

TÍTULO: Vitamina D e COVID-19: Modulação da Resposta Imunológica

Helena da Cunha Lopes de Lima¹; Celene Fernandes Bernardes²

¹Acadêmica do Quinto Período da Faculdade de Medicina da PUC-Campinas

²Orientadora, Professora de Bioquímica da Faculdade de Medicina da PUC-Campinas

Resumo

Introdução: A infecção pelo Sars-CoV-2 e o desenvolvimento da COVID-19 atingiu mais de 210 milhões de pessoas até agosto de 2021. Em decorrência da rápida disseminação, no início de 2020, instalou-se o estado de pandemia pelo coronavírus e, desde então, incessantes pesquisas estão sendo realizadas a fim de se compreender a fisiopatologia da doença e identificar possíveis elementos que a predispõem. Neste contexto, tem sido estudada a associação de vitamina D com a instalação e progressão da COVID-19. A justificativa da proposta é decorrente da função da vitamina na modulação do sistema imunológico, participando da síntese de catelecidina, um peptídeo que reduz a replicação viral; da ativação de células de defesa; e da diminuição de citocinas inflamatórias.

Objetivos: Avaliar o nível plasmático de vitamina D, na forma ativa calcitriol, em indivíduos com COVID-19.

Métodos: Através de levantamento bibliográfico na base de dados "PubMed", com as palavras-chave "COVID-19, SARS-CoV-2, VITAMIN D, PREVENTION, CONTROL, THERAPEUTIC USE", foram levantados 146 artigos completos e selecionados oito que apresentaram a concentração plasmática de calcitriol em indivíduos com COVID-19.

Resultados: A análise dos oito artigos resultou na identificação dos níveis plasmáticos de calcitriol em 1485 indivíduos com COVID-19. Destes, 82% apresentavam valores abaixo da referência padrão de 20 ng/mL, recomendada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

Conclusão: Através da revisão bibliográfica descritiva, concluiu-se que o baixo nível plasmático de vitamina D pode ser um fator de risco para infecções pelo Sars-CoV-2 e um agravante do quadro clínico da COVID-19.

1. Introdução

O Sars-CoV-2, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (1), foi primeiro identificado na cidade de Wuhan, na China, no final de 2019, provocando a doença denominada COVID-19 (2). É um vírus envelopado com uma fita de RNA, da família *Coronaviridae*, encontrado em humanos e outros mamíferos (3). Em decorrência da rápida disseminação pelo mundo, no início de 2020, a OMS anunciou estado de pandemia pelo novo coronavírus (2).

Com elevada transmissibilidade, a contaminação pode ocorrer por gotículas de saliva e aerossóis contendo o vírus, sendo mais facilmente disseminado em ambientes fechados e estabelecimentos de saúde (4).

Embora todos os indivíduos estejam sujeitos à infecção, idosos acima de 60 anos, obesos, hipertensos, sedentários e diabéticos parecem ser mais suscetíveis ao vírus. Fatores que levem à queda da imunidade, como deficiência de vitamina D e doenças prévias, também parecem facilitar a contaminação e progressão da COVID-19 (1,5). Como sintomas mais comuns, destacam-se a febre, tosse seca, fadiga e cefaleia, além de sintomas neurológicos, como anosmia e ageusia. (6).

Embora tenham sido realizadas incansáveis pesquisas há praticamente dois anos desde o início da pandemia do novo coronavírus, ainda não foi descoberto um medicamento

efetivo contra a doença. Diante desse cenário, estudos sugerem que a vitamina D poderia ser uma forma de prevenção e tratamento da COVID-19.

1.1 Fisiopatologia do Sars-CoV-2

O Sars-CoV-2 apresenta um envelope fosfolipídico viral com proteínas em formato de luva denominadas proteínas-S (*spike*). As proteínas-S possuem duas subunidades: a subunidade S1, parte da proteína projetada para fora do envelope, e a subunidade S2, filamento proteico localizada no envelope e que projeta S1 para o meio externo (7). O receptor da proteína-S no organismo humano é a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), com a qual pode se ligar por meio do domínio do receptor de ligação, para permitir a fusão do envelope viral com a célula hospedeira (7).

A ECA2 participa do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e seu RNA mensageiro possui elevada expressão nos intestinos, rins, coração e tecido adiposo, embora também ocorra a codificação da enzima nos pulmões e vasos sanguíneos. A localização da ECA2 é de extrema relevância para a identificação dos tecidos-alvo do Sars-CoV-2, os quais poderão sofrer danos diretos pela infecção (8).

Inicialmente, a infecção pelo Sars-CoV-2 inicia-se nos receptores de ECA2 nos pulmões, induzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células epiteliais dos alvéolos. Essas citocinas promovem o recrutamento dos fagócitos da imunidade inata para combater o vírus, como macrófagos e granulócitos. Células dendríticas, essenciais na apresentação dos antígenos virais e consequente recrutamento das células da imunidade adaptativa, responsável por gerar uma resposta específica contra o microrganismo, também liberam citocinas e quimiocinas que alimentam a reação inflamatória (9,10).

Caso o vírus não consiga ser eliminado pela resposta imunológica controlada do organismo, a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) pode se instalar nos pulmões em decorrência da perpetuação e agravamento da inflamação. Por conseguinte, para impedir a disseminação dessa resposta a outros órgãos, com possíveis efeitos no sistema urinário, cardiovascular, reprodutor e até nervoso (11), alguns estudos propõem o uso de anti-inflamatórios a fim de evitar a produção de citocinas e o recrutamento de macrófagos (10).

1.1.2 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) compreende uma cascata reacional de peptídeos que garantem a homeostase corpórea ao regular a pressão arterial e balanço hidroeletrólítico (8). Inicialmente, a enzima renina é secretada pelas células justaglomerulares renais por um estímulo do sistema nervoso autônomo simpático, da queda da perfusão renal ou pela diminuição dos níveis iônicos de sódio/cloreto. A renina passa para a circulação sanguínea e pode atingir diversos tecidos, inclusive o fígado, responsável pela síntese de angiotensinogênio. Esse substrato proteico sofre a ação da renina e é convertido em angiotensina I, que, sob a ação da enzima conversora de angiotensina I (ECA1), origina a angiotensina II (8).

A angiotensina II pode se ligar a dois receptores de membrana: o AT1R e o AT2R. Pela ligação com o AT1R, a angiotensina II promove a vasoconstrição, a elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, aumento do estresse oxidativo e ação pró-inflamatória. Ademais, esta interação também está envolvida com o estímulo da síntese do mineralocorticoide aldosterona pela zona glomerulosa dos rins. A aldosterona é capaz de aumentar a retenção de sódio pelos néfrons e, conseqüentemente, o volume intravascular. Dessa forma, desequilíbrios nesta ligação, como o aumento dos níveis de angiotensina II, notada em pacientes graves com COVID-19, e da expressão do receptor de AT1R, identificado em pacientes com alterações cardiovasculares, pode provocar arritmias, remodelamento cardíaco (hipertrofia), disfunção endotelial e inflamação vascular, sendo estas duas últimas alterações mais relacionadas com o estresse oxidativo (8).

Por outro lado, a ligação da angiotensina II com o receptor AT2R possui efeitos contrários dos descritos acima. A interação com o AT2R promove vasodilatação, diminuição da pressão arterial e do estresse oxidativo e possui papel anti-inflamatório. Por conseguinte,

essa ligação adquire um papel cardioprotetor e pode evitar o desenvolvimento de disfunções cardiovasculares (8).

Nessa sequência reacional, a ECA2 atua diminuindo a quantidade de angiotensina II, ao converter angiotensina I em angiotensina 1-9 e angiotensina II em angiotensina 1-7. A angiotensina 1-9 liga-se ao receptor AT2R e promove uma resposta anti-inflamatória protetora. Já a angiotensina 1-7 interage com o receptor Mas (MasR) e induz a vasodilatação dependente de NO e evita o remodelamento cardíaco, além de atuar como um agonista dos receptores AT1R, gerando a sua dessensibilização e internalizando-o, na tentativa de atenuar alterações cardiovasculares mediadas pela angiotensina II (8) (**Figura 1**).

Embora mais estudos sejam necessários para a compreensão do funcionamento da angiotensina 1-7 e dos receptores MasR e AT2R, infere-se que a regulação da cascata reacional do SRAA pode ser essencial na correção de alterações cardiovasculares presentes em pacientes com COVID-19 (8).

O Sars-CoV-2 gera a perda de função da ECA2 ao utilizar essa enzima para penetrar nas células hospedeiras. Assim, há o comprometimento da metabolização da angiotensina II em angiotensina 1-7 e na angiotensina 1-9 e inativação dos receptores MasR, além de aumentar a interação com os receptores AT1R. Esse desequilíbrio no SRAA resulta na maior vasoconstrição e efeito pró-inflamatório, facilitando a proliferação do vírus e a resposta fisiopatológica da COVID-19 (8). Inclusive, casos mais graves da doença foram identificados em pacientes previamente hipertensos, o que pode estar relacionado com a desregulação do SRAA ocasionada pelo Sars-CoV-2 (1).

A participação da vitamina D vem sendo amplamente estudada devido à sua capacidade de inibição do SRAA, podendo exercer efeitos terapêuticos contra a COVID-19 por meio da redução das concentrações de citocinas pró-inflamatórias e aumento das anti-inflamatórias (12). Essa hipótese evitaria a progressão mais severa da doença em pacientes com quadros prévios potencialmente inflamatórios, como obesidade e com comorbidades associadas, como hipertensão e diabetes (5).

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (SRAA)

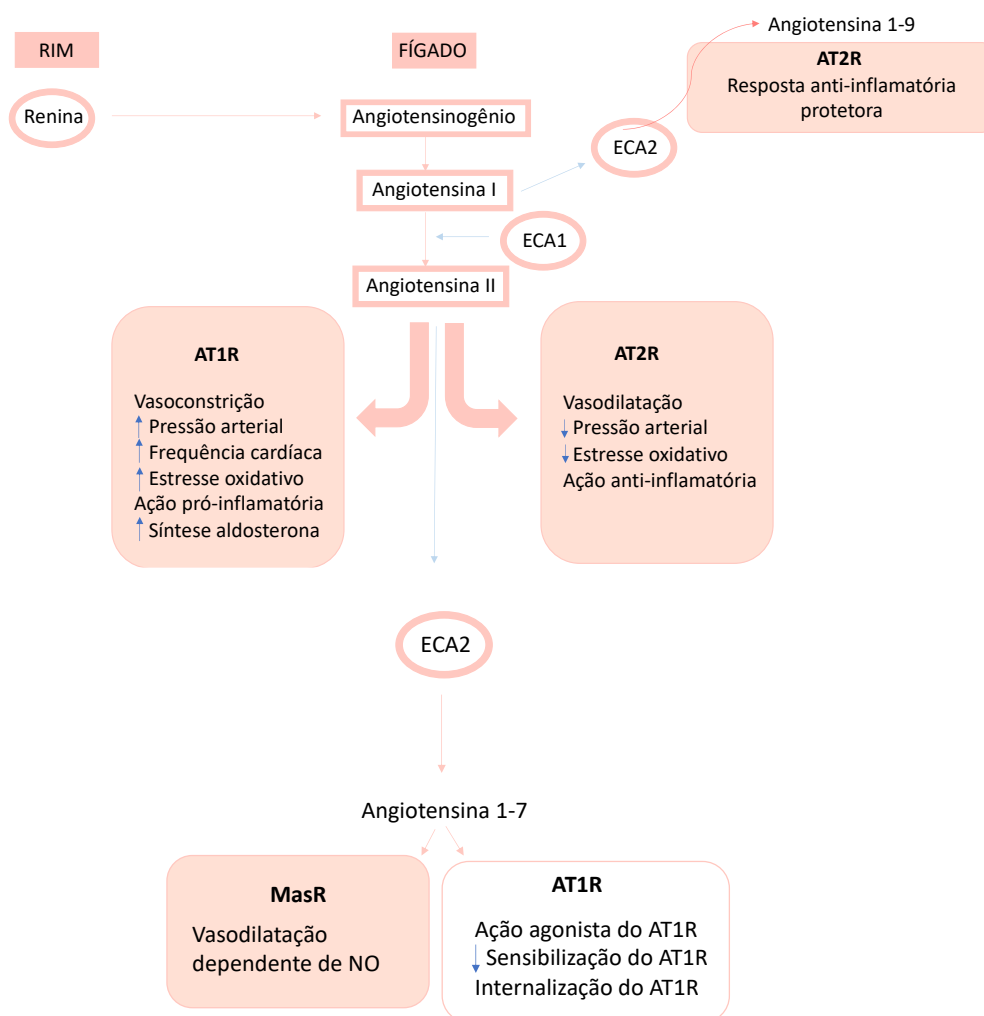


Figura 1: Mecanismo de ação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (elaboração própria).

1.2 Vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteroide encontrado em diferentes formas químicas estruturais, como na forma de ergocalciferol (D2) e colecalciferol (D3), que possuem como diferenças a troca de uma ligação dupla por uma simples no carbono 17 e a presença ou não de um grupo metil na cadeia lateral, respectivamente (13).

A forma D2 pode ser obtida por uma dieta composta por plantas e fungos, enquanto a D3 possui origem animal e pode ser encontrada em peixes, como no atum e no salmão (13,14). Ademais, na derme humana, há a pró-vitamina D 7-deidrocolesterol que sofre uma reação fotolítica não enzimática e é convertida em pré-vitamina D3. Esse composto passa por uma isomerização térmica e origina colecalciferol (13,14).

Assim, a D2 e a D3 são transportadas pela proteína ligadora de vitamina D (DBP) (13) e sofrem duas reações de hidroxilação. A primeira ocorre no fígado, sob ação de enzimas do citocromo P450, denominadas 25-hidroxilases hepáticas, e origina 25-hidroxivitamina D ou calcidiol, que possui um tempo de meia vida de 21 a 30 dias (**Figura 2**). O calcidiol é a forma que é dosada por meio do exame sanguíneo, por ser a predominante na circulação e por ter um tempo de meia vida considerado alto, além de grande parte ser armazenada no tecido adiposo (13). Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, valores entre 20 e 100 ng/mL de vitamina D plasmática são ideais para o funcionamento de um organismo

saudável sendo que, acima do limite superior, considera-se um risco elevado de hipercalcemia e intoxicação (15).

A segunda hidroxilação, por ação da enzima da enzima 25(OH)1- α -hidroxilase, resulta na formação de 1 α , 25-di-hidroxivitamina D ou calcitriol, considerada a forma ativa da vitamina D (13,14).

A regulação da vitamina ativa é feita essencialmente pelos níveis de cálcio e fósforo no sangue, em um mecanismo de *feedback* negativo. Quando esses íons se encontram diminuídos, há o estímulo da síntese de calcitriol e do paratormônio (PTH), hormônio produzido pela glândula paratireoide. Dessa maneira, a 1 α , 25-di-hidroxivitamina D e o PTH aumentam a absorção de cálcio e de fósforo no intestino delgado para que os níveis séricos desses íons sejam elevados, havendo assim uma mineralização óssea adequada (13).

Além de exercer influência sobre os níveis plasmáticos de íons como o cálcio, fósforo e magnésio, esse hormônio esteroide possui outras funções essenciais na manutenção da homeostase corpórea. A vitamina D garante o adequado funcionamento das mitocôndrias, já que os receptores desse hormônio mantêm a integridade da organela, regula a resposta imunológica contra agentes infecciosos e modula reações inflamatórias, que a relaciona diretamente com a base do mecanismo de ação do Sars-CoV-2 (10).

1.2.1 Vitamina D e Imunologia

A vitamina D, considerada vitamina ou hormônio, apresenta como uma de suas funções a modulação do sistema imunológico inato e adaptativo humano. Na presença de um processo infeccioso, o calcitriol tem a função de estimular a síntese de catelecidina e regular a ativação de células de defesa, como monócitos, macrófagos, células supressoras derivadas de mieloides (*Myeloid-derived suppressor cells* - MDSCs) e células natural killers (NK); aumentar a capacidade de transporte de gás oxigênio pelo sangue (10,16) e evitar a expressão exacerbada de citocinas inflamatórias (17).

Em uma resposta do sistema imune, há a liberação de macrófagos e monócitos que estimulam a conversão de calcidiol em calcitriol, responsável por regular a ação linfocitária, a produção de anticorpos e de citocinas (1). Além disso, a vitamina D ativa gera uma cadeia reacional para a síntese de catelecidina LL-37. Esse peptídeo antimicrobiano é capaz de reduzir a replicação viral, interrompendo de forma direta a progressão e disseminação de infecções respiratórias. Dessa forma, o calcitriol, por meio da catelecidina, poderia ter ação antiviral e conter a progressão da COVID-19 (10).

A 1 α , 25-di-hidroxivitamina D consegue atuar diretamente sobre as células de defesa humana. A presença dos receptores de vitamina D (RVD) em linfócitos T, célula dendríticas e macrófagos permite que muitos genes que regulam a atividade dessas células na defesa imune sejam expressos pela ligação com o calcitriol (10). Ademais, os RVD mantêm a integridade das mitocôndrias e evitam a produção de espécies reativas de oxigênio, importantes sinalizadores de macrófagos e de fatores pró-inflamatórios. Assim, a reação contra o agente infeccioso pode ser controlada e suficiente para o combate da invasão (10,16).

2.Objetivo

A capacidade de modulação da resposta imune inata e adaptativa humana e de redução da replicação viral da vitamina D ativa embasaram o desenvolvimento da presente revisão bibliográfica, que objetiva avaliar o nível plasmático de calcitriol em indivíduos com COVID-19.

3.Hipótese

O levantamento de dados buscou identificar o nível plasmático da vitamina D ativa em indivíduos com COVID-19 com a hipótese de uma relação direta entre baixos níveis 1 α , 25-di-hidroxivitamina D com a predisposição à infecção e à progressão da doença.

4. Justificativa

A associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e a gravidade de infecções respiratórias virais vem sendo defendida por vários estudos (16).

Os agentes infecciosos penetram no epitélio respiratório por meio de receptores específicos e ativam uma resposta imunológica do organismo ao gerarem lesão tecidual. Essa reação consiste em um processo inflamatório das vias aéreas que pode progredir para uma inflamação sistêmica, sendo que o calcitriol exerce importante função imunológica por estimular a síntese de catelecidina, regular a ativação de células de defesa, aumentar a capacidade de transporte de gás oxigênio pelo sangue (10,16) e evitar a expressão exacerbada de citocinas inflamatórias (16). Ademais, acredita-se que a vitamina D também aumente a velocidade de recuperação de lesões pulmonares agudas.

Especificamente em relação ao Sars-CoV-2, a vitamina D envolve-se em diversas etapas da progressão da doença. O calcitriol atua na inibição do SRAA e na síntese de fatores pro-inflamatórios relacionados (12), modula a expressão de células de defesa nas quais apresenta receptores, como os macrófagos, principais responsáveis pela resposta inflamatória da COVID-19, e MDSC, sobre as quais consegue inibir a ação em até 70% (10). Por conseguinte, a vitamina D evita a disseminação e exacerbção da reação imunológica contra o vírus. Dessa forma, a suplementação dessa vitamina esteroide poderia reduzir as infecções e a progressão da COVID-19 (5,10,16).

5. Métodos

No dia primeiro de maio de 2021, realizou-se um levantamento bibliográfico na base de dados "PubMed" com as palavras-chave "(COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND VITAMIN D", com o filtro "full text", que resultou em 344 artigos. Posteriormente, adicionadas as palavras "AND PREVENTION & CONTROL OR THERAPEUTIC USE", 146 artigos foram levantados e selecionados para a atual publicação. Após a exclusão de 81 revisões bibliográficas, cartas, editoriais e ensaios, e de outros 57 que não atendiam aos objetivos da pesquisa por não apresentarem a concentração plasmática de vitamina D, apenas oito artigos foram utilizados para a elaboração do presente trabalho. O processo de seleção dos artigos está representado na **Figura 2**.

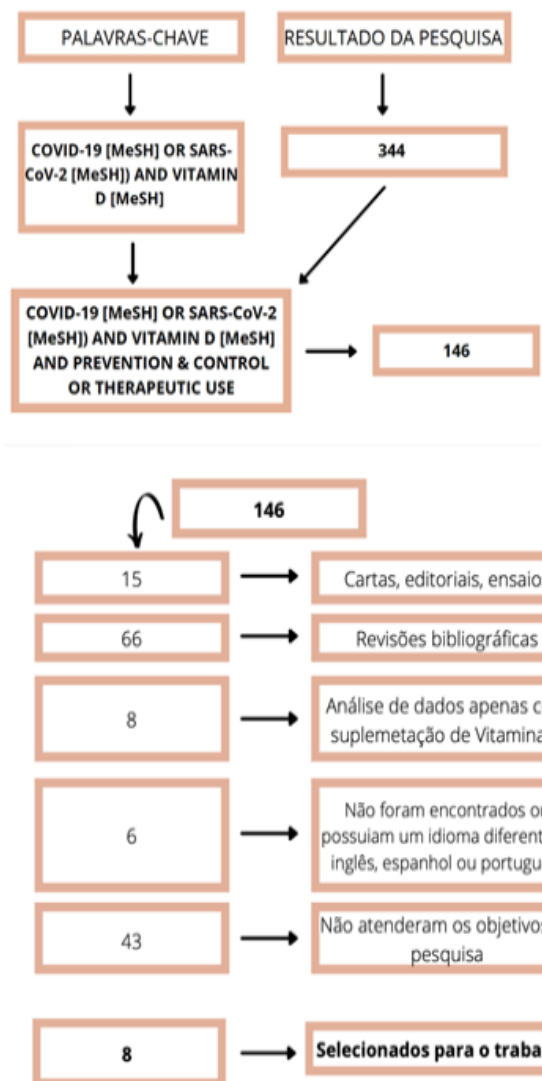


Figura 2: Fluxograma do processo seletivo de dados (elaboração própria).

6. Resultados

A análise dos oito artigos resultou na identificação de 1485 indivíduos comprovadamente diagnosticados com COVID-19; na faixa etária média de 66 anos ($\pm 9,8$), com índice de massa corporal médio de 27,8 Kg/m² ($\pm 2,4$) e, destes, 59% eram do sexo masculino.

A concentração plasmática média de vitamina D, analisada na forma de 25-hidroxi-vitamina D, foi de 13,7 ng/mL ($\pm 6,1$). Apenas 267 indivíduos (18%) apresentaram a concentração de 25-hidroxi-vitamina D acima de 20 ng/mL, considerada a concentração mínima recomendada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (15). A **Figura 3** representa a proporção de indivíduos que apresentam a concentração de vitamina D escalonada considerando os índices como ideal (acima de 20 ng/mL), baixo (entre 10 e 20 ng/mL) e muito baixo (menor que 10 ng/mL).

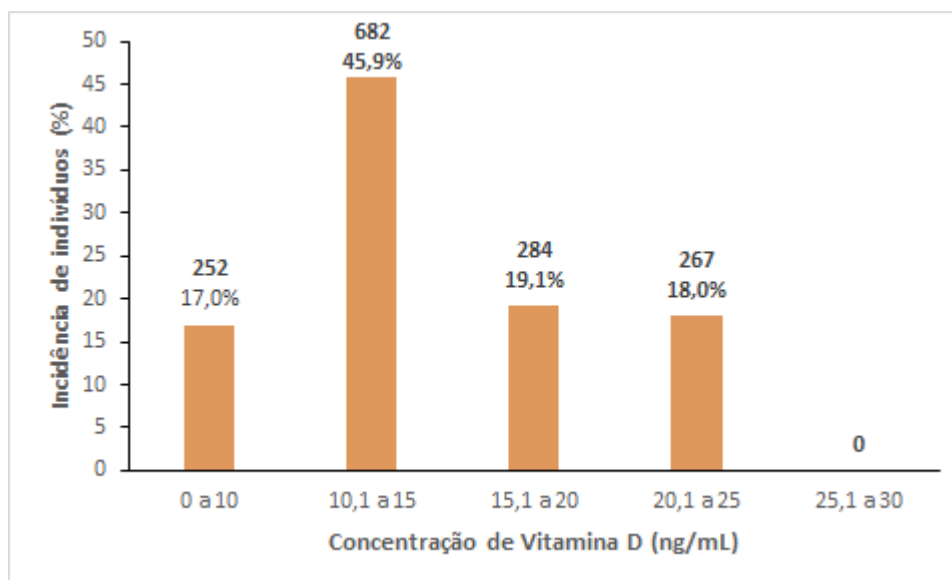


Figura 3: Incidência de indivíduos em relação à concentração de Vitamina D (elaboração própria).

A análise dos resultados indica que a maioria (82,0%) dos indivíduos com comprovado diagnóstico de COVID-19 apresentaram a concentração de vitamina D abaixo do valor considerado ideal. O maior índice de indivíduos acometidos com COVID-19 apresentou a concentração de vitamina D de 10,1 a 15,0 mg/mL, ou seja, inferior ao recomendado.

7. Discussão/Conclusão

Por meio dos dados levantados, constatou-se que a concentração plasmática de vitamina D é um possível fator de risco para infecções pelo Sars-CoV-2 e, como mencionado anteriormente, os baixos níveis plasmáticos de calcitriol podem apresentar relação direta com a gravidade de infecções respiratórias virais (16).

A vitamina D regula a atuação das células de defesa, podendo inibir a expressão de receptores de monócitos e evitar a participação de células dendríticas e de linfócitos T, a fim de garantir dimensão adequada da defesa contra microrganismos (10,16). Ainda, os RVD possuem efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidativos, evitando lesões vasculares e o recrutamento exacerbado de células imunitárias pela diminuição da concentração de citocinas pró-inflamatórias (8,10,12,16).

O calcitriol, ao regular a resposta imunológica inata e adaptativa, pode reduzir as infecções pelo Sars-CoV-2 e a progressão da COVID-19. A 1α , 25-di-hidroxitamina D estimula a ativação de células da imunidade inata e aumenta o transporte de gás oxigênio pelo sangue, garantindo a melhora da defesa inicial do organismo humano diante de infecções (9,10,16). Seus efeitos inibitórios sobre o SRAA e a produção de fatores pró-inflamatórios podem apresentar função protetora do sistema cardiovascular e manutenção da função respiratória ao evitar a exacerbação da reação inflamatória diante do vírus (5,10,12,16).

Conforme demonstrado na revisão, como mais de 80% dos indivíduos analisados com a doença apresentavam níveis séricos de 1α , 25-di-hidroxitamina D inferiores ao valor mínimo ideal recomendado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (15), de 20 ng/ml, infere-se que esse grupo poderia apresentar comprometimento imunológico em decorrência da concentração inadequada dessa vitamina.

Diante do levantamento de dados realizado concluiu-se que a concentração plasmática de vitamina D pode ter relação direta com as infecções pelo Sars-CoV-2 e a progressão da COVID-19. Assim, a suplementação dessa vitamina esteroide poderia reduzir as infecções e a progressão da COVID-19.

8. Referências Bibliográficas

1. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr.* 2020 Oct 14;124(7):736-41.
2. Fagionato FW, Oliveira VS, Bernardes CF. Abrangência de sintomas neurológicos da COVID-19 em crianças e neonatos. In: Freitas GBL editor. *O vírus que movimentou a ciência.* Irati: Pasteur; 2021; p. 480.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782-93.
4. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020 Sep;188:109819.
5. Carter SJ, Baranuskas MN, Fly AD. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jul;28(7):1176-7.
6. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron.* 2021 Feb 15;174:112830.
7. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021 Feb;214:105778.
8. Cooper SL, Boyle E, Jefferson SR, Heslop CRA, Mohan P, Mohanraj GGJ, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 31;22(15):8255.
9. Cruvinel WM, Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema Imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol.* 2010 Ago;50(4):434-61.
10. Kloc M, Ghobrial RM, Lipińska-Opałka A, Wawrzyniak A, Zdanowski R, Kalicki B, et al. Effects of vitamin D on macrophages and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) hyperinflammatory response in the lungs of COVID-19 patients. *Cell Immunol.* 2021 Feb;360:104259.
11. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2021 Feb;74(2):76-83.
12. Carvalho JS, Pitta MGR, Fernandes IRG, Santos TL, Lima LP, Silva RPS, et al. Vitamin D and COVID-19: An integrative review. *Res., Soc. Dev.* 2021 Jul;10(9): e42110918058.
13. Câmara JL, Boas RRV, Neto LFCN, Santos SDG. Vitamina D: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Health Review.* 2021 Mar;4(2): 5904-20.
14. Gonçalves GG, Freire BF, Bernardes CF. Vitamina D e obesidade infantil. Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais – Volume 1. In: Freitas GBL editor. *Vitamina D e obesidade infantil.* Irati: Pasteur; 2020. p. 481.

15. Moreira CA, Ferreira CEDS, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab.* 2020 Aug;64(4):462-478.
16. Singh S, Kaur R, Singh RK. Revisiting the role of vitamin D levels in the prevention of COVID-19 infection and mortality in European countries post infections peak. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Aug;32(8):1609-12.
17. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020 Jul 15;12(7):2097.