

Vitamina D e COVID-19: níveis plasmáticos de calcidiol em indivíduos com COVID-19

Vitamin D and COVID-19: plasma levels of calcidiol in individuals with COVID-19

Vitamina D y COVID-19: niveles plasmáticos de calcidiol en individuos con COVID-19

DOI: 10.46919/archv5n2-004

Originals received: 03/11/2024

Acceptance for publication: 04/19/2024

Celene Fernandes Bernardes

Pós-Doutora em Bioquímica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC - Campinas), Escola Politécnica,
Faculdade de Química

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516, Parque Rural Fazenda Santa Cândida,
Campinas – SP, CEP: 13087-571

E-mail: celene.bioquimica@puc-campinas.edu.br

RESUMO

A vitamina D, na forma ativa de $1\alpha, 25$ -di-hidroxitamina D (calcitriol), está envolvida em vários mecanismos fisiopatológicos, como a manutenção da integridade dos tecidos; a estimulação da síntese de catelicidina com função antimicrobiana; a estimulação de processos antioxidantes e diminuição do estresse oxidativo; a modulação da atividade do sistema renina-angiotensina, favorecendo a regulação do tônus vascular, da diurese e da pressão arterial; a modulação do sistema de coagulação; a modulação da imunidade específica, reprimindo a síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a síntese de citocinas anti-inflamatórias e o estímulo da síntese de surfactante em células alveolares do tipo II, reduzindo a tensão superficial e melhorando a função pulmonar; com a regeneração do revestimento endotelial e a diminuição do desenvolvimento de fibrose pulmonar. Em decorrência, a deficiência da vitamina D pode estar associada ao aumento da infecção por SARS-Cov-2 e a maior suscetibilidade à doença COVID-19. Com o objetivo de verificar a relação da vitamina D e COVID-19, foram analisados dados de níveis plasmáticos de calcidiol em pacientes afetados com a infecção por COVID-19, obtidos através de levantamento bibliográfico realizado na base de dados Scielo e PubMed. Foram selecionados 29 estudos, publicados no período de 2020 a 2022, que analisaram 3814 pacientes. Destes, 2293 (60,12 %) apresentaram insuficiência de vitamina D, especificamente, com a concentração plasmática de calcidiol entre 10 e 19,9 ng/mL. Apenas 28,08 % apresentaram a concentração de calcidiol na faixa do desejável, de 20 a 60 ng/mL. Embora o nível considerado de deficiência de Vitamina D (< 10 ng/mL) tenha sido verificado em apenas 11,80 % dos pacientes, a grande maioria apresentou insuficiência de vitamina D circulante, corroborando a relação inversa de nível plasmático de Vitamina D e infecção por SARS-Cov-2 e desenvolvimento da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Sars-Cov-2, Vitamina D.

ABSTRACT

Vitamin D, in the active form of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D (calcitriol), is involved in several pathophysiological mechanisms, such as maintaining tissue integrity; stimulation of cathelicidin synthesis with antimicrobial function; the stimulation of antioxidant processes and reduction of oxidative stress;

modulation of the activity of the renin-angiotensin system, favoring the regulation of vascular tone, diuresis and blood pressure; modulation of the coagulation system; modulation of specific immunity, repressing the synthesis and secretion of pro-inflammatory cytokines and increasing the synthesis of anti-inflammatory cytokines and stimulating surfactant synthesis in type II alveolar cells, reducing surface tension and improving lung function; with the regeneration of the endothelial lining and the reduction in the development of pulmonary fibrosis. As a result, vitamin D deficiency may be associated with an increase in SARS-Cov-2 infection and greater susceptibility to COVID-19 disease. With the aim of verifying the relationship between vitamin D and COVID-19, data on plasma calcidiol levels in patients affected by COVID-19 infection were analyzed, obtained through a bibliographic survey carried out in the Scielo and PubMed databases. 29 studies were selected, published between 2020 and 2022, which analyzed 3814 patients. Of these, 2293 (60.12%) had vitamin D insufficiency, specifically, with the plasma concentration of calcidiol between 10 and 19.9 ng/mL. Only 28.08% had a calcidiol concentration in the desirable range, from 20 to 60 ng/mL. Although the considered level of Vitamin D deficiency (< 10 ng/mL) was found in only 11.80% of patients, the vast majority had insufficient circulating vitamin D, corroborating the inverse relationship between plasma Vitamin D levels and infection. by SARS-Cov-2 and development of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Vitamin D.

RESUMEN

La vitamina D, en la forma activa de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D (calcitriol), participa en varios mecanismos fisiopatológicos, como el mantenimiento de la integridad de los tejidos; estimulación de la síntesis de catelicidina con función antimicrobiana; la estimulación de procesos antioxidantes y reducción del estrés oxidativo; modulación de la actividad del sistema renina-angiotensina, favoreciendo la regulación del tono vascular, la diuresis y la presión arterial; modulación del sistema de coagulación; modulación de la inmunidad específica, reprimiendo la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias y aumentando la síntesis de citocinas antiinflamatorias y estimulando la síntesis de surfactante en las células alveolares tipo II, reduciendo la tensión superficial y mejorando la función pulmonar; con la regeneración del revestimiento endotelial y la reducción del desarrollo de fibrosis pulmonar. Como resultado, la deficiencia de vitamina D puede estar asociada con un aumento de la infección por SARS-Cov-2 y una mayor susceptibilidad a la enfermedad COVID-19. Con el objetivo de verificar la relación entre vitamina D y COVID-19, se analizaron datos sobre los niveles plasmáticos de calcidiol en pacientes afectados por la infección por COVID-19, obtenidos a través de una encuesta bibliográfica realizada en las bases de datos Scielo y PubMed. Se seleccionaron 29 estudios, publicados entre 2020 y 2022, que analizaron 3814 pacientes. De ellos, 2.293 (60,12%) presentaban insuficiencia de vitamina D, concretamente, con una concentración plasmática de calcidiol entre 10 y 19,9 ng/mL. Sólo el 28,08% tenía una concentración de calcidiol en el rango deseable, de 20 a 60 ng/mL. Aunque el nivel considerado de deficiencia de vitamina D (< 10 ng/mL) se encontró en solo el 11,80% de los pacientes, la gran mayoría tenía vitamina D circulante insuficiente, corroborando la relación inversa entre los niveles plasmáticos de vitamina D y la infección por SARS-Cov-2 y desarrollo de COVID-19.

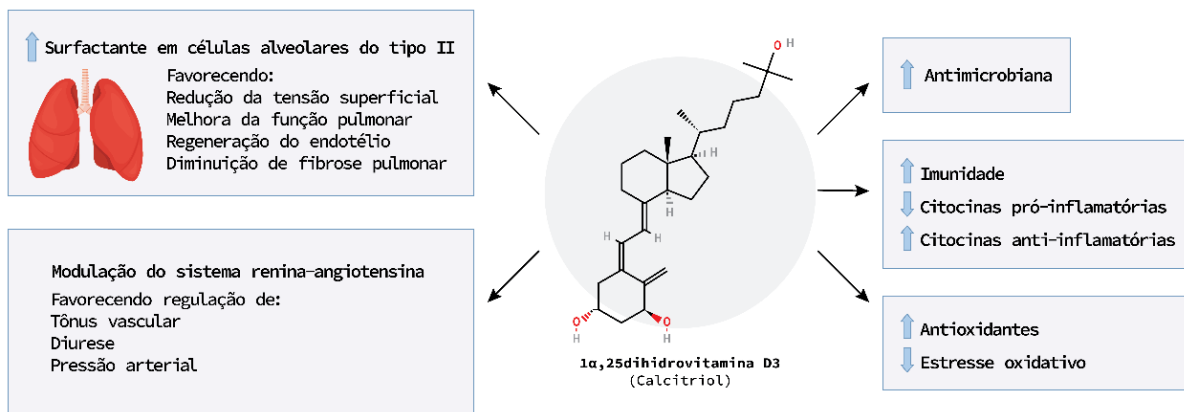
Palabras clave: COVID-19, Sars-Cov-2, Vitamina D.

1 INTRODUÇÃO

A relação entre vitamina D e COVID-19 é controversa, principalmente no que tange à suplementação para evitar a infecção pelo SARS-Cov-2 ou para o tratamento da COVID-19. Também discute-se a relação entre os níveis plasmáticos da vitamina e a susceptibilidade para ser afetado pelo vírus e desenvolver a doença. O objetivo da pesquisa foi verificar a concentração plasmática de vitamina D em pacientes afetados com a infecção por Sars-Cov-2 e acometidos pela doença COVID-19, visando identificar os níveis prevalentes de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) circulantes. Embora a deficiência de vitamina D esteja sendo cientificamente relacionada com inúmeras patologias, buscamos ressaltar a relação com a COVID-19.

A Vitamina D, em sua forma ativa ($1\alpha,25$ -di-hidroxivitamina D = calcitriol), tem atividade pluripotente no organismo humano. Na Figura 1 estão relacionadas as principais funções da vitamina D, como a manutenção da integridade dos tecidos; a estimulação da síntese de catelicidina, que tem função antimicrobiana; a modulação da imunidade específica, reprimindo a síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a síntese de citocinas anti-inflamatórias (Lima; Bernardes, 2022); a estimulação de processos antioxidantes e diminuição do estresse oxidativo; a modulação da atividade do sistema renina-angiotensina e aumento da expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina-2, favorecendo a regulação do tônus vascular, da diurese e da pressão arterial; a modulação do sistema de coagulação, com diminuição da expressão do fator tecidual e do inibidor do ativador do plasminogênio pró-trombótico-1 e da trombospondina-1, e aumento da expressão da trombospondina-1, e aumento da expressão da trombospondina-1. Outras funções com participação da vitamina D, de interesse para a doença COVID-19, estão relacionadas com o estímulo da síntese de surfactante em células alveolares do tipo II, reduzindo a tensão superficial e melhorando a função pulmonar; com a regeneração do revestimento endotelial e a diminuição do desenvolvimento de fibrose pulmonar (Contreras-Bolívar, 2021; Stroehlein et al., 2021; Wang; Zhang; Fang, 2021; Vassiliou et al., 2021).

Figura 1 – Funções da Vitamina D na forma ativa de Calcitriol.

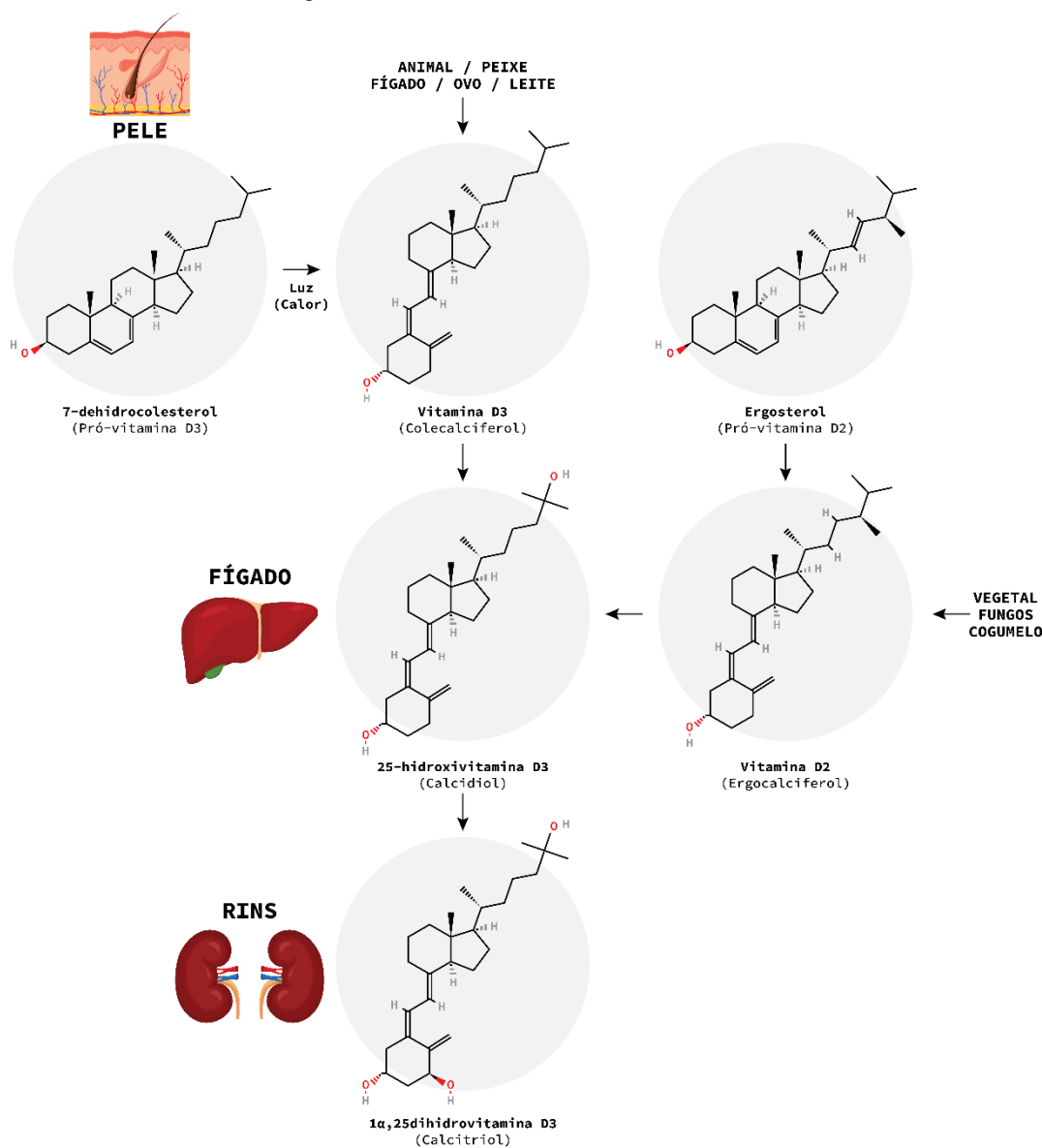


Fonte: Elaborado por Rafael Wandek Gibara

Embora os mecanismos acima citados estejam interligados e não dependentes apenas de vitamina D, é importante ressaltar que desperta interesse a participação da vitamina na prevenção e tratamento de várias doenças (Story, 2021), como diabetes, doenças cardiovasculares, pulmonares, câncer, envelhecimento, obesidade, ressaltando a obesidade infantil (Sallati; Bernardes, 2023). Como a deficiência de vitamina D tem sido frequentemente associada a respostas imunes alteradas e infecções, como o desenvolvimento de gripe sazonal e infecções agudas do trato respiratório superior, dengue, infecção por rotavírus, hepatite viral B, bem como infecções causadas por algumas outras espécies de coronavírus (STROEHLEIN et al., 2021), a intensidade da resposta imune/inflamatória repercute na gravidade clínica e risco de mortalidade associados a doenças virais como a COVID-19.

A vitamina D compreende várias estruturas químicas e origens diferentes (Figura 2) como: a vitamina D2 (ergocalciferol), de origem vegetal e de fungos; a vitamina D3 (colecalfiferol), de origem animal e a pró vitamina D3 (7-dehidrocolesterol) sintetizada na derme humana e convertida, por isomerização térmica, em colecalfiferol. As vitaminas D2 e D3 são convertidas, no fígado, em 25-hidroxivitamina D3 (calcidiol) e, nos rins, em 1 α , 25-di-hidroxivitamina D3 (calcitriol), considerada a forma ativa da vitamina D (Corrao et al., 2021; Gonçalves et al., 2020; Lima; Bernardes, 2022; Sallati; Bernardes, 2023).

Figura 2: Formas moleculares da Vitamina D.



Fonte: Adaptado de Lima; Bernardes, 2022 e elaborado por Rafael Wandek Gibara.

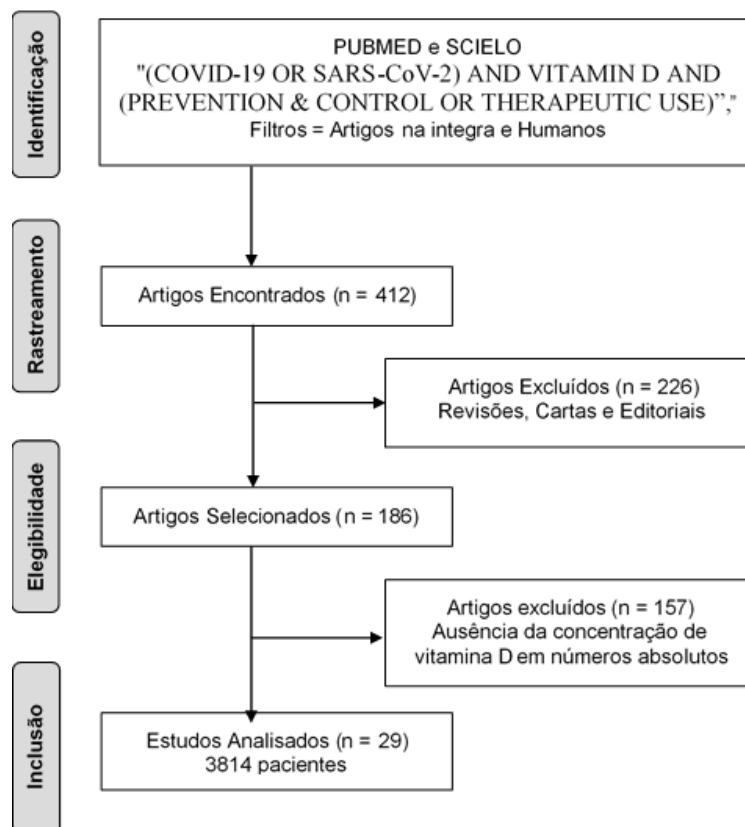
A forma calcidiol, por ter a meia vida de 21 a 30 dias, é a forma utilizada para análise quantitativa da vitamina D no plasma sanguíneo (CÂMARA et al., 2021). Os valores de referência normal de vitamina D plasmática, na forma de calcidiol, indicados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (PNCQ, 2022), encontram-se entre 20 e 30 ng/mL (49,92 e 74,88 nmol/L). O nível de calcidiol no plasma acima de 20 ng/mL é o desejável para a população geral saudável. Entre 30 e 60 ng/mL (74,88 e 149,76 nmol/L) é o recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismo, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos. Concentração insuficiente é na faixa de 10 a 20 ng/mL (24,96 e 49,92 nmol/L), aumentando a possibilidade de remodelação óssea, perda de massa óssea, osteoporose e fraturas.

Deficiência de Vitamina D é considerada em concentrações abaixo de 10 ng/mL, aumentando o risco de alteração na mineralização óssea, como osteomalácia e raquitismo (MOREIRA et al., 2020; PNCQ, 2021).

2 METODOLOGIA

Os resultados da concentração plasmática de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) em 3814 pacientes comprovados com o vírus SARS-Cov-2 e consequente desenvolvimento da COVID-19, foram obtidos a partir de uma revisão sistemática descritiva de estudos publicados nas bases de dados Scielo e Pubmed, seguindo o método proposto pelo *check-list padrão Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. A pesquisa foi realizada utilizando os descritores "(COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND VITAMIN D AND (PREVENTION & CONTROL OR THERAPEUTIC USE)", com o filtro "full text", nas publicações no período de 2021 a 2023 e selecionados os artigos completos, com ensaios randomizados e controlados, que abordavam a concentração plasmática de vitamina D, descrita em números absolutos por grupo de pacientes com COVID-19. A estratégia para a seleção dos artigos está descrita na Figura 3.

Figura 3: Fluxograma do processo seletivo de dados.



Fonte: Adaptado de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement* e elaborada pelo autor

3 RESULTADOS

Do total de 3814 participantes do estudo, 11,80% (n = 450) apresentaram deficiência de Vitamina D (25-hidroxivitamina D < 10 ng/mL) e 28,08% (n = 1071) apresentaram concentração de vitamina D na faixa do desejável (25-hidroxivitamina D de 20 a 60 ng/mL). A prevalência, com 60,12 % (n = 2293) dos pacientes foi de insuficiência de vitamina D (25-hidroxivitamina D de 10 a 19,9 ng/mL). Os parâmetros de idade, sexo e concentração de 25-hidroxivitamina D estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos grupos com deficiência, insuficiência e valores desejados de Vitamina D.

Vitamina D (ng/mL - 25-hidroxivitamina D = calcidiol)			
	Deficiência (< 10)	Insuficiência (10 a 19,9)	Desejável (20 a 60)
Idade	54,28 ± 13,06 (n = 341)	56,24 ± 13,59 (n = 1922)	55,21 ± 17,82 (n = 929)
Feminino/masculino (n)	127/214	913/1213	368/511
25-hidroxivitamina D (ng/mL)	7,58 ± 2,30 (n = 450)	15,43 ± 2,53 (n = 2293)	25,37 ± 6,27 (n = 1071)

Fonte: Elaborada pela autora.

Valores de idade e concentração de 25-hidroxivitamina D expressos em média e desvio padrão, considerando a média dos valores apresentados nos artigos. O número de indivíduos diferente para a variável idade é decorrente da não apresentação dos dados em todos os artigos.

Os resultados evidenciados por artigos, apresentados na Tabela 2, melhor representam a fidelidade dos dados coletados e a prevalência dos pacientes com nível insuficiente de vitamina D.

Tabela 2: Concentração de Vitamina D nos estudos ou subgrupos analisados.

ESTUDO ou SUBGRUPOS	INDIVÍDUOS (n)	IDADE (anos)	FEMININO	VITAMINA D (ng/mL)	VITAMINA D (ng/mL)
Jevalikar G, et al., 2021	197	46,7 (17,1)	63	3,92 (2,00)	
Ricci A, et al., 2021	22	77,5 (16)	13	5,65 (2,43)	
Gönen MS, et al., 2021	82	49,7 (13,45)	31	8,16 (2,22)	
Rastogi A, et al., 2022	16	50 (36 a 51)	10	8,60 (1,50)	
Rastogi A, et al., 2022	24	47,5 (39,3 a 49,2)	10	9,54 (0,76)	
Matin S, et al., 2021	109			9,60 (0,44)	
Schmitt G et al., 2022	15	30,07 (4,43)	15	10,35 (8,27)	
D'Avolio A, et al., 2020	27	74 (65 a 81)	8	11,10 (3,50)	
Cereda E, et al., 2021	286	70,5 (13,1)	145	11,30 (8,60)	
Sinaci S. et al., 2021	159	29,6 (5,72)	159	12,46 (6,46)	
Ling SF. Et al., 2020	231	76 (61 a 84)	106	12,48 (2,28)	
Singh S. et al., 2021	72			13,07 (4,28)	
Singh S. et al., 2021	20		20	13,94 (4,04)	
Alguwaihes AM. Et al., 2021	150	55,5 (15,8)	53	14,34 (6,01)	
Campi I, et L., 2021	54	63,67 (13)	12	14,40 (8,60)	
Giannini S et al., 2021	55	74 (13)	24	14,42 (4,81)	
Gönen MS, et al., 2021	41	46,75 (11,27)	10	15,27 (2,13)	
Nasser FA. Et al., 2021	60			15,92 (9,83)	
Lakkireddy M, et al., 2021	44	47 (20 a 70)		16,00 (6,00)	
Notz Q. et al., 2021	26	59,5 (51 a 69)	9	16,10 (1,90)	
Singh S. et al., 2021	106			16,57 (6,37)	
Karampoor S et al., 2021	83	58 (40 a 70)	44	17,00 (0,00)	
Lakkireddy M, et al., 2021	43	44 (20 a 83)		17,00 (6,00)	
Ling SF. Et al., 2020	294	70 (56 a 84)	145	17,23 (0,20)	
Jevalikar G, et al., 2021	212	57,8 (14,7)	64	17,28 (10,32)	
Singh S. et al., 2021	33		33	17,53 (5,72)	
Karampoor S et al., 2021	69	53 (36 a 73)	20	18,00 (0,00)	
Maghbooli Z. et al., 2021	53	49 (13)	20	18,00 (8,00)	
Balzanelli MG. Et al., 2021	80			18,04 (2,63)	
Nimavat N, et al., 2021	27	60,2 (14,8)	4	19,00 (16,10)	
Maghbooli Z. et al., 2021	53	50 (15)	22	19,00 (8,00)	
Olivé-Cirera G et al., 2021	17	11 (6 a 13)	10	20,00 (2,50)	
Nimavat N, et al., 2021	109	34,8 (11,5)	31	20,20 (10,40)	
Nimavat N, et al., 2021	20	53,6 (15,4)	3	20,30 (12,00)	
Murai IH et al., 2021	118	56 (15)	55	20,60 (8,10)	
Murai IH et al., 2021	119	56,5 (13,80)	49	21,20 (10,10)	
Sabico S, et L., 2021	36	46,3 (15,2)	15	21,39 (1,16)	
Ling SF. Et al., 2020	30	68,9 (18)	14	21,54 (8,81)	
Ahmed AS et al., 2021	50	36,71 (6,63)	24	21,61 (4,77)	
Arvinte C et al., 2020	21	60,2 (17,4)	6	22,00 (9,50)	
Campi I, et L., 2021	49	68,82 (14,93)	21	22,40 (12,7)	
Matin S, et al., 2021	52			23,10 (0,35)	
Soltani-Zangbar MS et al., 2022	50	51,8 (16,42)		23,10 (10,89)	
Gönen MS, et al., 2021	28	54,25 (12,35)	11	23,80 (2,87)	
Annweiler C. et al., 2021	67	87,7 (5,4)	38	24,68 (14,18)	
Sabico S, et L., 2021	33	53,5 (12,3)	20	25,24 (1,00)	
Raesí A. et al., 2021	91	55,44 (16,9)	36	29,31 (9,45)	
Annweiler C. et al., 2021	28	88,6 (5,7)	8	29,61 (12,86)	
Campi I, et L., 2021	52	57,5 (51 a 86,05)	21	30,30 (8,40)	
Nasser FA. Et al., 2021	60			30,61 (11,15)	
Matin S, et al., 2021	30			37,60 (0,91)	
Gönen MS, et al., 2021	11	52,18 (12,01)	6	44,12 (12,87)	

Fonte: Elaborada pela autora.

As linhas pontilhadas delimitam as faixas de concentração de vitamina D plasmática, consideradas desejável (20 a 60 ng/mL), insuficiente (10 a 19,9 ng/mL) e deficiente (< 10 ng/mL). Valores de idade e concentração de 25-hidroxivitamina D expressos em média e desvio padrão, considerando a média dos valores apresentados nos artigos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a pandemia de COVID-19 foi discutida a relação dos níveis plasmáticos de vitamina D com a possibilidade de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, de desenvolvimento dos sintomas e de suplementação para evitar a reinfecção. Os dados resultantes desse levantamento bibliográfico indicam uma relação entre a deficiência (< 10 ng/mL) e insuficiência (10 a 19,9 ng/mL) de vitamina D e o acometimento pela patologia de COVID-19, considerando que 72% dos indivíduos com níveis de Vitamina D abaixo do ideal foram infectados pelo vírus.

REFERÊNCIAS

- Ahmed, A. S. et al. Factors Affecting the Incidence, Progression, and Severity of COVID-19 in Type 1 Diabetes Mellitus. *Biomed Res Int*, v. 2021, p. 1676914, 23 nov. 2021. DOI: 10.1155/2021/1676914. PMID: 34840966. PMCID: PMC8611355.
- Alguwaihes, A. M. et al. Severe vitamin D deficiency is not related to SARS-CoV-2 infection but may increase mortality risk in hospitalized adults: a retrospective case-control study in an Arab Gulf country. *Aging Clin Exp Res*, v. 33, n. 5, p. 1415–1422, maio 2021. DOI: 10.1007/s40520-021-01831-0. PMID: 33788172. PMCID: PMC8009930.
- Annweiler, C. et al. Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v. 213, p. 105958, out. 2021. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105958. PMID: 34332023. PMCID: PMC8319044.
- Arvinte, C.; Singh, M.; Marik, P. E. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Med Drug Discov*, v. 8, p. 100064, dez. 2020. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100064. PMID: 32964205. PMCID: PMC7499070.
- Balzanelli, M. G., Distratis, P., Lazzaro, R., Cefalo, A., Catucci, O., Aityan, S. K., Dipalma, G., Vimercati, L., Inchingolo, A. D., Maggiore, M. E., Mancini, A., Santacroce, L., Gesualdo, L., Pham, V. H., Iacobone, D., Contaldo, M., Serpico, R., Scarano, A., Lorusso, F., Toai, T. C., Tafuri, S., Migliore, G., Inchingolo, A. M., Nguyen, K. C. D., Inchingolo, F., Tomassone, D., Gargiulo Isacco, C. The Vitamin D, IL-6 and the eGFR Markers a Possible Way to Elucidate the Lung-Heart-Kidney Cross-Talk in COVID-19 Disease: A Foregone Conclusion. *Microorganisms*. 2021 Sep 7;9(9):1903. doi: 10.3390/microorganisms9091903. PMID: 34576798; PMCID: PMC8464828.
- Câmara, J. L., Boas, R. R. V., Neto, L. F. C. N., Santos, S. D. G. Vitamina D: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021 Mar;4(2): 5904-20. doi:10.34119/bjhrv4n2-152
- Campi, I., Gennari, L., Merlotti, D., Mingiano, C., Frosali, A., Giovanelli, L., Torlasco, C., Pengo, M. F., Heilbron, F., Soranna, D., Zambon, A., Di Stefano, M., Aresta, C., Bonomi, M., Cangiano, B., Favero, V., Fatti, L., Perego, G. B., Chiodini, I., Parati, G., Persani, L. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infect Dis*. 2021 Jun 14;21(1):566. doi: 10.1186/s12879-021-06281-7. PMID: 34126960; PMCID: PMC8200788.
- Cereda, E., Bogliolo, L., Lobascio, F., Barichella, M., Zecchinelli, A. L., Pezzoli, G., Caccialanza, R. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition*. 2021 Feb;82:111055. doi: 10.1016/j.nut.2020.111055. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33288411; PMCID: PMC7657015.
- Contreras-Bolívar, V., García-Fontana, B., García-Fontana, C., Muñoz-Torres, M. Vitamin D and COVID-19: where are we now? *Postgrad Med*. 2021 Dec 27:1-13. doi: 10.1080/00325481.2021.2017647. Epub ahead of print. PMID: 34886758; PMCID: PMC8787834.
- Corrao, S., Mallaci Bocchio, R., Lo Monaco, M., Natoli, G., Cavezzi, A., Troiani, E., Argano, C. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients*. 2021 Apr 12;13(4):1261. doi: 10.3390/nu13041261. PMID: 33921297; PMCID: PMC8069903.

- D'Avolio, A., Avataneo, V., Manca, A., Cusato, J., De Nicolò, A., Lucchini, R., Keller, F., Cantù, M. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020 May 9;12(5):1359. doi: 10.3390/nu12051359. PMID: 32397511; PMCID: PMC7285131.
- Giannini, S., Passeri, G., Tripepi, G., Sella, S., Fusaro, M., Arcidiacono, G., Torres, M. O., Michielin, A., Prandini, T., Baffa, V., Aghi, A., Egan, C. G., Brigo, M., Zaninotto, M., Plebani, M., Vettor, R., Fioretto, P., Rossini, M., Vignali, A., Fabris, F., Bertoldo, F. Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study. *Nutrients*. 2021 Jan 14;13(1):219. doi: 10.3390/nu13010219. PMID: 33466642; PMCID: PMC7828675.
- Gonçalves, G. G., Freire, B. F., Bernardes, C. F. Vitamina D e obesidade infantil. *Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais – Volume 1*. In: Freitas, G. B. L. editor. *Vitamina D e obesidade infantil*. Irati: Pasteur; 2020. p. 481. Disponível em: <https://editorapasteur.com.br/ebook/fundamentos-e-praticas-pediatricas-e-neonatais-volume-1/>
- Gönen, M. S., Alaylıoğlu, M., Durcan, E., Özdemir, Y., Şahin, S., Konukoğlu, D., Nohut, O. K., Ürkmez, S., Küçükece, B., Balkan, İ. İ., Kara, H. V., Börekçi, Ş., Özkaya, H., Kutlubay, Z., Dikmen, Y., Keskindemirci, Y., Karras, S. N., Annweiler, C., Gezen-Ak, D., Dursun, E. Rapid and Effective Vitamin D Supplementation May Present Better Clinical Outcomes in COVID-19 (SARS-CoV-2) Patients by Altering Serum INOS1, IL1B, IFN γ , Cathelicidin-LL37, and ICAM1. *Nutrients*. 2021 Nov 12;13(11):4047. doi: 10.3390/nu13114047. PMID: 34836309; PMCID: PMC8618389.
- Jevalikar, G., Mithal, A., Singh, A., Sharma, R., Farooqui, K. J., Mahendru, S., Dewan, A., Budhiraja, S. Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Sci Rep*. 2021 Mar 18;11(1):6258. doi: 10.1038/s41598-021-85809-y. PMID: 33737631; PMCID: PMC7973709.
- Karampoor, S., Hesamizadeh, K., Maleki, F., Farahmand, M., Zahednasab, H., Mirzaei, R., Banoun, H., Zamani, F., Hajibaba, M., Tabibzadeh, A., Bouzari, B., Bastani, M. N., Laali, A., Keyvani, H. A possible pathogenic correlation between neutrophil elastase (NE) enzyme and inflammation in the pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Immunopharmacol*. 2021 Nov;100:108137. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108137. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34536744; PMCID: PMC8437823.
- Lakkireddy, M., Gadiga, S. G., Malathi, R. D., Karra, M. L., Raju, I. S. S. V. P. M., Ragini, Chinapaka, S., Baba, K. S. S. S., Kandakatla, M. Author Correction: Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Sci Rep*. 2021 Aug 30;11(1):17652. doi: 10.1038/s41598-021-97181-y. Erratum for: *Sci Rep*. 2021 May 20;11(1):10641. PMID: 34462608; PMCID: PMC8404174.
- Lima, H. C. L., Bernardes, C. F. Vitamina D e COVID-19: Modulação da Resposta Imunológica. *Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas – SMCC. Prêmio Mérito Acadêmico*. Disponível em: <https://smcc.org.br/wp-content/uploads/2022/06/FINAL-Artigo-revisao-SMCC-Premio-Academico.pdf>. Acesso em 01/07/2022.
- Ling, S. F., Broad, E., Murphy, R., Pappachan, J. M., Pardesi-Newton, S., Kong, M. F., Jude, E. B. 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 Dec 11;12(12):3799. doi: 10.3390/nu12123799. PMID: 33322317; PMCID: PMC7763301.
- Maghbooli, Z., Sahraian, M. A., Jamalimoghaddamsiahkali, S., Asadi, A., Zarei, A., Zendehtdel, A., Varzandi, T., Mohammadnabi, S., Alijani, N., Karimi, M., Shirvani, A., Holick, M. F. Treatment With 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated With a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte

- Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. *Endocr Pract.* 2021 Dec;27(12):1242-1251. doi: 10.1016/j.eprac.2021.09.016. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34653608; PMCID: PMC8511889.
- Matin, S., Fouladi, N., Pahlevan, Y., Asghariazar, V., Molaei, S., Afzoun Khiavi, H., Negaresh, M., Safarzadeh, E. The sufficient vitamin D and albumin level have a protective effect on COVID-19 infection. *Arch Microbiol.* 2021 Oct;203(8):5153-5162. doi: 10.1007/s00203-021-02482-5. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34331101; PMCID: PMC8324433.
- Moreira, C. A., Ferreira, C. E. D. S., Madeira, M., Silva, B. C. C., Maeda, S. S., Batista, M. C., Bandeira, F., Borba, V. Z. C., Lazaretti-Castro, M. 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;64(4):462-478. Epub 2020. Erratum in: *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(5):636.
- Murai, I. H., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Duran, C. S. C., Silva, C. B. R., Franco, A. S., Macedo, M. B., Dalmolin, H. H. H., Baggio, J., Balbi, G. G. M., Reis, B. Z., Antonangelo, L., Caparbo, V. F., Gualano, B., Pereira, R. M. R. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1053-1060. doi: 10.1001/jama.2020.26848. PMID: 33595634; PMCID: PMC7890452.
- Nasser, F. A., Younis, L. A., Abidreda, K. H., Alyasiri, I. Importance of Vitamin D3 in COVID-19 Patients. *Arch Razi Inst.* 2021 Nov 30;76(5):1545-1549. doi: 10.22092/ari.2021.356070.1769. PMID: 35355776; PMCID: PMC8934098.
- Nimavat, N., Singh, S., Singh, P., Singh, S. K., Sinha, N. Vitamin D deficiency and COVID-19: A case-control study at a tertiary care hospital in India. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Aug;68:102661. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102661. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34377451; PMCID: PMC8339450.
- Notz, Q., Herrmann, J., Schlesinger, T., Kranke, P., Sitter, M., Helmer, P., Stumpner, J., Roeder, D., Amrein, K., Stoppe, C., Lotz, C., Meybohm, P. Vitamin D deficiency in critically ill COVID-19 ARDS patients. *Clin Nutr.* 2021 Mar 7:S0261-5614(21)00135-7. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.001. Epub ahead of print. PMID: 33745749; PMCID: PMC7937427.
- Olivé-Cirera, G., Fonseca, E., Cantarín-Extremera, V., Vázquez-López, M., Jiménez-Legido, M., González-Álvarez, V., Ribeiro-Constante, J., Camacho-Salas, A., Martí, I., Cancho-Candela, R., Martínez-González, M. J., Saiz, A., Armangué, T.; Spanish Study Group NeuroimmunoPed-Covid. Impact of COVID-19 in Immunosuppressed Children With Neuroimmunologic Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Nov 10;9(1):e1101. doi: 10.1212/NXI.0000000000001101. PMID: 34759018; PMCID: PMC8587734.
- PNCQ. Vitamina D: Novos valores de referência. Programa Nacional de Controle de Qualidade – PNCP. Disponível em: <https://pncq.org.br/ptvitamina-d-novos-valores-de-referencia/>. Acesso em junho de 2022.
- Raesi, A., Saedi Dezaki, E., Moosapour, H., Saeidifard, F., Habibi, Z., Rahmani, F., Kheiri, S., Taheri, E. Hypocalcemia in Covid-19: A Prognostic Marker for Severe Disease. *Iran J Pathol.* 2021 Spring;16(2):144-153. doi: 10.30699/IJP.2020.130491.2442. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33936225; PMCID: PMC8085287.
- Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., Puri, G. D., Malhotra, P. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-

controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J.* 2022 Feb;98(1156):87-90. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139065. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184146.

Ricci, A., Pagliuca, A., D'Ascanio, M., Innammorato, M., De Vitis, C., Mancini, R., Giovagnoli, S., Facchiano, F., Sposato, B., Anibaldi, P., Marcolongo, A., De Dominicis, C., Laghi, A., Muscogiuri, E., & Sciacchitano, S. (2021). Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients. *Respiratory Research*, 22(1), 76. doi: 10.1186/s12931-021-01666-3. PMID: 33658032; PMCID: PMC7928197.

Sabico, S., Enani, M. A., Sheshah, E., Aljohani, N. J., Aldisi, D. A., Alotaibi, N. H., Alshingetti, N., Alomar, S. Y., Alnaami, A. M., Amer, O. E., Hussain, S. D., & Al-Daghri, N. M. (2021). Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 13(7), 2170. doi: 10.3390/nu13072170. PMID: 34202578; PMCID: PMC8308273.

Sallati, I., & Bernardes, C. F. (2023). Insuficiência de Vitamina D e Obesidade infantil. *Journal of Arch Health*. Retrieved from <https://ojs.latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/1394>. doi:<https://doi.org/10.46919/archv4n3-027>.

Schmitt, G., Labdouni, S., Soulimani, R., Delamare, C., & Bouayed, J. (2022). Oxidative stress status and vitamin D levels of asymptomatic to mild symptomatic COVID-19 infections during the third trimester of pregnancy: A retrospective study in Metz, France. *Journal of Medical Virology*, 94(5), 2167-2173. doi: 10.1002/jmv.27606. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35060637; PMCID: PMC9015320.

Sinaci, S., Ocal, D. F., Yucel Yetiskin, D. F., Uyan Hendem, D., Buyuk, G. N., Goncu Ayhan, S., Tanacan, A., Ozgu-Erdinc, A. S., Moraloglu Tekin, O., & Sahin, D. (2021). Impact of vitamin D on the course of COVID-19 during pregnancy: A case control study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 213, 105964. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105964. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34390830; PMCID: PMC8356729.

Singh, S., Nimavat, N., Kumar Singh, A., Ahmad, S., & Sinha, N. (2021). Prevalence of Low Level of Vitamin D Among COVID-19 Patients and Associated Risk Factors in India - A Hospital-Based Study. *International Journal of General Medicine*, 14, 2523-2531. doi: 10.2147/IJGM.S309003. PMID: 34163220; PMCID: PMC8214516.

Soltani-Zangbar, M. S., Mahmoodpoor, A., Dolati, S., Shamekh, A., Valizadeh, S., Yousefi, M., & Sanaie, S. (2022). Serum levels of vitamin D and immune system function in patients with COVID-19 admitted to intensive care unit. *Gene Reports*, 26, 101509. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101509. Epub 2022 Jan 15. PMID: 35071823; PMCID: PMC8761022.

Story, M. J. (2021). Essential sufficiency of zinc, ω -3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D and magnesium for prevention and treatment of COVID-19, diabetes, cardiovascular diseases, lung diseases and cancer. *Biochimie*, 187, 94-109. doi:10.1016/j.biochi.2021.05.013.

Strohlein, J. K., Wallqvist, J., Iannizzi, C., Mikolajewska, A., Metzendorf, M. I., Benstoem, C., Meybohm, P., Becker, M., Skoetz, N., Stegemann, M., & Piechotta, V. (2021). Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD015043. doi: 10.1002/14651858.CD015043. PMID: 34029377; PMCID: PMC8406457.

Vassiliou, A. G., Jahaj, E., Orfanos, S. E., Dimopoulou, I., & Kotanidou, A. (2021). Vitamin D in infectious complications in critically ill patients with or without COVID-19. *Metabolism Open*, 11, 100106. doi: 10.1016/j.metop.2021.100106. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34250458; PMCID: PMC8261135.

Wang, X., Zhang, Y., & Fang, F. (2021). Papel da vitamina D nas infecções e mortes por COVID-19. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 14(1), 5-6. doi:10.1111/jebm.12421