



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Brenda Lorena Macena Pinheiro

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM PACIENTES
COM COVID 19: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Natal – RN
2020

Brenda Lorena Macena Pinheiro

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM PACIENTES
COM COVID 19: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Marcela Abbott Galvão Ururahy

Coorientadora: Renata Kelly de Freitas Mano

Natal – RN
2020

Brenda Lorena Macena Pinheiro

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM PACIENTES COM COVID 19: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Marcela Abbott Galvão Ururahy

Coorientadora: Renata Kelly de Freitas Mano

Presidente: Marcela Abbott Galvão Ururahy, Dra. – Orientadora, DACT/UFRN

Membro: Luanda Bárbara Ferreira Canário de Souza, Dra. – DACT/UFRN

Membro: Tássia Louise Sousa Augusto de Moraes, Ma. – PPgNUT/UFRN

AGRADECIMENTOS

Gratidão a Deus que me consolou em todos os momentos da minha vida para que eu tivesse êxito durante essa trajetória;

Grata à minha família, em especial à minha mãe, que nunca mediu esforços para a minha felicidade, sempre me impulsionou e guiou os meus passos com muito amor e fé de que tudo iria dar certo. Ela que me proporcionou um dos bens mais preciosos que eu poderia ter: educação. Se hoje finalizo essa etapa, o mérito também é dela;

Agradeço às minhas tias Dalvanira e Lenita que também foram fundamentais nessa conquista, sempre me apoiando e dando amor;

Também agradeço, em especial, à minha orientadora Marcela Ururahy e à minha coorientadora Renata Mano que me ajudaram com muita paciência e empenho. Passaram além de conhecimentos, muitos aprendizados para a vida;

Agradeço também ao meu namorado Gustavo, aos meus amigos e professores que contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da
Saúde – CC

Pinheiro, Brenda Lorena Macena.
Efeito da suplementação com vitamina D em pacientes com
covid-19: uma revisão da literatura / Brenda Lorena Macena
Pinheiro.-2020.
22f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências
da Saúde, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.
Natal, RN, 2020.
Orientadora: Marcela Abbott Galvão Ururahy.
Coorientadora: Renata Kelly de Freitas Mano.

1. Infecções por Coronavirus - TCC. 2. COVID-19 - Tratamento
- TCC. 3. Suplementação da vitamina D - TCC. I. Ururahy, Marcela
Abbott Galvão. II. Mano, Renata Kelly de Freitas. III. Título.

RN/UF/BS-CCS

CDU 616.2

***“Deus não poderia inspirar em mim desejos
irrealizáveis (...)”***

(Santa Teresa do Menino Jesus)

RESUMO

O SARS-CoV-2, um vírus pertencente à classe do β -coronavírus, é responsável pela pandemia atual de Covid-19 e está envolvendo a ciência mundial em busca de tratamentos e profilaxia eficazes. O sistema imune inato é prejudicado com a deficiência da Vitamina D, sendo assim, predispõe pacientes infectados com infecções virais, como o Covid-19. A suplementação da vitamina D surge como uma alternativa adjuvante no tratamento do Covid-19. Dessa forma, nessa revisão foram analisados 764 artigos inicialmente nas bases de dados: *PubMed* e *Science direct*, foram utilizados durante as pesquisas os descritores: “*Covid-19*” AND “*Vitamin D supplementation*”. Após avaliação dos títulos, foram analisados 151 artigos e em seguida os resumos e texto completo dos artigos, restando 3 estudos. Os estudos divergiram com relação a dose, tipo de formulação e número de pacientes, no entanto todos apresentaram desfechos favoráveis nos pacientes que foram suplementados com vitamina D, como uma menor permanência em UTI de pacientes infectados com Covid-19. Os trabalhos incluídos revisados, mostraram evidências de que a vitamina D pode ser uma terapêutica eficaz como adjuvante no tratamento do Covid-19, apesar das limitações apresentadas em cada estudo.

Palavras-Chave: COVID-19; Suplementação da vitamina D; coronavírus.

ABSTRACT

SARS-CoV-2, a virus belonging to the class of β -coronavirus, is responsible for the current pandemic of Covid-19 and is involving world science in search of effective treatments and prophylaxis. The innate immune system is impaired by Vitamin D deficiency, thus predisposing patients infected with viral infections, such as Covid-19. Vitamin D supplementation appears as an adjuvant alternative in the treatment of Covid-19. Thus, in this review, 764 articles were initially analyzed in the databases: PubMed and Science direct, during the research the descriptors were used: "Covid-19" AND "Vitamin D supplementation". After evaluating the titles, 151 articles were analyzed and then the abstracts and full text of the articles, leaving 3 studies. The studies differed in relation to dose, type of formulation and number of patients, however, all presented favorable outcomes in patients who were supplemented with vitamin D, such as a shorter ICU stay for patients infected with Covid-19. The revised included papers showed evidence that vitamin D can be an effective therapy as an adjunct to the treatment of Covid-19, despite the limitations presented in each study.

Keywords: COVID-19; Vitamin D supplementation; Coronavirus

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Fluxograma dos artigos encontrados na pesquisa com os descritores, artigos selecionados após leitura de título e resumo, artigos incluídos no trabalho e artigos descartados após leitura integral.....	15
Figura 2 - Distribuição dos artigos encontrados por país.....	16
Tabela 1 - Resumo dos achados na revisão de literatura de acordo com os autores.....	17

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
2.	OBJETIVOS.....	13
3.	MATERIAL E MÉTODOS	14
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5.	CONCLUSÃO	20
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1. INTRODUÇÃO

Desde o início do século XXI, o coronavírus cruza a barreira das espécies, destacando-se o coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (ZAKI et al. 2012).

O coronavírus em foco é o SARS-CoV-2, causador da síndrome respiratória aguda grave 2 e pertencente ao gênero do β -coronavírus. Foi descoberto em dezembro de 2019 em Wuhan, Província de Hubei na China, como causador da doença infecciosa: Covid-19 (do inglês Coronavirus Disease 2019). Esse vírus foi sequenciado e isolado em janeiro de 2020 e vem causando grandes impactos socioeconômicos, principalmente, na saúde mundial (MACHHI JATIN et al. 2020).

Atualmente, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) foram diagnosticados mais de 52 milhões de casos em todo o mundo, com mais de 1,3 milhões de mortes. No Brasil já são mais de 5 milhões de casos confirmados e de 160 mil óbitos por Covid-19 no período de março a novembro (OMS, 2020).

A entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras é mediada pela glicoproteína de pico transmembrana (Proteína S), que se projeta da superfície viral para o meio (TORTORICI et al, 2019). A glicoproteína S compreende duas subunidades funcionais responsáveis pela ligação ao receptor da célula hospedeira (subunidade S1) e a fusão do vírus e membranas celulares (subunidade S2) (ARBOLEDA et al. 2020).

O alvo principal do vírus para atingir as células pulmonares epiteliais é através da ancoragem de sua proteína S ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que serve como o principal ponto de entrada em células para alguns coronavírus como o HCoV-NL63, o SARS-CoV e o SARS-CoV-2. Por se ligar ao receptor da ECA2, o SARS-CoV-2, causa lesões pulmonares e pneumonias. Além disso, esse receptor é uma enzima importante para a regulação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (S-RAA), responsável pela regulação arterial e o equilíbrio vascular (ADAVI et al, 2020).

Os sintomas mais comuns que acometem o paciente infectado pelo SARS-CoV-2 são: diarreia, perda de apetite, febre, sintomas no trato respiratório como falta de ar, espirros e dor de garganta. Além disso, ocorre um comprometimento das

citocinas inflamatórias, e em casos mais graves sucede a condição conhecida por *tempestade de citocinas*, podendo ser fatal dentro de grupos de riscos, que é apontada como uma das causas da síndrome respiratória alguns casos de Covid-19 (MARDANI et al 2020).

Como alternativa para minimizar a infecção viral, tem-se o isolamento social de populações. Para o tratamento estão sendo utilizados antivirais de amplo espectro, e medicamentos para alívio clínico de sintomas inflamatórios agudos. Soma-se ainda, o esforço das indústrias farmacêuticas em busca de uma vacina segura e eficaz (ARBOLEDA et al. 2020).

Nesse contexto, surge a vitamina D como uma alternativa para o tratamento adjuvante da Covid-19. A vitamina D, é um hormônio esteroide lipossolúvel que está presente em fontes alimentares como peixes, fígados e ovos, sendo metabolizada de duas formas: vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalfiferol). A vitamina D3 apresenta uma meia vida maior que a vitamina D2 e, portanto, está presente em maior concentração na circulação sanguínea. Sua forma ativa é o 1,25 dihidroxicolecalciferol (25-OH₂-D), que vai se ligar ao receptor de vitamina D (VDR) (RHODES et al. 2020).

O complexo formado pela Vitamina D e o seu receptor é translocado para o núcleo celular, onde se liga ao receptor X retinóide (RXR), formando o heterodímero RXR-VDR que finalmente interage com o DNA em locais chamados de Elementos de Resposta de Vitamina D (VDRE) localizados nas regiões promotoras de genes. Sendo assim, a expressão pode ser ativada ou reprimida, permitindo portanto a homeostase de vários órgãos do corpo, e dessa maneira controlando as respostas inflamatórias e imunes (RHODES et al. 2020).

A vitamina D é conhecida por sua importante função no metabolismo ósseo, promovendo a absorção de cálcio e fosfato, ativação de osteoclastos e calcificação óssea. Além disso, os efeitos da vitamina D na função imunológica incluem: aumento da quimiotaxia e fagocitose, regulação da produção de anticorpos em células β , inibição de interleucina (IL)-2, interferon-gama (IFN), fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas 9 e 22 (IL-9 e IL-22) , e aumento das interleucinas 3,4,5,10 (BRADLEY, et al. 2020).

É válido salientar, que baixas concentrações de vitamina D estão diretamente relacionadas ao aumento da concentração de citocinas inflamatórias em pacientes idosos, fumantes, obesos e com doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) como

diabetes e hipertensão, causando portanto um maior risco de mortalidade (RHODES et al. 2020).

O receptor de vitamina D (VDR) pode ser expresso por todas as classes de leucócitos, sendo importante para reduzir os riscos de infecção, em casos mais amenos e até em casos mais graves do Covid-19. As células T regulatórias (Tregs) participam do processo de defesa do organismo contra infecções virais e estão em quantidades reduzidas em pacientes com Covid-19, e podem ter suas concentrações aumentadas por suplementação de vitamina D. Sendo assim, a vitamina D pode ser capaz de reduzir os riscos de infecção e de mortalidade em casos mais leves de Covid-19, que se deve a três mecanismos: regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, imunidade celular inata e adaptativa e barreiras físicas (ARBOLEDA et al. 2020).

Soma-se ainda, o receptor ECA2 que é regulado pela atividade de vitamina D, e funciona como um potente regulador endócrino de maneira negativa do S-RAA. Estudos confrontam evidências clínicas e epidemiológicas, em que baixos níveis de vitamina D sérica estão diretamente relacionados com o aumento da atividade de S-RAA, maior atividade de renina plasmática e valores aumentados de pressão arterial. Os efeitos da vitamina D no sistema Renina-angiotensina, sobre o receptor ECA2 poderia então contribuir com a restrição do SARS-CoV-2 (ARBOLEDA et al. 2020).

Outro efeito importante da vitamina D pode ser minimizar a tempestade de citocinas, através do seu efeito imunomodulatório e anti-inflamatório. Soma-se também o efeito da vitamina D de estabilizar barreiras físicas, que são células fortemente unidas, que evitam a invasão do vírus a tecidos sensíveis, isso ocorre pelo fato da manutenção de junções funcionais apertadas, junções de lacunas e junções aderentes, que mesmo o vírus alterando, a vitamina D tem como função manter essa integridade (WU et al. 2018).

Em pessoas saudáveis a recomendação de vitamina D é entre 5 e 20 µg (200 a 800 UI). Já em pacientes com diagnóstico de Covid-19 tem sido proposta a suplementação dessa vitamina minimizar o agravamento da doença (RHODES et al. 2020). Nessa proporção, com o foco no SARS-CoV-2 e a suplementação da vitamina D, estudos ainda estão quantificando qual a suplementação ideal em pacientes infectados, e essa revisão pretende elucidar a utilidade da terapia com vitamina D no Covid-19.

2. OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo, por meio de uma revisão da literatura, avaliar a suplementação da vitamina D como adjuvante no tratamento de pacientes com Covid-19.

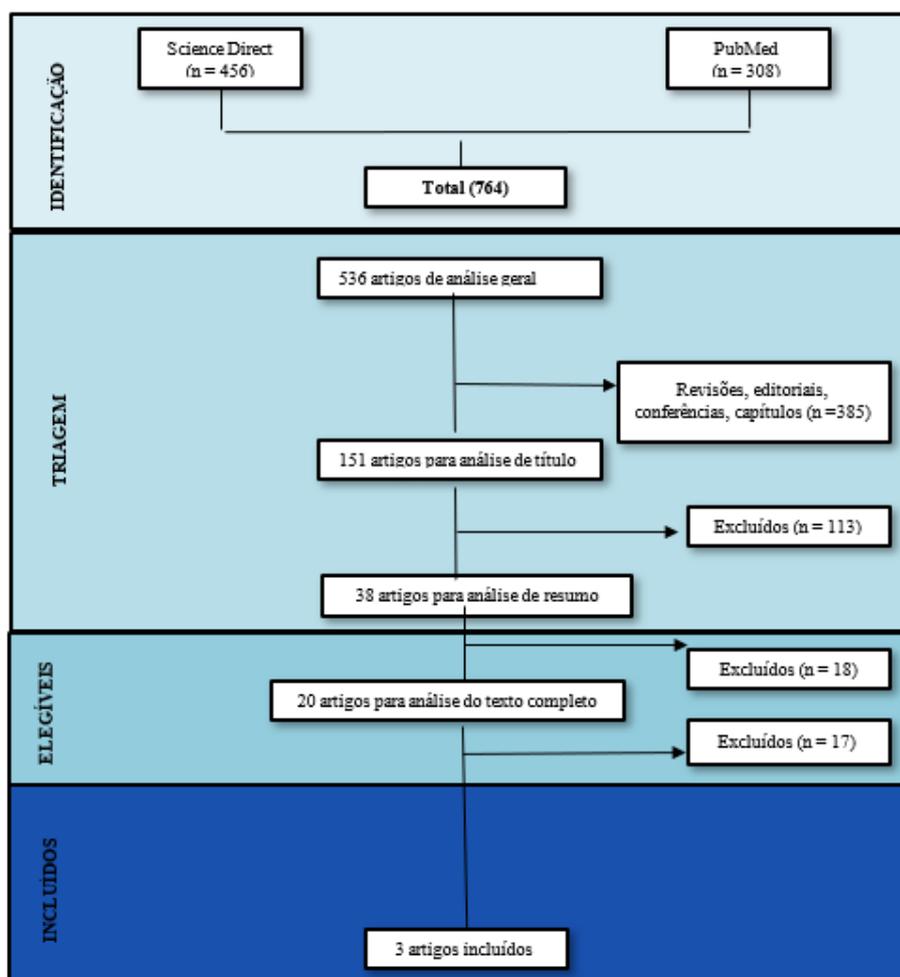
3. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi executada na literatura nos meses de outubro a novembro de 2020, sendo empregadas as seguintes bases de dados: *PubMed* e *Science Direct*. Como chave de busca foram utilizados os seguintes descritores: “*Covid-19*” AND “*vitamin D supplementattion*”. Os artigos inicialmente obtidos passaram por uma avaliação de título, resumo e texto completo para serem incluídos no estudo. Foram incluídos artigos que avaliaram a suplementação de vitamina D em pacientes diagnosticados com Covid-19, sendo excluídos estudos em modelos animais e *in vitro*, revisão sistemática, editoriais e conferências.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada teve como resultado inicial o total de 764 artigos científicos potencialmente elegíveis, sendo 308 deles do *PubMed* e 456 do *Science direct*. Após análise de títulos e resumos 744 artigos foram excluídos, pois se tratavam de estudos *in vitro*, artigos de revisão ou que não realizaram a suplementação com a vitamina D. Para leitura na íntegra, 20 artigos foram selecionados e apenas 3 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma dos artigos encontrados na pesquisa com os descritores, artigos selecionados após leitura de título e resumo, artigos incluídos no trabalho e artigos descartados após leitura integral.



Os achados referentes ao número de pacientes, concentração da vitamina D suplementada, forma de suplementação e desfechos encontrados, de acordo com os autores estão descritos na Tabela 1.

É possível observar ao avaliar a tabela 1 que os artigos diferem na dose da suplementação, na forma de suplementação utilizada e no número de participantes do estudo. Além disso, os 3 artigos selecionados foram conduzidos em diferentes países, sendo 1 da América do Norte (Estados Unidos) e 2 na Europa (Espanha e França) (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição dos artigos encontrados por país.



O número de participantes nos estudos analisados variou de 4 a 96 pacientes. O estudo com menor população foi realizado apenas com 4 pacientes hospitalizados e o estudo com maior número de participantes incluiu 96 pacientes idosos residentes em uma casa de saúde.

Além disso, um viés importante a ser observado é que a presença de comorbidades não foi considerada nos resultados dos estudos incluídos nesta revisão. Dois dos pacientes que estavam no grupo que recebeu uma dose padrão de vitamina D no estudo realizado por Ohaegbulam et al. (2020) apresentavam histórico de hipertensão e diabetes. Já no estudo de Castillo et al. (2020), a obesidade não foi considerada entre os fatores de risco pela impossibilidade de aferição do peso para cálculo do IMC.

Tabela 1 - Resumo dos achados na revisão de literatura de acordo com os autores.

Nome do autor	Número de pacientes avaliados	Concentração da suplementação de vitamina D (IU/DIA)	Forma de suplementação	Desfechos encontrados	País
Castillo et al. 2020	76	21.280 (1 ^o s dias) 10.640 (Dias seguintes)	Comprimido oral	Administração de calcifediol, pode melhorar níveis séricos da 25(OH)D. O calcifediol pode ter algumas vantagens em relação a vitamina D nativa, pois tem uma absorção intestinal perto dos 100%. Além disso entre os 50 pacientes tratados com calcifediol, apenas 1 foi necessário internar na UTI, enquanto os 26 que não foram tratados, 13 necessitaram de internação na UTI.	Espanha
Ohaegbulam et al. 2020	4	10.000 (Colecalciferol) 50.000 (Ergocalciferol)	Comprimido oral	Altas doses de suplementação com vitamina D levaram a concentrações mais elevadas de IL-6 e vitamina D, que em doses padrão. As altas doses também implicou em menor permanência dos pacientes nos hospitais. A quantidade pequena de pacientes foi empecilho para análise da pesquisa.	Estados Unidos
Annweiler et al. 2020	96	80.000	Bolus oral	A vitamina D3 foi associada a formas menos graves de Covid-19 e a uma maior taxa de sobrevivência. Nesse estudo também foi observado o uso em bolus oral, mas sem resultados significativos frente ao comprimido oral.	França

Nos artigos revisados, apenas no estudo de Ohaegbulam et al. (2020) foi realizada a determinação das concentrações séricas de 25(OH)D e encontrada uma alta prevalência de deficiência de vitamina D. Levando em consideração que baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D em pacientes hospitalizados com Covid-19 estão associados a maior gravidade da doença, seria fundamental ter essa análise para uma melhor associação dos resultados encontrados nos estudos.

Quanto à dose administrada nos estudos selecionados, houve a variação de 2700 UI/dia a 80.000 UI/dia, portanto altas doses foram suplementadas diariamente. Conforme proposto por Charoennga et al. (2020), é aconselhada a suplementação de pelo menos uma dose única de 50.000 UI/dia de vitamina D em todos os pacientes admitidos em hospital com Covid-19, já que grande parcela da população adulta possui deficiência ou insuficiência de vitamina D (níveis de 25(OH)D <20 ng/mL em 40% dos adultos e, aproximadamente, 60% <30 ng/mL). Sendo assim, essa recomendação visa a manutenção dos níveis séricos de 25(OH)D em pelo menos 30 ng/mL e, de preferência, a 40-60 ng/mL para alcançar os benefícios da vitamina D na imunomodulação.

Um ensaio clínico randomizado realizado por Loeb et al. (2019) no Vietnã com 1300 crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos, buscou avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D na redução de influenza confirmada por laboratório e infecções virais do trato respiratório não influenza, no qual os participantes receberam uma dose semanal de 14.000 UI ou placebo por 8 meses. Foi concluído que a suplementação de vitamina D não reduz a influenza confirmada em laboratório, mas pode reduzir, significativamente, as infecções virais respiratórias não-influenza confirmadas em cerca de 25%.

Um outro estudo randomizado duplo-cego realizado em pacientes idosos que apresentavam deficiência de anticorpos (IgA e IgG) e infecções do trato respiratório frequentes, teve por objetivo investigar se a suplementação com vitamina D pode reduzir os sintomas infecciosos e o consumo de antibióticos. Após um ano de suplementação com 4000 UI de vitamina D foi observado uma redução de 63,5% na ingestão de antibióticos e melhora no quadro infeccioso, sugerindo que a vitamina D pode ter um papel protetor nas infecções do trato respiratório (BERGMAN et al. 2012).

Dados de estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo em pacientes idosos (acima de 65 anos) deficientes em vitamina D corroboram que altas doses de suplementação de vitamina D (100.000 UI/15 dias durante três meses) promove um efeito benéfico na soroproteção da influenza e na resposta imunológica, uma vez que foi comprovado uma redução nos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6; aumento dos níveis séricos de TGF- β em resposta à vacinação contra influenza sem melhorar a produção de anticorpos, sugerindo um efeito benéfico na imunidade mediada por células em idosos (MENDES et al., 2019).

No que se refere a pacientes com tuberculose, uma metanálise com 1787 pacientes com idade entre 27 a 41 anos, avaliou a eficácia da suplementação de vitamina D (1000 UI/dia a 600.000 UI/mês em diferentes intervalos) e concluiu que a suplementação melhorou a contagem de linfócitos e a radiografia do tórax, mas não teve efeito sobre a conversão de escarro, mortalidade e eventos adversos. No entanto, mesmo com os resultados controversos o estudo sugere que a suplementação de altas doses de vitamina D pode ser uma terapia combinada no tratamento de tuberculose pulmonar (WU et al., 2018).

Os resultados encontrados no presente estudo em relação ao tipo de formulação, não demonstram diferença no desfecho clínico dos pacientes suplementados, uma vez que todos encontraram benefícios na suplementação. No entanto, uma metanálise publicada em 2013 com 11 estudos controlados por placebo sugeriu que o efeito protetor da vitamina D foi maior em estudos que utilizaram dosagem oral uma vez ao dia em comparação com doses em bolus, que é uma dose com objetivo de aumentar rapidamente a concentração no sangue para um nível eficaz, e a administração pode ser efetuada por via intravenosa, via intramuscular, subcutânea ou intrarectal. (BERGMAN et al., 2012).

Outra diferença importante a ser destacada quanto à formulação é que no estudo realizado por Castillo et al. (2020), foi utilizado o calcifediol em vez da vitamina D comumente utilizada. No entanto, o trabalho justifica a escolha pelo calcifediol por ter uma alta taxa de absorção intestinal (aproximadamente 100%) e poder aumentar de forma mais rápida as concentrações séricas de 25(OH)D, já que não necessita passar pela hidroxilação hepática. Além disso, o calcifediol foi proposto como mais eficiente quando comparado à suplementação de vitamina D3 oral (GOMES et al., 2018).

5. CONCLUSÃO

Diante da análise dos estudos desta revisão, é possível concluir que a vitamina D mostrou-se segura, já que nenhum dos pacientes apresentou efeitos adversos. No entanto, é válida a realização de estudos em pacientes com Covid-19 em diferentes graus de gravidade além de estudos mais bem delineados para elucidar os mecanismos da vitamina D na doença, bem como definir a melhor dose e formulação a ser utilizada no tratamento da Covid-19.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANNWEILE, Cédric, et al. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology** **204** (2020)

ARBOLEDA, JOHN F, AND SILVIO rboleda, John F, and SILVIO URCUQUI-INCHIMA. Vitamin D Supplementation: A Potential Approach for Coronavirus/COVID-19 Therapeutics? **Frontiers in immunology** vol. 11 1523. 23 Jun. 2020

BJELAKOVIC G, NIKOLOV D, BJELAKOVIC M, GLUUD C. Vitamin D supplementatin for chronic liver diseases in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2017, Issue 11.

BRADLEY, RYAN et al. The effects of vitamin D on acute viral respiratory infections: A rapid review. **Advances in integrative medicine** vol. **7,4** (2020): 192-202.

CHAROENNGAM, N., & HOLICK, M. F. 2020 Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. **Nutrients** 2020, 12, 2097.

DUCHARME, Francine Monique et al. Impact of two oral doses of 100,000 IU of vitamin D 3 in preschoolers with viral-induced asthma: a pilot randomised controlled trial. *Trials*, v. 20, n. 1, p. 138, 2019.

ENTRENAS CASTILLO 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**.vol. 203, oct. 2020

LOEB et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. **Influenza and other respiratory viruses**. vol. 13,2 (2019): 176-183. doi:10.1111/irv.1261

MACCHI, JATIN et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **Journal of neuroimmune pharmacology: the official**

journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology. vol. 15,3 (2020): 359-386.

MARDANI, R., et al. Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19. **Virus research** 289 (2020): 198148.

MENDES, et al. Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **Frontiers in immunology** vol. 10, 65. 8 Feb. 2019.

NIMER, ASSY, AND ABU MOUCH. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients. **World journal of gastroenterology** vol. 18,8, 2012.

OHAEGBULAM, Kim C et al. Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. **American journal of therapeutics** vol. 27,5 (2020)

QUESADA-GOMEZ JM, BOULOON R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA** vol. 29,8 (2018): 1697-1711.

RHODES, J. M. et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. **Journal of Internal Medicine**, p. 1–19, 2020.

VERDOIA, M DE LUCA, G. Potential role of hypovitaminosis D and vitamin D supplementation during COVID-19 pandemic. (2020) **QJM: An International Journal of Medicine**, p. 1–8, 2020.

WU, HONG-XIA et al. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **BMC pulmonary medicine** vol. 18,1 108. 28 Jun. 2018. ZAKI, Ali M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 2012.

ZITTERMANN, Armin et al. Vitamin D and airway infections: a European perspective. **European journal of medical research**, v. 21, n. 1, p. 14, 2016.