

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

Vitamina D **na prevenção e tratamento** **de pacientes com COVID-19**

Julho/2020

**Departamento de Gestão e Incorporação de
Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS/SCTIE**

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: Uso da Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo analisar evidências científicas sobre o uso da Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

2. DOS FATOS

Trata-se de despacho proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos e encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE/MS, por meio do qual apresenta e-mail encaminhado pelo profissional Dr. Ronaldo Amaral de Paiva, em que solicita a atualização da nota técnica acerca do uso da vitamina D no tratamento da COVID-19, elaborada pelo DGITIS.

3. DA ANÁLISE

Condição clínica

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), é um vírus zoonótico recém-emergente primariamente identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. A doença de coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês *coronavirus disease*) nome oficial da doença de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) resulta em doença respiratória grave como pneumonia e insuficiência pulmonar, além de manifestações digestivas e sistêmicas (1,2).

Não há informações consistentes sobre a história natural do vírus nem medidas eficazes para manejo clínico dos pacientes infectados. Entretanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade e que pode persistir em diferentes tipos de superfície durante considerável espaço de tempo (3).

Em uma recente revisão sistemática com metanálise de 19 estudos publicados entre 1º de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, foram sumarizadas as características clínicas e laboratoriais da COVID-19. As manifestações clínicas mais prevalentes foram febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%). Entre os achados laboratoriais foram relatados: a diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%), como sintomas mais prevalentes (4).

O tratamento da COVID-19 consiste atualmente em uma terapia de suporte para alívio de sintomas gripais. De acordo com a OMS, há 17 vacinas candidatas em avaliação clínica e 132 em avaliação pré-clínica atualmente. Uma das vacinas em fase 3 será testada em 2 mil candidatos no Brasil. A Anvisa concedeu a permissão para os testes em uma edição extra do Diário Oficial da União em 02 de junho de 2020 (5).

Tecnologia

A Vitamina D é um medicamento aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária com indicação para o tratamento auxiliar da desmineralização óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de fraturas resultante de quedas em idosos com deficiência de vitamina D. Seu mecanismo de ação atua para regular positivamente a homeostasia do cálcio e do fósforo, facilitando a absorção desses íons no intestino delgado, o que potencializa sua mobilização nos ossos e diminui sua excreção renal. A dosagem terapêutica varia entre uma faixa de 1.000U.I. a 50.000U.I., dependendo da patologia e da deficiência sérica de vitamina D (6).

Principalmente obtida a partir da exposição ao sol, as concentrações séricas de vitamina D podem ser afetadas pelas estações do ano e, de fato, há estudos que apontam para uma diminuição das concentrações séricas de vitamina D no inverno, época em que há aumento de casos de gripe (7). Nesse sentido, há uma forte relação inversamente proporcional à concentração de vitamina D e quadros de inflamação ou infecção viral (7,8).

Pergunta de pesquisa

Para nortear a busca na literatura foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme **Quadro 1**.

Como se trata da análise de evidências de um tipo de tecnologia que, ao ser utilizada no tratamento de pacientes com COVID-19, espera-se a melhora dos parâmetros imunológicos de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, não se utilizou termos estruturados que especificassem comparadores e desfechos. E para evitar a perda de informações relevantes, foram considerados durante a busca todos os tipos de estudos publicados. Para um cenário em que a busca resultasse em diferentes tipos de evidência, seriam consideradas elegíveis aquelas mais bem avaliadas de acordo com a hierarquia das evidências, considerando também a melhor qualidade metodológica dos estudos identificados.

QUADRO 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO).

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)
Intervenção	Vitamina D
Comparador	Sem restrição
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Sem restrição
Tipo de estudo	Sem restrição

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e na iSearch Covid Portfolio, uma plataforma do NIH (*National Institute of Health*) que inclui artigos no PubMed e *preprints* dos sites arXiv, bioRxiv, ChemRxiv, medRxiv, Research Square e SSRN, que ainda estão em fase de revisão para publicação. A busca foi realizada em 03 de julho de 2020. As estratégias de busca estão descritas conforme o **Quadro 2** abaixo.

QUADRO 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados	Incluídos
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid19 virus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic')	99	12

	OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('vitamin d'/exp OR 'vitamin d' OR 'colecalfiferol'/exp)		
Medline (via Pubmed)	((((((((((COVID-19[Supplementary Concept]) OR (2019 novel coronavirus disease[Title/Abstract])) OR (COVID19[Title/Abstract])) OR (COVID-19 pandemic[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2 infection[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus disease[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus infection[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV infection[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease-19[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV disease[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus infection[Title/Abstract]) (((vitamin d[MeSH Terms]) OR (vitamin d[Title/Abstract])) OR (cholecalciferol[MeSH Terms])) OR (ergocalciferols[MeSH Terms])) OR (25-hydroxyvitamin D[Supplementary Concept]) #3 #1 AND #2	88	8
iSearch COVID-19 portfolio	(COVID-19 OR 2019 novel coronavirus disease OR SARS-CoV-2 OR 2019 novel coronavirus disease OR coronavirus disease 2019 OR 2019-nCoV OR severe acute respiratory syndrome OR SARS virus) AND (vitamin d OR ergocalciferol OR cholecalciferol)	797	17
Total de referências selecionadas			37
Referências selecionadas de acordo com qualidade de evidência			9

As plataformas de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrial.gov* e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), da Organização Mundial de Saúde (OMS) também foram consultadas. Em ambas foram utilizados os termos de busca: *SARS-COV-2*, *COVID-19*, *2019 novel coronavirus*, *2019-nCoV*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, *Wuhan coronavirus*, *COVID* e *Vitamin D*.

Dezesseis estudos foram identificados na plataforma *ClinicalTrial.gov*, 7 não iniciaram recrutamento de pacientes de pesquisa, outros 7 estão atualmente recrutando pacientes e 2 possuem *status* de estudo completo. Dentre os estudos completos, o primeiro (NCT04407572) trata-se de um estudo de caso controle retrospectivo com 44 gestantes de 18 a 45 anos, positivas para COVID-19 de acordo com teste de PCR, cujo objetivo é avaliar se há relação entre os níveis de vitamina D, b12 e zinco com a infecção viral. O segundo estudo completo (NCT04435119) trata-se de uma coorte prospectiva com 96 residentes de casa de repouso, com 70 anos ou mais, cujo objetivo é determinar se a suplementação de vitamina D3 administrada durante ou no mês anterior ao COVID-19, foi eficaz para melhorar a sobrevida dos idosos infectados com COVID-19

em comparação com aqueles que receberam suplementação há mais tempo. Ambos os estudos completos não possuem resultados disponíveis no site ou em forma de publicação.

Na plataforma de registros da OMS foram identificados oito outros estudos, quatro deles possuem *status* de 'autorizado' (EUCTR2020-001435-27-FR; EUCTR2020-002274-28-ES; EUCTR2020-001960-28-ES; EUCTR2020-002312-43-ES), dois não iniciaram recrutamento de pacientes (ChiCTR2000031163, ChiCTR2000029732) e 2 estão em recrutamento. Dentre os estudos em recrutamento, o primeiro (IRCT20140305016852N4) trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo cego, cujo objetivo é comparar três métodos de tratamento em pacientes (≥ 15 anos) com Sars-Cov-2: suplementação com vitaminas C e D e tratamento de rotina sem adição das vitaminas (placebo). O segundo estudo (IRCT20200319046819N1), um ensaio clínico randomizado com cegamento dos pacientes (20 a 60 anos), tem o objetivo de avaliar o impacto da suplementação das vitaminas B, A, D, E, C na melhora e na taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19. Nenhum estudo possui resultados disponíveis.

Considerando que nenhum estudo identificado nas plataformas de registro de ensaios clínicos possuem resultados disponíveis para análise, o processo de seleção de estudos foi aplicado apenas às referências identificadas nas bases Medline (via Pubmed), Embase e iSearch COVID-19 Portifolio por meio da plataforma Rayyan (9), em três etapas. Na primeira foram triados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Enquanto na segunda etapa, foi realizada avaliação do texto na íntegra dos estudos para confirmação da elegibilidade. Em uma terceira etapa, foram selecionadas as melhores evidências, de acordo com a hierarquia de evidências. Não foram consideradas publicações dos tipos: resumo, revisão narrativa, resposta ou carta ao editor.

Dentre as 37 referências recuperadas, foram consideradas elegíveis para análise crítica uma revisão sistemática com metanálise em revisão por pares (*peer-review*) (10), 4 estudos observacionais em revisão por pares (11–14) e 3 estudos observacionais publicados (15–17), cujos objetivos foram apresentar evidências que expliquem a correlação do *status* global de vitamina D com a profilaxia, recuperação, gravidade ou a mortalidade de COVID-19.

Análise crítica dos estudos incluídos

Ghasemian e colaboradores (2020) (10): nesta revisão sistemática com metanálise, em revisão por pares, foram avaliados 9 estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, 6 deles foram incluídos na metanálise e representaram uma população de 3.822 participantes. A meta-análise indicou que 46,5% dos pacientes com COVID-19 estavam com deficiência de vitamina D (IC 95%, 28,2%-65,8%) e em 43,3% dos pacientes, os níveis de vitamina D eram insuficientes (IC 95%, 27,4%-60,8%). As evidências do estudo

mostram que populações com níveis mais baixos de vitamina D podem ser mais suscetíveis à nova infecção por coronavírus. No entanto, devido a limitações do estudo não foi possível quantificar um "valor" da vitamina D com total confiança. Os autores demonstram prudência na interpretação dos achados do estudo e sugerem ensaios clínicos randomizados para responder com mais precisão a essa questão.

Alipio (2020) (11): foi realizado um estudo multicêntrico retrospectivo com 212 casos de países do sul da Ásia com infecção laboratorial confirmada para SARS-CoV-2. A regressão logística multinomial foi usada para explorar a associação entre o nível sérico de 25 (OH) D e os resultados clínicos dos casos. Os resultados da análise mostraram que, para cada aumento no desvio padrão no soro da 25-hidroxivitamina D (25OHD), as chances de ter um resultado clínico leve ao invés de um resultado grave aumentavam aproximadamente 7,94 vezes (OR = 0,126, $p < 0,001$), embora, curiosamente, as chances de ter um resultado clínico leve em vez de um resultado crítico aumentaram aproximadamente 19,61 vezes (OR = 0,051, $p < 0,001$). Não foram coletadas outras informações clínicas dos pacientes.

D'Avolio e colaboradores (2020) (15): esse estudo observacional analisou retrospectivamente as concentrações de 25 (OH) D no plasma de uma coorte de 107 pacientes da Suíça, com idade média de 73 anos de idade. Nesta coorte, níveis significativamente menores de 25 (OH) D ($p = 0,004$) foram encontrados em pacientes positivos para PCR para SARS-CoV-2 (valor mediano 11,1 ng/mL) em comparação com pacientes negativos (24,6 ng/mL), essa correlação também foi confirmada pela estratificação dos pacientes de acordo com a idade >70 anos. Com base nestas observações o estudo sugere que a suplementação de vitamina D pode ser uma medida útil para reduzir o risco de infecção pelo novo coronavírus.

Ilie e colaboradores (2020) (12): trata-se de estudo transversal em que os autores identificaram os níveis médios de vitamina D em 20 países europeus, dos quais também foram coletados os dados referentes à morbimortalidade causada pela COVID-19. O tamanho amostral não foi informado em dados absolutos. Como resultado da análise, o nível médio de vitamina D (56mmol/L, DESVPAD 10,61) em cada país foi fortemente associado ao número de casos por 1 milhão de habitantes (média 295,95, DESVPAD 298,73 $p = 0,004$), com mortalidade/1M (média 5,96, DESVPAD 15.13, $p < 0.00001$). Como principal limitação desse estudo, destaca-se o número de casos por país, que é afetado pelo número de testes realizados em relação à quantidade de habitantes.

Laird e colaboradores (2020) (17): nesse estudo observacional retrospectivo, dados de mortalidade por COVID-19 foram obtidos por meio da OMS e comparados ao *status* de vitamina D (para idosos) em diferentes países da Europa, selecionados por gravidade da infecção (alta e baixa). De acordo com o estudo, países de menor latitude e normalmente "ensolarados", como Espanha e Itália, tinham baixas concentrações médias de 25 (OH) D e altas taxas de deficiência de vitamina D. Nesses países foram registradas as maiores

taxas de infecção e morte na Europa. Os países de latitude norte, como Noruega, Finlândia, Suécia, que recebem menos luz solar UVB do que o sul da Europa, apresentaram concentrações médias muito maiores de 25 (OH) D e baixos níveis de deficiência e, para a Noruega e Finlândia, menores taxas de infecção e morte. A correlação entre a concentração de 25 (OH) D e a taxa de mortalidade alcançou significância estatística convencional ($p = 0,046$) pela correlação de Spearman.

Lau e colaboradores (2020) (13): nesse estudo retrospectivo foram revisados os arquivos médicos de 20 pacientes diagnosticados com COVID-19. O objetivo foi definir melhor o vínculo entre a deficiência de vitamina D e a COVID-19, entre pacientes de uma unidade de terapia intensiva (UTI). Entre os 13 pacientes admitidos na UTI, 11 (84,6%) apresentaram deficiência de vitamina D, e todos tinham menos de 75 anos de idade. Entre estes, 64,6% ($n = 7$) tinham 25OHD criticamente baixo (<20 ng/mL) e três tinham nível <10 ng/mL. Os autores identificaram que uma prevalência de pacientes do sexo masculino, hipertensão, diabetes, obesidade e idade avançada em os indivíduos admitidos na UTI pode ter relação causal com quadros mais severos de COVID-19.

Raharusuna e colaboradores (2020) (14): conduziram um estudo de coorte retrospectivo que incluiu duas coortes que somaram 780 casos com infecção confirmada por laboratório de SARS-CoV-2 na Indonésia. Idade, sexo, comorbidade, status de vitamina D e desfecho da doença (mortalidade) foram extraídos dos prontuários eletrônicos para responder o objetivo de determinar se há relação de causalidade entre mortalidade e o *status* da vitamina D. Os resultados revelaram que a maioria dos casos de óbito era do sexo masculino e maiores de 50 anos (66,6%), com condição pré-existente e baixo nível sérico de vitamina D. Ao controlar fatores de confusão como idade, sexo e comorbidades, o *status* da vitamina D ainda se mostrou fortemente associado à mortalidade por COVID-19.

Hastie e colaboradores (2020) (16): o maior estudo do Reino Unido encontrou uma associação entre o status da vitamina D e a COVID-19 apenas em uma análise univariada, considerado único fator causal potencial ($OR = 0,99$; 95% CI 0,99-0,999; $p = 0,013$). Dados de 348.598 participantes foram coletados, destes 449 tiveram diagnóstico de COVID-19 confirmado. Entretanto, após o ajuste de fatores de confusão, como comorbidade, fatores sociodemográficos, etnia, IMC e outros fatores basais nenhuma relação causal entre o *status* da vitamina D e a COVID-19 foi encontrada ($OR = 1,00$; 95% CI = 0,998-1,01; $p = 0,208$).

Limitações dos estudos: seis estudos (11–15,17) sugeriram fortemente que há associação ou correlação entre um menor nível de vitamina D e o subsequente desenvolvimento de COVID-19 ou de um quadro mais grave da doença. Entretanto, fatores de confusão como índice de massa corporal (IMC), idade ou condições de saúde subjacentes, que podem ter correlações independentes com os níveis séricos da vitamina D não foram ajustados em quatro estudos (12,13,15,17). Em outro, não foram coletadas outras informações

clínicas dos pacientes, além do nível sérico de vitamina D, para análises de sensibilidade que garantiria a confidencialidade da associação com a COVID-19 (11).

Vale destacar que nenhum dos estudos 9 analisados são estudos de intervenção, como ensaios clínicos randomizados, sobre suplementação de vitamina D para prevenção ou tratamento de COVID-19. Sendo assim, a evidência não fornece dados sobre doses apropriadas ou regime de administração.

Internacional: Corroboram com a análise desta nota técnica, duas análises rápidas realizadas por agências de saúde pública na Inglaterra, que também concluíram que não há evidências suficientes para determinar se as suplementações de vitamina D podem ter um papel na redução do risco de infecções do trato respiratório, como a COVID-19 (18,19). Na primeira análise, os pesquisadores avaliaram 5 estudos observacionais sobre vitamina D e COVID-19 publicados até o dia 18 de junho de 2020 e concluíram que todos tinham um alto risco de viés por causa da muito baixa qualidade das evidências. Dentre estes estudos, 4 foram citados nesta nota técnica (12,15–17).

Considerações gerais

As características clínicas, a progressão e a gravidade da COVID-19 ainda não foram bem elucidadas. A dificuldade em determinar esses fatores pode ser explicada por condições preexistentes e outros fatores de risco, como idade avançada. Não há explicação atual para a variação na gravidade de pacientes previamente saudáveis e a taxa significativa de infecções graves entre os pacientes mais jovens, tampouco há evidências de que a deficiência de vitamina D possa explicar essa variabilidade. A hipótese parece ser promissora, considerando os mecanismos de ação potenciais pelos quais a vitamina D auxilia na prevenção de diferentes infecções virais.

Um número substancial e crescente de evidências que recomendam a vitamina D como um importante agente de suporte ao sistema imunológico, principalmente na regulação da resposta contra a COVID-19 está disponível na literatura científica atualmente. No entanto, uma absoluta maioria trata-se de estudos retrospectivos, que por sua vez dividem a opinião sobre a existência de uma correlação entre o *status* de vitamina D e a infecção ou gravidade da COVID-19.

A análise da literatura aqui apresentada vai ao encontro da opinião de agências de saúde internacionais indicando que ainda não há evidências suficientes que fundamentam a associação entre os níveis de vitamina D séricos e redução da gravidade ou mortalidade da infecção pelo novo coronavírus, causador da Covid-19.

4. CONCLUSÕES

Até o momento, não foram identificadas nos estudos selecionados por busca sistemática da literatura, evidências robustas e conclusivas quanto à eficácia do uso da vitamina D na prevenção da infecção, tratamento ou redução da mortalidade de COVID-19, doença resultante da infecção causada pelo novo coronavírus Sars-Cov-2.

Em razão da falta de ensaios clínicos do uso da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19, os estudos observacionais analisados relatam um compilado de evidências que apresentam limitações consideráveis. Dessa forma, é imperioso e prudente aguardar pela divulgação dos resultados dos estudos em andamento identificados por meio das bases de registro de ensaios clínicos, mais robustos e com maior qualidade e rigor metodológicos. Assim, será possível estimar o real benefício da suplementação com vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com a COVID-19.

O presente documento será atualizado à medida que novas evidências científicas forem publicadas.

5. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Katterine Bonilla-Aldana D, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A Look into the Ecology of this Emerging Disease [Internet]. Vol. 8, *Advances in Animal and Veterinary Sciences*. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.3.234.237>
2. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 28 de março de 2020;30(3):313–24.
3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>
4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 13 de março de 2020;101623.
5. Simões E. Brazil to start testing with vaccine against COVID-19 this month [Internet]. Agência Brasil. [citado 7 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/en/saude/noticia/2020-06/brazil-start-testing-vaccine-against-covid-19-month>
6. ADDERA D3 - Mantecorp Farmasa [Internet]. Consulta Anvisa. Bula de medicamento. [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351651342200927/?substancia=3337>
7. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. maio de 2010;91(5):1255–60.
8. Manion M, Hullsiek KH, Wilson EMP, Rhame F, Kojic E, Gibson D, et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. *PLoS One*. 2 de maio de 2017;12(5):e0175517.
9. Rayyan QCRI [Internet]. [citado 5 de maio de 2020]. Disponível em: <https://rayyan.qcri.org>
10. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The Role of Vitamin D in The Age of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Along with an Ecological Approach. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
11. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) [peer-review]. SSRN [Internet]. 09 de abril de 2020; Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=3571484>
12. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of Vitamin D in the prevention of Coronavirus Disease 2019 infection and mortality. In Review. 2020.
13. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
14. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An

Indonesian Study [Internet]. SSRN Electronic Journal. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561>

15. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* [Internet]. 9 de maio de 2020;12(5). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12051359>
16. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 7 de maio de 2020;14(4):561–5.
17. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J*. 7 de maio de 2020;113(5):81.
18. Key messages | COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19 | Advice | NICE. [citado 8 de julho de 2020]; Disponível em: www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages
19. Vitamin D and covid-19 [Internet]. Royal Society. [citado 08 de julho de 2020]. Disponível em: <https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/set-c/set-c-vitamin-d-and-covid-19.pdf>