada com alta umidade relativa (Rhodes, op. cit.).

Um recente estudo, no Biobanco do Reino Unido, examinou a associação entre deficiência de vitamina D e teste positivo para Covid-19 e não foi encontrada associação estatisticamente significativa (Hastie, 2020). No entanto, os teores de vitamina D estudados foram registrados dez a quatorze anos antes do diagnóstico de Covid-19, e a análise não mostrou controle do tratamento após os valores séricos níveis serem avaliados. Uma análise dos dados de pacientes com COVID-19 diagnosticados no sistema de saúde da Universidade de Cincinnati descobriu que a gravidade da doença de COVID-19 estava correlacionada com a deficiência de vitamina D e a probabilidade de admissão na UTI maior para indivíduos com deficiência de vitamina D. De acordo com isso, Daneshkhah et al descobriram que o tratamento da deficiência grave de vitamina D

reduziu o risco de níveis elevados de PCR. Os níveis de PCR são usados como um marcador substituto da tempestade de citocinas, que se espera esteja elevada em casos graves de COVID-19.

Uma associação quádrupla foi estabelecida entre a incidência de COVID-19, deficiência de vitamina D e latitude nos países mais frequentemente afetados. Isso pode ser porque a vitamina D é formada principalmente com a ajuda da luz solar, e muitos países da Europa recebem pouca luz solar durante o ano, demonstrando que o status da vitamina D no sangue pode determinar as chances de contrair coronavírus, gravidade do coronavírus e mortalidade. Portanto, manter níveis adequados de vitamina D no sangue por meio de suplementação ou exposição ao sol é recomendado para que o público possa lidar com a pandemia. (Yisak, 2021)

4.5 SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Como a suplementação de vitamina D pode melhorar os resultados de COVID-19 e a sobrevivência não está totalmente elucidado. Três mecanismos são possíveis: a regulação (i) do RAS, (ii) da imunidade celular inata e adaptativa e (iii) das barreiras físicas. Em primeiro lugar, a vitamina D reduz a permeabilidade pulmonar em modelos animais de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) por meio da modulação da atividade de RAS e da expressão da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2). Esta ação é crucial uma vez que o SARS-CoV-2 supostamente usa ACE2 como um receptor para infectar células hospedeiras e diminuir a expressão de ACE2. A ACE2 é expressa em vários órgãos, incluindo o endotélio e as células epiteliais alveolares pulmonares, onde tem efeitos protetores contra a inflamação. Durante o COVID-19, a regulação negativa da ACE2 resulta em uma reação em cadeia inflamatória, a tempestade de citocinas, complicada pela SDRA. Em contraste, um estudo em ratos com SDRA induzida quimicamente mostrou que a administração de vitamina D aumentou os níveis de mRNA e proteínas de ACE2. Os ratos suplementados com vitamina D apresentaram sintomas mais leves de SDRA e dano pulmonar moderado em comparação com os controles. Em segundo lugar, muitos estudos descreveram os efeitos antivirais da vitamina D, que atua tanto por indução de peptídeos antimicrobianos com atividade antiviral direta contra vírus com envelope e sem envelope, ou por efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios. Estes são potencialmente importantes durante o COVID-19 para limitar a tempestade de citocinas. (Annweiler, 2020)

5 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da Covid-19 apresenta-se como um grande desafio para a humanidade, levando a uma busca extensiva por alternativas de contenção do vírus, profilaxia e de terapias para impedir o avanço da doença e reduzir sua mortalidade. Assim, foram realizados diversos estudos sobre o impacto da vitamina D na evolução da Covid-19 que indicaram uma correlação entre a hipovitaminose D e um pior prognóstico desses pacientes. Foi observado também que a vitamina D possui efeito imunomodulador e neuroprotetor, que resulta em uma redução da tempestade de citocinas, prevenção da anosmia, maior manutenção da homeostase respiratória e menor replicação viral. Dessa forma, há uma redução no desenvolvimento da SDRA, levando a menos hospitalizações, agravos e mortes.

Os estudos analisados ainda não são conclusivos em relação à natureza dos resultados do melhor prognóstico observado em pacientes com níveis séricos adequados de vitamina D, ou seja, ainda é preciso maior elucidação para determinar se a vitamina D possui não somente um efeito protetor e profilático, mas também terapêutico e potencializador de uma melhora do quadro em pacientes acometidos pela Covid-19 na fase aguda da doença. De qualquer forma, a suplementação da vitamina D se apresenta como uma medida segura, de baixo custo e de fácil adesão, evidenciando uma relação de risco-benefício extremamente favorável à sua realização. Além disso, a manutenção dos níveis séricos adequados da vitamina D possui outros diversos benefícios relacionados ao seu papel no bom funcionamento dos processos fisiológicos normais, o que também indica uma grande importância do tratamento da hipovitaminose D para além do seu papel na infecção pelo Sars-Cov-2.

Logo, a partir dessas considerações e das evidências analisadas, a manutenção da vitamina D em níveis séricos adequados apresenta-se como uma potencial medida preventiva de agravos aliada a outras terapias e estratégias de combate à Covid-19, como o isolamento e distanciamento social, lavagem de mãos, uso de máscaras e, principalmente, a vacinação em massa.

REFERÊNCIAS

ALPALHÃO, Miguel ; FILIPE, Paulo. **SARS-CoV-2 pandemic and Vitamin D deficiency—A double trouble.** *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, v. 36, n. 5, p. 412–413, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476189/>>. Acesso em: 24 May 2021.

ALI, N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. **J Infect Public Health.** 2020 Oct;13(10):1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32605780; PMCID: PMC7305922.

GRANT, W.B, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. **Nutrients.** 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338; PMCID: PMC7231123.

OLIVEIRA, Erivan et al. **As duas faces da vitamina D como terapia adjuvante na covid-19.** *Iajmh.com.* Disponível em: <<https://www.iajmh.com/iajmh/article/view/95/136>>. Acesso em: 24 May 2021.

WHITTEMORE, Paul B. **COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D.** *American Journal of Infection Control*, 2020.

MERCOLA, Joseph; GRANT, William B. ; WAGNER, Carol L. **Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity.** *Nutrients*, v. 12, n. 11, p. 3361, 2020.

MOHAN, Mradul; CHERIANID, Jerin ; SHARMAID, Amit. **Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7500624/pdf/ppat.1008874.pdf>>. Acesso em: 24 Março 2021.

CARICCHIO, Roberto; GALLUCCI, Marcello; DASS, Chandra; *et al.* **Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 80, n. 1, p. 88–95, 2021. Disponível em: <<https://ard.bmj.com/content/80/1/88>>. Acesso em: 7 Mar. 2021.

LANSIAUX, Édouard; PÉBAÏ, Philippe P.; PICARD, Jean-Laurent; *et al.* **Covid-19 and vit-d: Disease mortality negatively correlates with sunlight exposure.** *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*, v. 35, p. 100362, 2020.

ZEMB, P et al. **Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic.** *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Sep;22:133-134. doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.006. Epub 2020 May 29. PMID: 32474141; PMCID: PMC7256612.

OHAEGBULAM, Kim C .; SWALIH, Mohamed; PATEL, Pranavkumar; *et al.* **Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series.** *American Journal of Therapeutics* , v. Publish Ahead of Print, 2020.

YISAK, Hiwot; EWUNETEI, Amien; KEFALE, Belayneh; *et al.* **Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review.** *Política de Gestão de Risco e Saúde*, v. Volume 14, p. 31–38, 2021.

ANNWEILER, Cédric; HANOTTE, Bérangère; GRANDIN DE L'EPREVIER, Claire; *et al.* **Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study.** *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 204, p. 105771, 2020.

ILIE, Petre Cristian; STEFANESCU, Simina; SMITH, Lee. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. **Pesquisa Clínica e Experimental de Envelhecimento**, 2020.

MELTZER, David O.; BEST, Thomas J.; Zhang, Hui; *et al.* Association of Vitamin D Levels, Race/Ethnicity, and Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 9, pág. e2019722, 2020.

RADUJKOVIC, Aleksandar; HIPPCHEEN, Theresa; TIWARI-HECKLER, Shilpa, *et al.* Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2757, 2020.

D'AVOLIO, Antonio; AVATANEO, Valeria; MANCA, Alessandra, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1359, 2020.

BANERJEE, Anindita ; GANGULY, Upasana; SAHA, Sarama, *et al.* Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, p. 1-14, 2021.

RHODES, J. M.; SUBRAMANIAN, S.; LAIRD, E. *et al.* Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 51, n.12, p. 1434–1437, 2020.

HASTIE, C. E.; MACKAY, D. F.; HO, F. *et al.* Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v.14, n. 4, p. 561–565, 2020.

PANFILI, F. M; ROVERSI, M; D'ARGENIO, P. *et al.* Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 14, p. 27-35, 2021.

ALI, Nurshad. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. **J Infect Public Health**, [S. l.], p. 1373–1380, 2020.

MERCOLA, Joseph; GRANT, William B.; WAGNER, Carol L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, p. 3361, 2020.

XU, Yi; BAYLINK, David J.; CHEN, Chien-Shing; REEVES, Mark E.; XIAO, Jeffrey; LACY, Curtis; LAU, Eric; CAO, Huynh. The importance of vitamin d metabolism as a

potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. **Journal of Translational Medicine**, [S. l.], v. 18, p. 322, 2020.

GIMÉNEZ, Virna Margarita Martín; INSERRA, Felipe; TAJER, Carlos D.; MARIANI, Javier; FERDER, León; REITER, Russel J.; MANUCHA, Walter. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. **Life Sci.** , [S. l.], v. 254, p. 117808, 2020.