

HIGHLIGHTS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NOS DOENTES COM COVID-19 - REVISÃO DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

HIGHLIGHTS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH COVID-19 - REVIEW OF SCIENTIFIC EVIDENCE

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

Catarina Li¹; Inês Gamboa Henriques¹; Marisa Cebola²

RESUMO

INTRODUÇÃO: A pandemia da COVID-19 tem levantado discussões acerca dos benefícios da vitamina D na prevenção e no tratamento da doença. Esta vitamina desempenha um papel eficaz no sistema imunológico, podendo contribuir para uma resposta adequada à infeção por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS: Rever a evidência científica sobre o efeito da suplementação da vitamina D nos doentes com COVID-19.

METODOLOGIA: A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrónicas, nomeadamente *Pubmed* e *Web of Science*, com publicações no último ano, utilizando as palavras-chave: "COVID-19" or "SARS-CoV-2" or "coronavirus", vitamin D" and "dietary supplements". Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 9 artigos.

RESULTADOS: A suplementação da vitamina D nos doentes com COVID-19 reduziu o tempo de internamento hospitalar, a necessidade de admissão nos cuidados intensivos e de ventilação mecânica invasiva, acelerando o processo de recuperação. Estudos relatam os possíveis benefícios da suplementação como medida profilática de forma a proteger contra futuras infeções víricas.

CONCLUSÕES: A evidência científica existente demonstra resultados promissores do papel da vitamina D nos doentes com COVID-19 na redução da gravidade da doença e na melhoria do prognóstico. São necessários mais estudos na população humana para suportar esta hipótese e comprovar a eficácia.

PALAVRAS-CHAVE

Coronavírus, COVID-19, *Dietary supplements*, Vitamina D, SARS-CoV-2

ABSTRACT

INTRODUCTION: The COVID-19 pandemic has raised discussions about the benefits of vitamin D in preventing and treating the disease. This vitamin plays an effective role in the immune system and can contribute to an adequate response to SARS-CoV-2 infection. The purpose of this review is to systematize the scientific evidence on the effect of vitamin D in the patients with COVID-19.

OBJECTIVES: Review the scientific evidence on the effect of vitamin D in the patients with COVID-19.

METHODOLOGY: The search was carried out in electronic databases, namely Pubmed, and Web of Science, with publications in the last year, using the keywords: "COVID-19" or "SARS-CoV-2" or "coronavirus", vitamin D" and "dietary supplements". After applying the inclusion and exclusion criteria, 9 articles were obtained.

RESULTS: Supplementation of vitamin D in patients with COVID-19 reduced the length of hospital stay, the need for admission to intensive care and invasive mechanical ventilation, accelerating the recovery process. Studies report the possible benefits of supplementation as a prophylactic measure in order to protect against future viral infections.

CONCLUSIONS: Scientific evidence demonstrates promising results from the role of vitamin D in patients with COVID-19 in reducing the severity of the disease and improving the prognosis. Further studies in the human population are needed to support this hypothesis and prove its effectiveness.

KEYWORDS

Coronavirus, COVID-19, *Dietary supplements*, Vitamin D, SARS-CoV-2

INTRODUÇÃO

As infeções agudas do trato respiratório constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, conforme comprovado por ambas as pandemias de influenza sazonal e o recente surto da Coronavirus disease 2019 (COVID-19), causada pela infeção por Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1). É indubitável que o maior desafio

para deter esta pandemia é a ausência de evidências demonstrando intervenções farmacológicas eficazes para prevenir a COVID-19. Contudo, sabe-se que numa infeção vírica, é fundamental otimizar a função do sistema imunológico (2, 3). Um estado nutricional debilitado conduz à carência de vários micronutrientes, tais como vitaminas A, D, C, E, B6, B12, folato, cobre, ferro, zinco e selénio, que são fulcrais para o normal funcionamento

*Endereço para correspondência:

Catarina Li
Escola Superior de Tecnologia
da Saúde de Lisboa do Instituto
Politécnico de Lisboa,
Av. D. João II, Lote 4.69.01,
1900-096 Lisboa, Portugal
catarinalli@hotmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 29 de março de 2021
Aceite a 15 de setembro de 2021

do sistema imunológico (2-5). Assim sendo, a correção de todas as carências nutricionais e não apenas de um nutriente é essencial para uma resposta adequada à infecção pelo SARS-CoV-2 (3, 4).

A pandemia da COVID-19 tem levantado discussões acerca dos benefícios da vitamina D na prevenção e no tratamento da doença. A razão mais plausível consiste no facto de níveis suficientes de vitamina D no sangue desempenharem um papel eficaz no funcionamento do sistema imunológico, sustentando uma resposta celular satisfatória na proteção contra a gravidade das infeções causadas por microorganismos (6). Deste modo, a vitamina D exerce um papel imunomodulador, aumentando a imunidade inata pela secreção de peptídeos antivirais (7).

Neste sentido, a deficiência de vitamina D (25(OH)D <20nmol/L) foi associada a uma maior gravidade da COVID-19 e a piores *outcomes*, levantando várias discussões sobre os potenciais benefícios da suplementação desta vitamina no tratamento desta patologia (6).

O presente artigo de revisão tem como objetivo rever a evidência científica sobre os efeitos da suplementação da vitamina D em doentes com COVID-19, de modo a analisar literatura existente acerca deste recente tema.

METODOLOGIA

A pesquisa do artigo foi realizada em base de dados eletrónicas, de busca e recuperação de artigos na área das ciências da vida, nomeadamente *Pubmed* e *Web of Science*, entre janeiro e fevereiro de 2021. Foram selecionadas palavras-chave como “COVID-19” or “SARS-CoV-2” or “coronavirus”, and “vitamin D” and “dietary supplements”. Os critérios de inclusão focaram-se em artigos publicados no último ano (2020-2021 inclusive), estudos do tipo ensaio clínico, ensaios

clínicos randomizados, estudos coorte e estudos observacionais (seguindo os critérios da *check-list* PRISMA (8)), artigos relacionados com o tema em causa e publicações na língua portuguesa e inglesa. No que diz respeito aos critérios de exclusão, foram excluídos revisões sistemáticas e meta-análises, estudos realizados em animais, publicações anteriores ao ano de 2020 e que não estão relacionados com a temática em estudo (Figura 1).

RESULTADOS

Na primeira pesquisa foram selecionados 337 artigos. Após retirar os duplicados incluíram-se 334 artigos para a triagem. Após a aplicação dos vários filtros (anos de publicação, tipo de estudo, língua e estudos realizados em humanos), obtiveram-se 18 artigos. Após a leitura do título e abstract, obtiveram-se 12 e após a leitura integral selecionaram-se no final 9 artigos que se encontram apresentados na Tabela 1.

ANÁLISE CRÍTICA

A evidência científica atual sugere a importância da suplementação da Vitamina D na redução da gravidade da doença e do tempo de internamento hospitalar de doentes COVID-19 com carência desta vitamina, mais concretamente nos doentes críticos internados em cuidados intensivos.

A maioria dos estudos analisados refere de forma clara a suplementação efetuada pelos doentes (dose, período de tempo e frequência) mas o facto de o tipo de estudo (ensaio clínico, ensaios clínicos randomizados, estudos coorte e estudos observacionais) e as amostras não serem sobreponíveis (idosos institucionalizados, idosos em internamento hospitalar e na comunidade) limita as conclusões e a extrapolação para a população em geral.

Figura 1

Fluxograma PRISMA

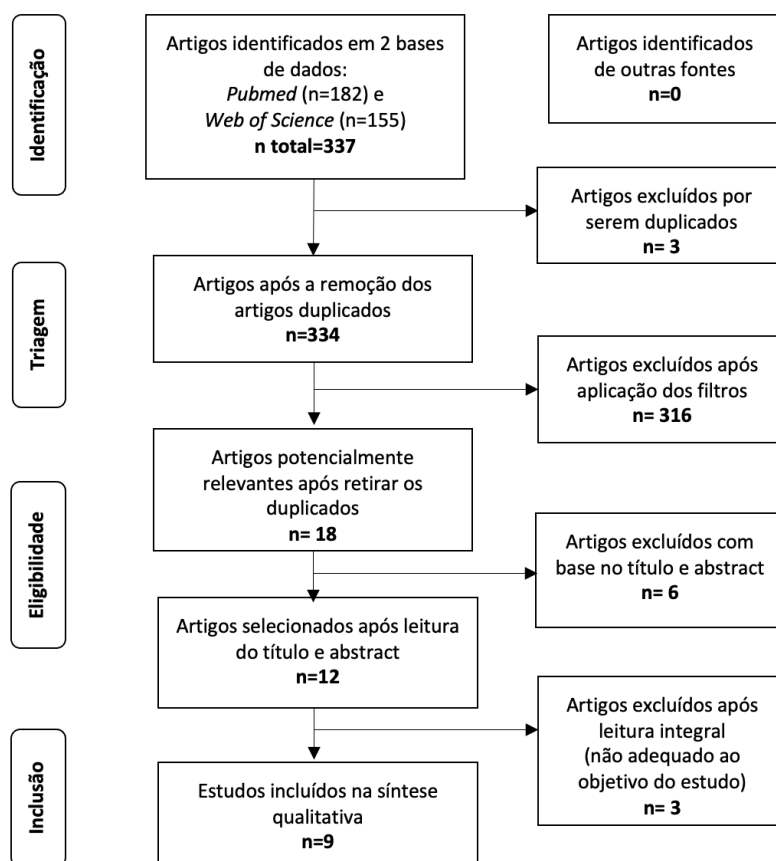


Tabela 1

Resumo dos artigos selecionados

AUTORES	TIPOLOGIA DE ESTUDO	AMOSTRA	OBJETIVO	MÉTODOS	RESULTADOS
Castillo ME, <i>et al.</i> (2020)(9)	ECR- estudo piloto	76 utentes hospitalizados com COVID-19	Avaliar o efeito do tratamento com calcifediol na unidade de cuidados intensivos a mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19.	Grupo de intervenção: 0,532mg de calcifediol oral na admissão; 0,266mg de calcifediol oral nos dias 3 e 7, e a seguir, semanalmente até à alta ou admissão na UCI. Grupo sem receber tratamento com calcifediol.	Nos pacientes que necessitaram de hospitalização, a administração de uma alta dose de calcifediol ou 25(OH)D reduz significativamente a necessidade de tratamento na UCI.
Ling F.S. <i>et al.</i> (2020)(10)	Observacional	986 participantes com COVID-19	Determinar se a mortalidade associada à COVID-19 é afetada por níveis séricos de 25(OH)D, status de vitamina D ou terapia com colecalciferol.	Doentes com insuficiência de vitamina D (25(OH)D entre 25-50nmol/L) receberam terapia de reforço com colecalciferol (≥280.000UI) num período de 7 semanas.	A terapia de reforço com colecalciferol, independentemente dos níveis basais de 25(OH)D, parece estar associada a um risco reduzido de mortalidade nos pacientes internados com COVID-19.
Radujkovic A, <i>et al.</i> (2020)(11)	Prospetivo sem intervenção	185 doentes com COVID-19	Explorar as possíveis associações entre o nível de vitamina D e a severidade e sobrevivência dos doentes com COVID-19.	Nível de vitamina D Carência: < 12 ng/mL	Carência de vitamina D associada a um elevado risco de VMI e mortalidade.
Jain A, <i>et al.</i> (2020)(12)	Prospetivo observacional	154 doentes com COVID-19 (30-60 anos)	Analisar o nível de vitamina D em doentes com COVID-19 e o impacto na severidade da doença.	Medição da concentração de 25 (OH)D, IL-6, TNF-α e ferritina. Grupo A – assintomáticos Grupo B – severos com admissão na UCI	Os doentes com COVID-19 mais severo, admitidos na UCI, revelaram uma carência superior de vitamina D. Marcadores inflamatórios e taxa de mortalidade mais elevados nesses doentes.
Tan WC, <i>et al.</i> (2020)(13)	Coorte Observacional	43 doentes hospitalizados com COVID-19 (≥50 anos)	Determinar as consequências clínicas da suplementação oral com vitamina D, magnésio e vitamina B12 nos doentes mais velhos com COVID-19 e a sua relação com a necessidade de cuidados intensivos.	Administração oral de 1000UI/dia de vitamina D3, 150mg/dia de magnésio e 500 µg/dia de vitamina B12 durante ≥14 dias, no caso de não necessitarem de oxigenoterapia.	Os doentes que receberam a suplementação revelaram ter uma menor probabilidade de necessitarem de oxigenoterapia em comparação com o controlo.
Annweiler C, <i>et al.</i> (2020)(14)	Quase experimental	66 idosos com COVID-19 residentes num lar	Determinar se a suplementação de vitamina D3 por bolus tomada durante ou imediatamente antes da COVID-19 é eficaz em melhorar a sobrevivência dos idosos frágeis residentes em lares	Grupo de intervenção: suplementação de 80.000UI vitamina D3 em bolus na semana seguinte à suspeita, ou após o diagnóstico de COVID-19 ou durante o mês anterior; Grupo de comparação: sem suplementação.	A suplementação de vitamina D3 por bolus tomada durante ou logo antes em idosos frágeis com COVID-19 foi associada a menor severidade da doença e maior taxa de sobrevivência.
Annweiler C, <i>et al.</i> (2020)(14)	Quase experimental	77 idosos com COVID-19 hospitalizados	Determinar se a suplementação em bolus de vitamina D, tomada regularmente durante o ano anterior ou após o diagnóstico de COVID-19, é eficaz na melhoria da sobrevivência dos idosos frágeis com COVID-19 hospitalizados.	Grupo 1: vitamina D3 por bolus no ano anterior (50000 UI por mês, ou 80.000 UI ou 10.0000 UI a cada 2-3 meses). Grupo 2: vitamina D3 após o diagnóstico (80.000 UI). Grupo 3: controlo; não receberam suplementação.	A suplementação regular de vitamina D3 por bolus foi associada a um melhor prognóstico de COVID-19 e a uma taxa de sobrevivência superior.
Baktash V, <i>et al.</i> (2020)(16)	Coorte Prospetivo	105 idosos com COVID-19 (≥65anos)	Determinar se os idosos com maior probabilidade de terem deficiência de vitamina D apresentam piores resultados com COVID-19	Grupo positivo para COVID-19 (n=70): - Défice de vitamina D (≤30nmol/L) (n=39) - Sem défice de vitamina D ≥30nmol) (n=31) Grupo negativo para COVID-19 (n=35)	Os idosos com deficiência de vitamina D e infetados com COVID-19 podem apresentar piores resultados de morbilidade.
Meltzer DO, <i>et al.</i> (2020)(17)	Coorte retrospectivo	489 utentes (média de idades 49,2 anos)	Examinar se o último nível doseamento de vitamina D antes da realização do teste de COVID-19 está associado aos seus resultados.	Teste COVID-19 Medição dos níveis de vitamina D: Carência: < 20 ng/mL	Utentes com níveis baixos de vitamina D no momento da realização do teste de COVID-19, têm maior risco de testar positivo do que indivíduos com níveis adequados.

ECR: Ensaio clínico randomizado
IL-6: Interleucina-6
NR: Não respondado
UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

TNF-α: fator de necrose tumoral-α
VMI: Ventilação mecânica invasiva
25(OH)D: 25-hidroxic vitamina D

Castillo ME, *et al.* (9) avaliaram o efeito do tratamento com calcifediol (ou 25(OH)D) na unidade de cuidados intensivos (UCI) e a mortalidade entre doentes hospitalizados com COVID-19. Os doentes tomaram calcifediol oral na admissão (0,532mg) e nos dias 3 e 7 (0,266mg), e a seguir, semanalmente até à alta ou admissão na UCI. Entre os 26 pacientes não tratados, 13 (ou 50%) necessitaram de ser internados na UCI, enquanto dos 50 doentes tratados, apenas 1 necessitou de internamento na UCI. Ainda dos doentes tratados com calcifediol, nenhum morreu e todos receberam alta hospitalar (sem complicações), enquanto dos 13 pacientes internados na UCI, 2 morreram e 11 receberam alta. Estes resultados indicaram que o calcifediol parece ser capaz de reduzir a gravidade da doença, e deste modo diminuir significativamente a necessidade de os doentes serem internados na UCI. Estes dados vão ao encontro com o estudo realizado por Ling F.S. *et al.*, (10) em que foi analisada a possível associação entre a mortalidade por COVID-19 e os níveis séricos de 25(OH)D, *status* de vitamina D ou terapia com colecalciferol. Foram incluídos 986 participantes com COVID-19 dos quais 151 (16%) receberam terapia de reforço com colecalciferol, uma vez que estavam com insuficiência de vitamina D (25(OH)D entre 25-50nmol/L), recebendo ≥ 280.000 UI de colecalciferol durante 7 semanas. Apesar de já ser expectável, fatores como a idade avançada, doenças isquémicas e creatinina basal elevada ($<83 \mu\text{mol/L}$) foram associados a um risco superior de morte por COVID-19, dado que estes doentes apresentam um pior estado clínico e menores reservas fisiológicas. Os autores concluíram que a terapia de reforço com colecalciferol, independentemente dos níveis basais de 25(OH)D, parece estar associada a um risco reduzido de mortalidade nos pacientes internados com COVID-19.

Radujkovic A, *et al.* (11) demonstraram uma associação entre a carência de vitamina D e a gravidade por COVID-19. Utentes com carência de vitamina D tiveram uma taxa de hospitalização superior e necessitaram de mais oxigenoterapia (intensiva) e ventilação mecânica invasiva (VMI). Quando ajustada à idade, sexo e comorbilidades, a carência de vitamina D foi associada a um risco 6 vezes maior da doença severa e um risco 15 vezes maior de morte. Dentro dos 185 participantes do estudo, 22% e 64% apresentaram níveis de vitamina D abaixo de 12 e 20 ng/ml, respetivamente. Resultados concordantes foram apresentados por Jain A, *et al.* (12). Dos 154 doentes com COVID-19 analisados, a carência de vitamina D (25 (OH) D $<20 \text{ ng/ml}$) é muito mais prevalente em utentes com COVID-19 grave (grupo B-96,8%) do que os assintomáticos (grupo A- 32,9%), que requerem admissão na UCI e, portanto, têm maiores taxas de mortalidade. Para além disso, esses doentes demonstraram ter valores mais altos dos marcadores inflamatórios (por exemplo níveis de IL-6 e TNF alfa), apresentando uma resposta inflamatória mais intensa. Através destes resultados os autores recomendam a administração de suplementos com vitamina D à população com COVID-19.

No que diz respeito à suplementação, Tan WC, *et al.* (13) foram comparar os resultados clínicos dos pacientes mais velhos que receberam suplementação oral com 1000 IU/dia de vitamina D, 150mg/dia de magnésio e 500 μg /dia de vitamina B12 com os que não receberam o suporte referido, e a sua relação com a necessidade de cuidados intensivos. Os investigadores relataram que os doentes que receberam a suplementação tiveram uma menor probabilidade (25%) de necessitarem de oxigenoterapia em comparação com o controlo (58%). Para beneficiarem dos efeitos preventivos, os utentes podem necessitar de iniciar a suplementação mais precocemente, na fase infecciosa. A facilidade de administração do suplemento deve permitir este início precoce, ou seja, nos cuidados primários quando há o início dos sintomas ou como profilaxia entre contactos de alto risco durante surtos em grupos identificados. Neste sentido, Annweiler C, *et al.* (14) investigaram a possível

eficácia da suplementação de 80.000UI vitamina D3 por bolus, durante ou imediatamente antes da COVID-19, na melhoria da sobrevivência dos idosos frágeis residentes em lares. Os autores apresentaram que, independentemente de todos os fatores de confusão, a suplementação de vitamina D3 por bolus foi associada a uma menor severidade e maior taxa de sobrevivência nestes doentes, e nenhum outro tratamento mostrou efeito protetor. A severidade da hipovitaminose D parece estar relacionada com o prognóstico de COVID-19, uma vez que, esses doentes tiveram um risco superior de doença severa, de recorrerem e permanecerem mais tempo no internamento. Do mesmo modo, Annweiler G, *et al.* (15) foram determinar se a suplementação em bolus de vitamina D, tomada regularmente durante o ano anterior ou após o diagnóstico de COVID-19, era eficaz na melhoria da sobrevivência dos utentes idosos frágeis com COVID-19 hospitalizados. As conclusões não diferem dos resultados do estudo anterior, os investigadores reportaram que a suplementação regular de vitamina D3 por bolus foi associada a um melhor prognóstico de COVID-19 e a uma taxa de sobrevivência superior. Estes resultados poderão sugerir a possível recomendação da suplementação de vitamina D em todos os idosos, de modo a diminuir a mortalidade.

No que toca aos momentos de testagem para a COVID-19 e a sua relação com os níveis de vitamina D, Baktash V, *et al.* (14) verificaram que doentes com teste positivo para a COVID-19 possuíam níveis séricos médios inferiores de 25(OH)D (27 nmol/L) quando comparados aos doentes com teste negativo (52 nmol/L), predizendo que o *status* de vitamina D pode ser um prognóstico útil. Nos doentes com carência de vitamina D constatou-se uma maior incidência de ventilação mecânica, bem como de maior tempo de internamento (30,77% vs. 9,68%). Concordante com estes resultados, o estudo realizado por Meltzer DO, *et al.* (15) sugere que indivíduos com níveis serológicos baixos de vitamina D, no momento da realização do teste de COVID-19, têm maior risco de testar positivo do que indivíduos com níveis adequados (21,6% vs. 12,2%). Nos indivíduos com carência de vitamina D em que foi aumentado o tratamento, não apresentaram risco superior para a COVID-19 face aos que tinham níveis adequados, indicando um efeito protetor da suplementação de vitamina D. O baixo custo e a segurança da suplementação, pelo menos em doses até 4.000 UI por dia, apoiam os argumentos para a suplementação a nível populacional, talvez para grupos de alto risco de carência de vitamina D e/ou COVID-19.

De uma maneira geral, a suplementação com vitamina D nos doentes com COVID-19 parece ter um efeito promissor. No entanto, dos artigos analisados, alguns estudos apresentaram amostras pequenas, e por isso, não representativas da população, reduzido tempo de follow-up e potenciais fatores de confusão. Para além disso, outros estudos demonstraram suplementação com valores díspares. São necessários mais estudos em humanos, especificamente ensaios clínicos randomizados, com uma amostra representativa e potenciais fatores de confusão e vieses limitados, de forma a aumentar a robustez e a qualidade de futuros estudos.

CONCLUSÕES

A presente revisão aponta, por um lado, que níveis séricos baixos de vitamina D relacionam-se com maior risco de testar positivo para a COVID-19 e maior possibilidade de presença de morbilidade, nomeadamente maior necessidade de oxigenoterapia e ventilação mecânica invasiva e, por outro lado que a suplementação de vitamina D nos doentes com COVID-19 parece ter um potencial efeito na redução da gravidade da doença e do tempo de internamento hospitalar, mais concretamente em doentes críticos internados nos cuidados intensivos. O crescente interesse da comunidade científica relativamente à

possível relação entre os níveis séricos de vitamina D com a gravidade e prognóstico da infecção por COVID-19 e também com a imunidade deverá ser consolidada com evidência científica mais robusta para que se possa estabelecer a importância da terapêutica nutricional no tratamento/recuperação dos doentes e na definição de políticas nutricionais que previnam/diminuam a gravidade da doença. A suplementação regular de vitamina D poderá ter um papel importante como medida profilática prevenindo futuras infecções víricas.

17. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw open*. 2020;3(9):e2019722.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(8):1–3.
2. Iddir M, Brito A, Dingo G, Del Campo SSF, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1–39.
3. Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, Peana M. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clin Nutr*. 2020;220(January).
4. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12(1).
5. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(January):367–82.
6. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;0(0):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>.
7. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;(13):1373–80.
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7).
9. Castillo, Marta Entrenas; Costa, Luis Manuel Entrenas Costa; Barrios, José Manuel Vaquero; Díaz JFA 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." *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203(105751):1–7.
10. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with covid-19: A cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients*. 2020;12(12):1–16.
11. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients*. 2020;12(9):1–13.
12. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>.
13. Tan Wen, Chuen; Ho Pock, Liam; Kalimuddin, Shirin; Cherng Pei Zhi, Benjamin; Teh Ean, Yii; Thein Yee S et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;79–80(111017):1–3.
14. Annweiler, Cédric; Hanotte B et al. Vitamin D and survival in COVID-19 patients : A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;204(105771):1–7.
15. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin d supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly covid-19 patients: The geria-covid quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12(11):1–12.
16. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van Den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2020;2:1–6.