

O IMPACTO DA HIPOVITAMINOSE D NA COVID-19

Camila Marques Soares Lopes
Graduanda em Medicina – UniFACEF

Mariana Hamer Silva
Graduanda em Medicina – UniFACEF

Miriam Teresa Lima Ferreira
Graduanda em Medicina – UniFACEF

Patrícia Reis Alves dos Santos
Docente - UniFACEF

RESUMO

O Sars-CoV-2 é o betacoronavírus responsável pela doença Covid-19, que persiste em estado pandêmico desde março de 2020. O objetivo do presente estudo foi investigar na literatura científica a correlação entre a deficiência de vitamina D e a susceptibilidade à infecção pelo Sars-CoV-2. Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura elaborada em 7 etapas, norteadas pela estratégia PICOT e auxiliadas pelo Software Rayyan. A busca pelos estudos foi feita nas bases de dados Pubmed e Bireme entre maio e julho de 2021. Apesar do limiar laboratorial que define hipovitaminose D variar nos estudos analisados, a presença dessa deficiência foi majoritariamente prevalente nos pacientes no momento da internação. Foi evidenciado que a hipovitaminose D tem correlação com o aumento do risco de infecção pelo Sars-CoV-2, contudo são necessários mais estudos para que a suplementação de vitamina D possa ser incluída como parte do tratamento preventivo e de suporte à Covid-19.

Palavras-chave: Sars-CoV-2; Hipovitaminose D; Covid-19.

INTRODUÇÃO

O Sars-CoV-2 é um betacoronavírus pertencente à família Coronaviridae, identificado como causador da doença Covid-19 ⁽¹⁾. Foi detectado pela primeira vez em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, China e sua alta velocidade de propagação geográfica fez com que a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarasse estado de pandemia em 11 de março de 2020 ⁽²⁾.

Desde então, pesquisadores em todo o mundo direcionam esforços na tentativa de identificar e validar potenciais intervenções farmacológicas para o tratamento da doença, em seus diferentes estágios de gravidade ⁽³⁾.

Sabe-se que a infecção pelo Sars-CoV-2 provoca uma elevação sustentada de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral α (TNF α) e a Interleucina 6 (IL-6), que leva à ativação anormal de células do sistema imune inato e adaptativo e à danos teciduais locais e sistêmicos. Esse evento fisiopatológico é uma das principais causas de morbidade e mortalidade da doença ⁽⁴⁾. Diante desse cenário, o papel da vitamina D como facilitadora da imunocompetência tem ganhado destaque na busca por mecanismos antivirais ⁽⁵⁾.

Por conseguinte, tem emergido na comunidade científica a hipótese de que a deficiência de vitamina D é um possível fator de risco para a infecção pelo Sars-Cov-2 e potencial agravante de prognóstico dos pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), o que poderia justificar a introdução da suplementação de vitamina D nos protocolos de manejo clínico da Covid-19. Contudo, ainda não há estudos suficientes que comprovem essas relações de causa e efeito ⁽⁶⁾.

Portanto, considerando a necessidade de elucidação sobre os questionamentos acerca da temática vitamina D e Covid-19, essa revisão sistemática tem como proposta esclarecer, por meio das evidências científicas publicadas até o momento, qual a correlação entre a hipovitaminose D e a susceptibilidade à infecção pelo Sars-CoV-2.

OBJETIVO

Investigar na literatura científica a correlação entre a deficiência de vitamina D e a susceptibilidade à infecção pelo Sars-CoV-2.

METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura e, dessa forma, reúne de maneira crítica e sintética, o conhecimento científico disponível até o momento a respeito da temática em questão.

Para a elaboração desse estudo foram percorridas sete etapas, a saber: (1) Formulação da questão norteadora e seleção dos descritores e palavras-chaves seguindo a “estratégia PICOT”; (2) Estabelecimento dos critérios de elegibilidade; (3) Busca por estudos nas bases de dados pré-determinadas; (4) Extração de dados para o software Rayyan; (5) Seleção dos estudos com base nos resumos; (6) Categorização dos estudos; e (7) Análise dos estudos na íntegra e síntese dos resultados.

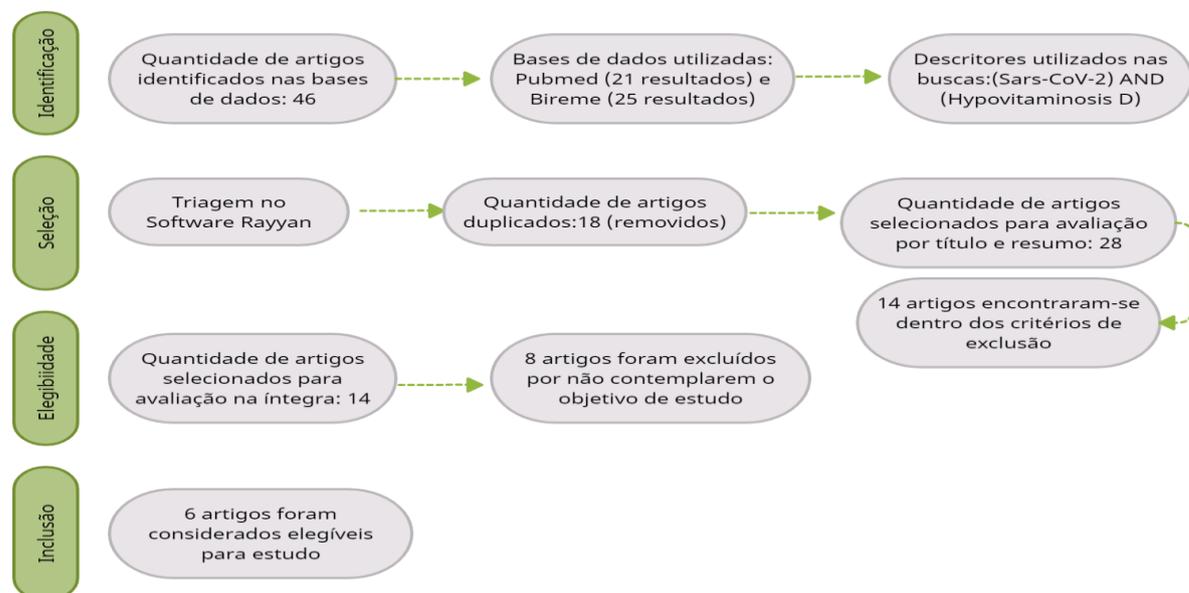
A “estratégia PICOT” utilizada consiste em um acrônimo. P refere-se ao Paciente ou Problema, a letra I à intervenção, C ao Controle ou Comparação, O à outcome – traduzido como desfecho ou resultados, e T ao tempo. A questão norteadora da pesquisa é: Pacientes com deficiência de vitamina D são mais susceptíveis à infecção pelo Sars-CoV-2?

A estratégia de busca utilizada foi a combinação dos descritores: (Sars-CoV-2) AND (Hypovitaminosis D). A busca nas bases de dados Pubmed e Bireme ocorreu no período de maio a julho de 2021.

Na etapa de extração de dados, o pesquisador principal utilizou o software Rayyan, que é uma plataforma digital gratuita projetada para facilitar e agilizar a avaliação e seleção dos estudos. Como critérios de elegibilidade foram estabelecidos estudos que analisaram a deficiência de vitamina D em pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 disponíveis na íntegra gratuitamente e aqueles publicados em periódicos de diferentes idiomas, nos anos de 2019 e 2021. Quanto aos critérios de exclusão, têm-se, Teses e Dissertações, Artigos de Atualização, Revisões, Comentários, Resumos, Carta ao Editor e Editoriais.

Para a seleção dos estudos, o autor principal contou com a contribuição de mais dois pesquisadores auxiliares. Finalmente, para a análise e síntese de resultados, uma planilha no Excel foi elaborada contemplando os títulos dos artigos e seus respectivos autores, anos de publicação, objetivos, metodologias, resultados, discussão e limitações das pesquisas, assim como os links de acesso. A figura 1 mostra o fluxograma das etapas seguidas para o alcance dos resultados (Figura 1):

Figura 1. Fluxograma do Processo de Seleção dos Artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

RESULTADOS

Do total de estudos encontrados (N=46), 6 artigos foram selecionados para compor a amostra desta revisão, conforme os critérios de elegibilidade.

Apresenta-se a seguir, síntese dos estudos segundo título, autores, data de publicação, objetivos, métodos, resultados e conclusões (Tabela 1):

Tabela 1. Apresentação dos estudos segundo o título, autor, data de publicação, objetivo, método, resultado e conclusão.

	TÍTULO/AUTOR/ DATA	OBJETIVO/MÉTODO	RESULTADO	CONCLUSÃO
A	<p>Prevalence of obesity and hypovitaminosis D in elderly with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)</p> <p>Gonçalves TJM, Gonçalves SEAB, Guarnieri A, Risegato RC, Guimarães MP, de Freitas DC, et al ⁽⁷⁾.</p> <p>12 de outubro de 2020</p> <p>País: Brasil</p>	<p><i>Objetivo:</i> Verificar a prevalência de hipovitaminose D e obesidade em pacientes idosos infectados pelo novo Coronavírus.</p> <p><i>Método:</i> Estudo transversal descritivo realizado na UTI do Hospital Sancta Maggiore na cidade de São Paulo, Brasil. Composto por pacientes com idade superior ou igual a 60 anos e que possuíam diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo.</p>	<p>Um total de 176 idosos atenderam aos critérios de inclusão. Destes, 4% eram homens idosos e a idade média era de 72,9 ± 9,1 anos.</p> <p>15,3% de todos os pacientes idosos admitidos na UTI com SARS-CoV-2 tinham IMC ≥35kg/m².</p> <p>A prevalência de hipovitaminose D com valores de 25 OHD <30 ng/mL, <20 ng/mL e <10 ng/mL foi de 93,8%, 65,9% e 21%, respectivamente.</p> <p>A prevalência de hipovitaminose D (<30 ng/mL) em idosos obesos foi de 94,2%.</p>	<p>Há alta prevalência de hipovitaminose D e obesidade em pacientes idosos. Mais investigações são necessárias para estabelecer uma associação entre obesidade e hipovitaminose D e desfechos clínicos nesta população específica.</p>

<p>B</p>	<p>Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19.</p> <p>Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al ⁽⁸⁾.</p> <p>09 de agosto de 2020</p> <p>País: Itália</p>	<p><i>Objetivo:</i> Analisar os níveis de vitamina D em pacientes com insuficiência respiratória aguda devido ao Covid-19 e avaliar quaisquer correlações com a gravidade da doença e o prognóstico.</p> <p><i>Método:</i> Estudo retrospectivo e observacional realizado no Hospital Policlínico de Bali, Itália. Foram analisados os prontuários de 42 pacientes adultos internados na UTI com insuficiência respiratória aguda por Covid-19.</p>	<p>81% dos pacientes tinham hipovitaminose D. Uma análise de sobrevida destacou que, após 10 dias de internação, os pacientes com deficiência grave de vitamina D apresentavam 50% de probabilidade de mortalidade, enquanto aqueles com vitamina D \geq 10ng/mL apresentavam risco de mortalidade de 5%.</p>	<p>A deficiência grave de vitamina D pode ser um marcador de mau prognóstico nos pacientes internados na UTI, sugerindo que o tratamento adjuvante pode melhorar os resultados da doença.</p>
-----------------	---	---	--	---

<p>C</p>	<p>Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19.</p> <p>Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S ⁽⁹⁾.</p>	<p><i>Objetivo:</i> Investigar a relação entre deficiência de vitamina D e cálcio sérico e a mortalidade hospitalar do Covid-19.</p> <p><i>Método:</i> Estudo prospectivo unicêntrico que incluiu 120 casos graves de Covid-19, internados no serviço de</p>	<p>Hipovitaminose D e hipocalcemia foram muito comuns, ocorrendo em 75% e 35,8% dos pacientes. Ao analisar a sobrevida, ambos foram significativamente associados à mortalidade intra-hospitalar de forma dose-efeito. Um valor de corte de 39 nmol/l para vitamina D e 2,05 mmol/l para</p>	<p>Este estudo demonstra a alta frequência de hipocalcemia e hipovitaminose D em pacientes com Covid-19 grave e fornece mais evidências de sua ligação potencial com mau prognóstico a curto prazo. É, portanto, possível que a correção da hipocalcemia, assim como a suplementação com vitamina D, possam</p>
-----------------	--	--	--	---

	<p>12 de janeiro de 2021</p> <p>País: Argélia</p>	<p>Reanimação-Anestésica</p> <p>do Hospital Universitário Frantz Fanon (CHU) Blida, Argélia.</p>	<p>calcemia corrigida poderia prever mau prognóstico com uma sensibilidade de 76% e 84% e uma especificidade de 69% e 60%, respectivamente.</p>	<p>melhorar o prognóstico vital.</p>
<p>D</p>	<p>Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study.</p> <p>Infante M, Buoso A, Pieri M, Lupisella S, Nuccetelli M, Bernardini S, Fabbri A, et al ⁽⁶⁾</p> <p>18 de fevereiro de 2020</p> <p>País: Itália</p>	<p><i>Objetivo:</i> Medir os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D na admissão da internação e diferentes marcadores de inflamação, coagulação e sepse em pacientes hospitalizados com Covid-19.</p> <p><i>Método:</i> Estudo retrospectivo unicêntrico realizado na instituição de Tor Vergata University Hospital-PTV, Roma, Itália em</p> <p>137 pacientes infectados pelo Sars-CoV-2. Os pacientes foram divididos em dois grupos: sobreviventes (n = 78; 57%) e não sobreviventes (n = 59; 43%).</p>	<p>Na admissão, todos os pacientes apresentavam hipovitaminose D. Os níveis séricos totais médios de 25 (OH) D na admissão foram significativamente maiores nos sobreviventes do que nos não sobreviventes (12ng/mL vs 8ng/mL).</p> <p>Em uma análise multivariada realizada por um modelo de regressão logística, os níveis séricos de 25 (OH) D foram significativamente inversamente associados ao risco de mortalidade hospitalar relacionada a COVID-19 (<i>odds</i></p>	<p>Foi encontrada uma prevalência marcadamente alta (100%) de hipovitaminose D em pacientes internados no hospital com Covid-19, sugerindo um possível papel do baixo nível de vitamina D no aumento do risco de infecção por SARS-CoV-2 e subsequente hospitalização. A associação inversa entre os níveis séricos de 25 (OH) D e o risco de mortalidade hospitalar observada na coorte sugere que um status mais baixo de vitamina D na admissão pode representar um fator de risco modificável e independente para</p>

			ratio, 0,91; intervalo de confiança de 95%, 0,85-0,98; p = 0,01).	mau prognóstico em Covid-19.
E	<p>Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with COVID-19.</p> <p>Mazziotti G, Lavezzi E, Brunetti A, Mirani M, Favacchio G, Pizzocaro A, et al ⁽¹⁰⁾.</p> <p>05 de março de 2021</p> <p>País: Itália</p>	<p><i>Objetivo:</i> investigar o impacto da hipovitaminose D e do hiperparatireoidismo secundário nos resultados respiratórios da Covid-19.</p> <p><i>Método:</i> Estudo retrospectivo realizado no Hospital Humanitas Research, em Rozzano, Itália. Foram incluídos 348 pacientes internados com Covid-19.</p>	<p>Em toda a população estudada, a deficiência de vitamina D (ou seja, valores de 25 (OH) D <12 ng/mL) foi significativamente associada com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda no início do estudo, independentemente da idade e sexo dos indivíduos, cálcio sérico e parâmetros inflamatórios.</p>	<p>Este estudo fornece evidências de que a deficiência de vitamina D, quando associada ao hiperparatireoidismo secundário, pode impactar negativamente o resultado clínico da pneumonia relacionada ao Sars-CoV-2.</p>
	<p>Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease.</p> <p>Lakkireddy M., Gadiga S.G.,</p>	<p><i>Objetivo:</i> Investigar objetivamente o papel da vitamina D e o impacto da terapia com Pulse D na redução dos biomarcadores inflamatórios da Covid-19.</p> <p><i>Método:</i> Ensaio clínico</p>	<p>A idade média dos pacientes que concluíram o estudo foi de 45 ± 13 anos, variando de 20 a 83 anos. Não houve diferença significativa no IMC mediano entre os pacientes. 34</p>	<p>A vitamina D é um potencial imunomodulador e seu papel adjuvante no tratamento de Covid-19 é estabelecido por este estudo. A melhora do nível sérico de vitamina D para 80-100</p>

F	<p>Malathi R.D., Karra, M.L., Raju I. S. S. V. P. M., Ragini, et al ⁽¹¹⁾.</p> <p>20 de maio de 2021</p> <p>País: Índia</p>	<p>intervencional de atribuição paralela, prospectivo, randomizado, aberto, realizado no Gandhi Medical College, Hospital Secunderabad na Índia, em colaboração com o Instituto de Ciências Médicas de Nizam, Hyderabad. 130 indivíduos com diagnóstico de Covid-19 confirmado foram incluídos no estudo e 87 puderam completá-lo.</p> <p>Os pacientes com hipovitaminose D foram randomizados em dois grupos: grupo experimental (grupo VD) e grupo controle (grupo NVD). Os indivíduos do grupo VD receberam terapia adjuvante Pulse D (60.000 UI de vitamina D por dia durante 8 dias para indivíduos com índice de massa corporal (IMC) de 18-25 e 10 dias para indivíduos com IMC > 25) junto com o tratamento padrão de rotina para Covid-19. O grupo NVD recebeu tratamento padrão apenas para Covid-19.</p>	<p>dos 87 indivíduos que completaram o estudo tinham diabetes ou hipertensão como comorbidade (39%).</p> <p>A análise dos marcadores inflamatórios e vitamina D no grupo VD antes x após o tratamento mostrou redução altamente significativa em todos os marcadores inflamatórios medidos e um aumento significativo na vitamina D. Nenhuma reação adversa atribuível à toxicidade vitamina D foi observada em qualquer um dos pacientes estudados.</p>	<p>ng/ml reduziu significativamente os marcadores inflamatórios sem quaisquer efeitos colaterais. Portanto, a terapia adjuvante do Pulse D pode ser adicionada com segurança aos protocolos de tratamento existentes do Covid-19.</p>
---	---	--	--	---

DISCUSSÃO

Existem duas formas de adquirir a vitamina D: uma é por meio da alimentação e outra pela produção endógena, com a participação de diferentes órgãos e tipos enzimáticos. No organismo, o processo do metabolismo inicia-se na pele com a ação dos raios ultravioletas (UV) emitidos pelo Sol ⁽¹²⁾.

Sabe-se que na epiderme há 65% de 7-desidrocolesterol (7-DHC) ou, comumente chamado de pró-vitamina D₃, que é convertida por ação fotoquímica em pré-vitamina D₃ e posteriormente na vitamina D₃ ⁽¹²⁾.

Para a vitamina D₃ ser ativada, ocorre uma hidroxilação no fígado pelas enzimas hepáticas associadas ao citocromo P450, formando a 25 (OH)D ou calcidiol. Essa, quando chega no rim se transforma no metabólito ativo 1,25 (OH)₂ D ou calcitriol, pela enzima CYP27B1 (1 α -hidroxilase). Nesse último sítio há a interação com o paratormônio produzido pelas glândulas paratireoides, que se eleva quando há baixas dosagens de calcitriol, estimulando também a transformação da 25(OH)D em 1,25 (OH)₂D pela CYP27B1 renal ⁽¹²⁾.

Estudos relacionam as baixas concentrações sanguíneas de calcitriol à vulnerabilidade às infecções agudas do trato respiratório, além de apresentar fator de risco para complicações em doenças autoimunes, infecciosas, cardiovasculares, câncer, diabetes mellitus tipo 2 e distúrbios neurológicos ⁽¹³⁾.

A vitamina D seria capaz de modular a imunidade celular, contribuindo para reduzir a tempestade de citocinas induzida pelo sistema imunológico inato, mediante exposição à infecção viral causada pelo Covid-19 (principalmente em idosos), através da diminuição da geração de citocinas pró-inflamatórias Th1 (como o fator de necrose tumoral α e interferon γ) e do aumento das citocinas anti-inflamatórias nas células imunes mediadas por Th2. A vitamina D promove a indução das células T reguladoras (Treg), inibindo assim os processos inflamatórios ⁽¹⁴⁾.

O estudo A ⁽⁷⁾, realizado no Hospital Santa Maggiore, Brasil, verificou a prevalência de obesidade e hipovitaminose D em pacientes idosos internados na UTI devido ao Sars-CoV-2. A obesidade gera um estado inflamatório que provoca um estado de hipermetabolismo, refletido pela queda da quantidade de micronutrientes em pacientes submetidos à cuidados intensivos, provocada tanto pela redução da ingestão e processos de absorção prejudicados nesta fase, quanto pelo alto consumo de vitaminas e minerais. Neste estudo a prevalência da deficiência de vitamina D atingiu 50% dos pacientes internados na UTI, e isso está associado à piora clínica, aumento da taxa de infecção/sepsis e aumento mortalidade ⁽⁷⁾.

O estudo B ⁽⁸⁾ do Hospital Policlínico de Bari, Itália, destacou que, após 10 dias de internação, os pacientes com deficiência grave de vitamina D apresentaram 50% de probabilidade de mortalidade, enquanto aqueles com vitamina D \geq 10 ng/mL apresentaram risco de mortalidade de 5%. 86% dos pacientes incluídos no estudo apresentaram pelo menos uma comorbidade, sendo a hipertensão a mais frequente, seguida por outras doenças cardiovasculares, doença renal e diabetes; as comorbidades pulmonares não eram comuns. Além da deficiência

grave de vitamina D, a idade avançada e os níveis elevados de creatinina, troponina e IL-6 foram preditores independentes de sobrevida ⁽⁸⁾.

O estudo C ⁽⁹⁾, realizado na Argélia e conduzido no Departamento de Reanimação-Anestesia do Hospital Universitário Frantz Fanon, investigou a relação entre deficiência de vitamina D e cálcio sérico e a mortalidade hospitalar do Covid-19. A menor taxa de mortalidade foi observada entre o grupo com níveis adequados de 25 (OH) D (>78 nmol/l ou 30 µg/l) (13,3%); a taxa aumentou gradativa e inversamente aos valores de 25 (OH) D; a maior taxa foi registrada no grupo com deficiência grave de vitamina D (46,9%). Essa associação foi independente de outros fatores de confusão com valor prognóstico já comprovado, como marcadores inflamatórios (PCR, NLR e neutrófilos), IRA, lesão cardíaca, sexo e idade ⁽⁹⁾.

O estudo D ⁽⁶⁾ avaliou o tempo de internação em pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 que foram admitidos na instituição Tor Vergata University Hospital- PTV, Itália. As comorbidades mais prevalentes do grupo incluído no estudo foram obesidade, hipertensão e diabetes mellitus. Observou-se que o tempo de internação desses pacientes diminuiu nos grupos que apresentaram níveis mais elevados de 25 (OH) D. Também foi pontuado que os não sobreviventes exibiram níveis significativamente mais baixos de vitamina D desde a admissão hospitalar, bem como níveis mais elevados de marcadores de inflamação, coagulação e sepse ⁽⁶⁾.

O estudo E ⁽¹⁰⁾ foi realizado no Humanitas Research Hospital, na Itália e mostrou que indivíduos com valores séricos de 25 (OH) D abaixo de 12 ng/mL apresentaram menor relação PaO₂/FiO₂ e tiveram maior frequência de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda no início do estudo. O hiperparatireoidismo secundário foi encontrado em 43,3% dos pacientes ⁽¹⁰⁾.

Já no estudo F ⁽¹¹⁾, realizado no Gandhi Medical College na Índia, a melhora do nível sérico de vitamina D para 80-100 ng/ml, a partir da introdução da terapia de Pulse D, reduziu significativamente os marcadores inflamatórios da Covid-19 sem a ocorrência de efeitos colaterais. 39% indivíduos que completaram o estudo tinham diabetes ou hipertensão como comorbidade. Concluiu-se que a hipovitaminose D é um fator de risco independente para adquirir infecção pelo Sars-CoV-2, hospitalização e mortalidade relacionada à Covid-19 ⁽¹¹⁾.

Além da possibilidade da correlação direta entre a deficiência de vitamina D com a susceptibilidade à infecção pelo Sars-Cov-2 e o pior prognóstico dos pacientes demonstrada pelos estudos citados, tem-se observado a ação dos metabólitos da vitamina D na neuroproteção de áreas do cérebro relacionadas com a fisiopatologia da resposta ao estresse, além do desempenho na modulação das vias neuroinflamatórias ⁽¹⁵⁾.

CONCLUSÃO

Por meio desta revisão sistemática da literatura foi possível levantar 6 estudos que relacionaram a hipovitaminose D com o aumento da susceptibilidade à infecção pelo Sars-CoV-2. Os estudos foram unânimes em evidenciar que a

deficiência da vitamina D já estava presente nos pacientes no momento da internação hospitalar.

Assim sendo, conclui-se que a manutenção de níveis adequados de vitamina D parece reduzir o desenvolvimento, a duração e a severidade de uma série de comorbidades associadas a COVID-19, em decorrência de sua ação imunomoduladora. Esta revisão sistemática apresenta como limitação o fator quantitativo, já que o número de estudos analisados é baixo, em decorrência da escolha de uma temática ainda emergente na comunidade científica.

Apesar das potencialidades apresentadas, a vitamina D ainda não é utilizada como tratamento clínico de suporte à Covid-19, necessitando de mais estudos multicêntricos com maior amostragem para validar sua eficácia.

Também são necessários mais estudos em relação a suplementação como forma de prevenção da COVID-19, sendo imprescindível a supervisão médica rigorosa e individualizada, para uma possível e adequada prescrição.

REFERÊNCIAS

1. Samudrala PK KPCKea. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Elsevier Public Health Emergency Collection. 2019.
2. Lana RM CFGMea. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. CADERNOS DE SAUDE PUBLICA. 2020.
3. RB M. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. Elsevier Public Health Emergency Collection. 2020.
4. H B. Immunology of COVID-19. Special Issue on Pathogen and Drug Resistance Ecology. : p. 4895-4908.
5. Bilezikian JP BDMHea. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. European Journal of Endocrinology. : p. R133–R147.
6. Infante M BAPMea. Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study. Journal of the American Nutrition Association. : p. 250–265.
7. Gonçalves TJM GSGARRGMdFDea. Prevalence of obesity and hypovitaminosis D in elderly with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical nutrition ESPEN. : p. 110–114.
8. Carpagnano GE DLVQVZABECEea. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. J Endocrinol Invest. : p. 765–771.
9. Bennouar S CAKABDAS. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. J Am Coll Nutr. : p. 1-11.

10. Mazziotti G LEBAMMFGPAea. Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with COVID-19. J Endocrinol Invest..
11. Lakkireddy M. GSG,MRD,KML,RISSVPM,Rea. RETRACTED ARTICLE: Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. Scientific Reports. 2021; 11.
12. Fernandes CCBS RCCGea. O papel da vitamina d na infecção pelo Coronavírus sars-cov-2: Revisão da literatura / The role of vitamin d in the sars-cov-2 Coronavirus infection: Literature review. Brazilian Journal of Health Review. 2020; 3.
13. Soares CG SFBPea. ASSOCIAÇÕES ENTRE VITAMINAS E A COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. VITA ET SANITAS. 2021; 15.
14. JF L. O papel da Vitamina D na pandemia de COVID-19: revisão integrativa. REVISTA ESCOLA DE SAUDE. 2020 ; 3(2).
15. Nicola MD DLMLea. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and psychological distress symptoms in patients with affective disorders during the COVID-19 pandemic. Psychoneuroendocrinology. : p. 122.