

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D: UMA ESTRATÉGIA NO COMBATE À COVID-19?

VITAMIN D SUPPLEMENTATION: A STRATEGY IN COMBATING COVID-19?

Hugo Cardoso Pena

Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: 707/907 - Campus Universitário SEPN - Asa Norte, Brasília- DF
E-mail: hugo_penal@hotmail.com

Samanta Hosokawa Dias de Novoa Rocha

Médica pela Universidade Federal do Pará (UFPA) e professora do curso de medicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: 707/907 - Campus Universitário SEPN - Asa Norte, Brasília- DF
E-mail: samanta.rocha@ceub.edu

Vitor Taveira Takahashi

Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: 707/907 - Campus Universitário SEPN - Asa Norte, Brasília- DF
E-mail: vitortaka@hotmail.com

Felipe Duarte Moraes

Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: 707/907 - Campus Universitário SEPN - Asa Norte, Brasília- DF
E-mail: felipeduartemoraes9@gmail.com

Fillipo Leite Santos

Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Endereço: 707/907 - Campus Universitário SEPN - Asa Norte, Brasília- DF
E-mail: filliposantos@gmail.com

Juliana Katalinic Said Dutra

Farmacêutica pela Universidade de Brasília (UNB)
Endereço: UnB, Brasília - DF
E-mail: julianakatalinic@gmail.com

RESUMO

A suplementação de vitamina D, como estratégia terapêutica, pode estar associada a benefícios na infecção pelo SARS-COV-2, considerando suas propriedades imunológicas que corroboram com a repressão de vias imunes pró-inflamatórias e estimulação de mecanismos anti-inflamatórios. De forma geral, os componentes do sistema imune que sofrem influência da vitamina D na COVID-19 são a imunidade inata, imunidade adaptativa, endotélio capilar e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Populações de risco para hipovitaminose D apresentam maior taxa de infecção, como negros, asiáticos, residentes de locais de altas latitudes e locais com elevada poluição atmosférica, bem como sazonalmente no inverno. Estudos recentes demonstram desfechos favoráveis para pacientes submetidos a terapias com vitamina D, apresentando ganhos significativos quanto a mortalidade, necessidade de suporte intensivo e oxigenioterapia. Essa é uma revisão narrativa da literatura acerca da relação da

suplementação da vitamina D, bem como de situações de hipovitaminose; e seu reflexo na história natural da doença da COVID-19.

Palavras-chave: “Vitamina D”, “COVID-19”, “sistema imune”, “hipovitaminose D”.

ABSTRACT

Vitamin D supplementation, as a therapeutic strategy, may be associated with benefits in SARS-COV-2 infection, considering its immunological properties that corroborate with the repression of pro-inflammatory immune pathways and stimulation of anti-inflammatory mechanisms. In general, the immune system components that are influenced by vitamin D in COVID-19 are innate immunity, adaptive immunity, capillary endothelium, and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Populations at risk for hypovitaminosis D have a higher rate of infection, such as blacks, Asians, residents of high latitude locations and locations with high air pollution, as well as seasonally in winter. Recent studies show favorable outcomes for patients undergoing vitamin D therapy, showing significant gains in mortality, need for intensive support and oxygen therapy. The study consists of a narrative review of the literature about the relationship of vitamin D supplementation, as well as situations of hypovitaminosis; and its reflection in the natural history of the disease of COVID-19.

Keywords: “Vitamin D”, “COVID-19”, “immune system”, “hypovitaminosis D”.

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2019 a sociedade foi surpreendida pela pandemia de COVID-19 que se disseminou pelo mundo rompendo fronteiras e causando danos catastróficos às mais variadas nações. O vírus causador da doença é o SARS-COV-2 (severe acute respiratory syndrom-coronavirus 2), um vírus de RNA com fita simples de sentido positivo. A família do coronavírus é classificada nos gêneros Alfa, Beta, Gama e Delta; sendo que os vírus pertencentes aos gêneros Alfa e Beta também são capazes de infectar outros mamíferos além dos seres humanos, como morcegos e pássaros. No ano de 2002, houve o surgimento do vírus SARS-COV-1 (severe acute respiratory syndrom-coronavirus 1) responsável por causar síndrome respiratória aguda grave (SRAG) na China e posteriormente se disseminou para outros países asiáticos. Em 2012, os países do Oriente Médio foram acometidos por um vírus da mesma família, foi intitulado então de MERS-COV (Middle East respiratory syndrom-coronavirus), o qual mais recentemente veio a atingir a Coreia do Sul. O SARS-COV-2 por sua vez teve sua primeira documentação na cidade de Wuhan na China, em dezembro de 2019. Desde então, a comunidade científica vem estudando o vírus e suas peculiaridades fisiopatológicas, para assim serem elaboradas medidas terapêuticas de combate a pandemia (MALAGUARNERA et al., 2020; SEIJO et al., 2020; XU et al., 2020).

O vírus SARS-COV-2 adentra o organismo do hospedeiro pelos pulmões e inicia seu mecanismo infeccioso pela interação de sua proteína spike S1 com receptores ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2), tanto presentes em células do epitélio pulmonar como em macrófagos. Com isso, ocorre a entrada do vírus no parênquima pulmonar e o acionamento da primeira linha de defesa do hospedeiro, a resposta imune inata, resultando na ativação de macrófagos, neutrófilos e células T e expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF α . Em uma evolução grave da doença o paciente desenvolve a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), cursando com uma pneumonia viral grave com infiltração bilateral dos pulmões e hipoxemia, resultantes de uma exacerbação e perpetuação das citocinas produzidas; sendo esse cenário chamado de “cytokine storm”, usualmente ocorrendo entre o sétimo e décimo dia de doença. Essa etapa na história natural da doença está vinculada à deterioração do estado geral de pacientes acometidos e possíveis sequelas pulmonares (MOHAN et al., 2020; FARID et al., 2021).

Todavia, a maioria dos pacientes afetados pela infecção não cursam com tal evolução desfavorável, muitas vezes passando pelo curso da doença de maneira assintomática. Já dentre os pacientes que apresentam sintomas, são os mais comuns: febre, coriza, tosse, dispneia, alterações de olfato e paladar e, mais raramente, sintomas gastrointestinais. Quanto a alterações radiológicas, sempre de grande importância nas infecções pulmonares, a que está mais vinculada ao SARS-COV-2 é a opacidade bilateral em vidro fosco, visualizada por meio de Tomografia Computadorizada (TC) (VERDOIA et al., 2021; MOHAN et al., 2020).

Em meio a esse cenário, o uso de vitamina D (VD) aparece como uma estratégia promissora, tendo em vista os inúmeros trabalhos mais recentes que abordam suas funções atípicas, chamadas muitas vezes de funções “extraósseas”, ou seja, que não estão associadas ao metabolismo do cálcio e da homeostase óssea (LÓPEZ et al., 2020; VERDOIA et al., 2021). Tais trabalhos indagam a respeito do papel da vitamina D como modulador do sistema imune, atuando no controle de vias imunes que cursam com exacerbação e perpetuação do processo inflamatório as quais confeririam dano aos tecidos envolvidos (XU et al., 2020).

A deficiência de VD está associada a diversas doenças como Diabetes mellitus tipo 2, cardiopatias, doença aterosclerótica, asma, bem como doenças de origem autoimune como Psoríase, Esclerose múltipla, Artrite reumatoide, Doenças inflamatórias intestinais, Diabetes mellitus tipo I e uma série de doenças infecciosas, incluindo infecções do trato respiratório (CHAROENNGAM et al., 2020; BOULKRANA et al., 2020; MANSUR et al., 2020; XU et al., 2020). Dentre as evidências que tentam relacionar a hipovitaminose D e a COVID-19, está o fato de que os países de altas latitudes localizadas no hemisfério norte do globo apresentaram

índices maiores de infecção quando comparados com os outros países. O mesmo ocorre em locais onde há maior poluição atmosférica, principalmente em regiões industriais, somado ainda a alterações sazonais, sendo nos meses de outubro a março e principalmente no meio do inverno quando ocorrem as maiores taxas de infecção e severidade (BOULKRANA et al., 2020; GRANT et al., 2020; RHODES et al., 2021). Dessa forma, tenta-se explicar tais desfechos com o fato de que esses aspectos coadunam com menor radiação solar e como consequência a população tende a cursar com níveis defasados de VD (RHODES et al., 2021; SANTAOLALLA et al., 2020).

Dessa forma, esse estudo objetiva entender a relação entre a vitamina D e a COVID-19, bem como se seus níveis influenciariam na suscetibilidade a doença. Além disso, visa identificar os impactos da suplementação da VD na história natural da doença e sua influência quanto a taxa de mortalidade e de evoluções mais severas da doença.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa em meio eletrônico a partir das bases de dados PUBMED, LILACS e Embase. Estas bases de dados foram escolhidas em virtude de reconhecimento no contexto científico e por serem mantenedoras de um grande acervo para pesquisa. Foi utilizada a ferramenta de pesquisa avançada para a realização da busca. Foram utilizadas na estratégia de busca as palavras chaves: “covid-19 OR novel coronavirus OR sars-cov-2 AND vitamin D supplementation”. Utilizou-se como critérios de inclusão: artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; estudos realizados com seres humanos e animais; artigos com disponibilidade de acesso online; publicações realizadas nos últimos 10 anos. Considerou-se os seguintes critérios de exclusão: estudos publicados em outro idioma que não os utilizados como critério de inclusão; publicações realizadas há mais de 10 anos; estudos sem acesso online; estudos ainda não concluídos; estudos abordando hipovitaminoses, que não a hipovitaminose D. Não houve distinção entre raça, gênero, idade e classe social.

3 RESULTADOS

3.1 Metabolismo da vitamina D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que pode ser obtida tanto pela dieta como por meio da exposição a raios UV-B os quais atuam como catalisador de reações de conversão de seus precursores presentes na pele, sendo o principal meio de obtenção. Na dieta, a VD pode ser

obtida nas formas de vitamina D2(ergocalciferol) por meio de alimentos de origem vegetal, fungos principalmente; e a vitamina D3(colecalciferol) obtida de fontes animais como de peixes de água fria como o atum e o salmão. Já na pele, a vitamina D está em sua forma inativa, 7-dehidrocolesterol, a qual mediante a irradiação de raios UVB sofre a conversão em pré-VitD3, composto instável que sofre uma nova reação para formação da vitamina D3 propriamente dita, o colecalciferol (MALAGUARNERA et al., 2020; LÓPEZ et al., 2020; RHODES et al., 2021). No fígado, o colecalciferol é hidroxilado para formar o calcidiol ou 25-hidroxi-VitD (25(OH)D) mediante a ação das enzimas hidroxilases do citocromo P450, a CYP27A1 e a CYP2R1 (VERDOIA et al., 2021). Após isso, a 25(OH)D é exposta a uma segunda hidroxilação nos rins pela enzima mitocondrial do citocromo P450 (CYP27B1), produzindo a forma ativa da vitamina, o calcitriol ou 1,25-dihidroxitamina D3 ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Então, o calcitriol por meio da ligação com o receptor da vitamina D (VDR) interage com elementos de resposta a vitamina D (VDREs) para modular a transcrição genética e dessa forma realizar sua função biológica (MALAGUARNERA et al., 2020; RHODES et al., 2021). No sangue a apresentação e o transporte da vitamina D e de seus metabólitos ocorre por meio de proteínas de transporte (VDBP), como por exemplo com a albumina (10-15%). Sendo bem menor a concentração de sua forma livre, geralmente em torno de 1% (VERDOIA et al., 2021; RHODES et al., 2021). O metabólito ativo da VD o $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pode ser produzido de maneira extrarrenal, haja visto a presença de CYP27B1 em diversos tipos celulares; dessa forma, sua ação a nível celular ocorre de maneira autócrina e parácrina nos tecidos (CHAROENNGAM et al., 2020; XU et al., 2020).

Um dos pontos dos trabalhos a respeito das funções extraósseas da vitamina D está ancorado no fato de que diversos tipos celulares, incluindo células do sistema imune, apresentam receptores VDR em sua estrutura celular, sedimentando o argumento de que a vitamina D desempenharia suas funções nesses tecidos (XU et al., 2020; RHODES et al., 2021; LÓPEZ et al., 2020; MANSUR et al., 2020).

3.2 Deficiência de Vitamina D

Os níveis de Vitamina D no organismo são aferidos por meio da dosagem sérica de 25(OH)D. Segundo a Sociedade de Endocrinologia considera-se níveis normais ou “suficientes” da vitamina quando igual ou maiores a 30ng/ml (75nmol/L). Já na anormalidade a hipovitaminose D é dividida em insuficiência, quando os níveis de 25(OH)D estão entre 20-30ng/ml (50-75nmol/L), ou em deficiência quando níveis abaixo de 20ng/ml (50nmol/L) (XU

et al., 2020; VERDOIA et al., 2021). Ao passo que níveis de 25(OH)D acima de 30ng/ml estariam em faixa de normalidade, níveis de 40-60ng/ml estariam ligados de maneira mais forte com as funções imunológicas da VD, sendo em muitos trabalhos apontados como níveis alvo em populações de alto risco para COVID-19 e infecções do trato respiratório (SANTAOLALLA et al., 2020; BOULKRANA et al., 2020; GRANT et al., 2020).

Vários aspectos podem causar a hipovitaminose D, como baixa exposição solar, altas latitudes, inverno, poluição atmosférica e melanina, sendo mais prevalente em grupos étnicos que cursam com maiores quantidades de melanina, como negros e asiáticos. Algumas doenças, como obesidade, insuficiência hepática, insuficiência renal e síndrome nefrótica. Medicamentos como antiepiléticos, corticosteroides, rifampicina e terapia antirretroviral (TARV). Bem como condições que cursam com disabsorção intestinal, como: fibrose cística, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, cirurgia de by-pass gástrico e uso de colestiramina (CHAROENNGAM et al., 2020; LÓPEZ et al., 2020).

Os fatores de risco para deficiência de VD são muito similares a fatores de risco associados a severidade na evolução da COVID-19, dessa forma muitas vezes há sobreposição desses fatores, sendo difícil discernir a relação de causalidade entre ambos. São fatores de risco na COVID-19: idade avançada, sexo masculino, obesidade ou sobrepeso, tabagismo, níveis elevados de creatinina, troponina e IL-6, desordens hematológicas, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, asma, osteoartrose, entre outras comorbidades (YISAK et al., 2021; RHODES et al., 2021).

3.3 Vitamina D e seus efeitos atípicos ou “extraósseos”

A Vitamina D₃ e seu metabólito ativo 1 α ,25(OH)₂D₃, exercem seu papel em diversas vias imunológicas, tanto em elementos oriundos da imunidade inata quanto da imunidade adaptativa. Dessa forma, promove como principais efeitos o controle da hiperativação de mecanismos inflamatórios e proteção de membranas mucosas, agindo especialmente na permeabilidade de capilares alveolares, impedindo a formação de edema e de hipertensão pulmonar. Esses efeitos são resultados da ativação de receptores VDR presentes em células que compõem o sistema de defesa do organismo, como macrófagos, linfócitos neutrófilos e células dendríticas. Uma vez ativado, o VDR promove a formação de Receptor X Retinoide (RXR), o qual exerce sua influência em proteínas do sistema imune (BOULKRANA et al., 2020; MALAGUARNERA et al., 2020; MOHAN et al., 2020; SANTAOLALLA et al., 2020).

O calcitriol ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) exerce papel fundamental na imunidade inata por meio da regulação de peptídeos antimicrobianos, como as catelicidinas e as defensinas, as quais têm papel fundamental no combate aos microrganismos, agindo desestabilizando suas membranas celulares; com destaque a catelicidina LL-37, a qual por meio desse mecanismo promove função antibactericida e antifúngica (MANSUR et al., 2020; XU et al., 2020; RHODES et al., 2021). Já a vitamina D3 propriamente dita inibe a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-8, $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IFN}\beta$, as quais estão fortemente ligadas a piores prognósticos em infecções virais. Evidências apontam que principalmente IL-6 e $\text{TNF}\alpha$ estão vinculadas a alta mortalidade e evolução de SDRA em pacientes acometidos pelo SARS-COV-2. Somado a isso, a vitamina D3 também promove quimiocinas ligadas a ações antivirais como CXCL8 e CXCL10 (BOULKRANA et al., 2020; SEIJO et al., 2020; LÓPEZ et al., 2020; SANTAOLALLA et al., 2020).

O calcitriol ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) modula o processo de diferenciação de células apresentadoras de antígenos, por meio da repressão ao processo de maturação, consequentemente provocando aumento de células imaturas que têm maior tolerância imunogênica. Com isso, ocorre diminuição da apresentação de antígenos e produção de IL-12, bem como aumento da IL-10 (CHAROENNGAM et al., 2020; MALAGUARNERA et al., 2020; MOHAN et al., 2020; XU et al., 2020).

Lipopolissacádeos (LPS) estão associados a dano do parênquima pulmonar mediante estimulação da expressão de Angiotensina 2, culminando com aumento da inflamação. Dessa forma a VD3 mostra outro valor biológico ao reprimir a ação da LPS nessa via. A VD3 ainda estimula a maturação de monócitos em macrófagos e favorece sua atividade antimicrobiana por meio do aumento da sua capacidade fagocítica, diminuindo a tolerância a antígenos estranhos (VERDOIA et al., 2021; BOULKRANA et al., 2020). Aumentada a produção de macrófagos, consequentemente culmina com aumento da produção de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mediante indução de receptores toll like (TLR); funcionando como uma retroalimentação do ciclo (CHAROENNGAM et al., 2020; MALAGUARNERA et al., 2020; MOHAN et al., 2020; XU et al., 2020). Exerce papel também a nível alveolar por meio de estímulo a pneumócitos tipo II para incrementar a produção de surfactante e reduzir a tensão superficial do alvéolo, muitas vezes prejudicada nas infecções respiratórias (VERDOIA et al., 2021; BOULKRANA et al., 2020).

A ação da VD a nível de imunidade adaptativa tem embasamento principalmente no fato de que linfócitos expressam a enzima CYP27B1, efetivando a conversão da vitamina em sua forma ativa e possibilitando a ativação de VDRs de maneira autócrina. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tem como principal papel a promoção da conversão de linfócitos Th1 e Th17 em Th2, dessa forma inibindo a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias provenientes desses tipos celulares, como as IL-2, IFN- γ , TNF- α (Th1) e IL-17, IL-21 (Th17) (ALI et al., 2020; XU et al., 2020). Consequentemente promove a expressão de citocinas de linfócitos Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). Tendo como resultado a supressão do estado pró-inflamatório (CHAROENNGAM et al., 2020; SEIJO et al., 2020; GRANT et al., 2020).

O calcitriol induz a diferenciação de linfócitos T reguladores (Treg), os quais exercem grande protagonismo na modulação de processos de origem autoimune. Age também em linfócitos tipo B, reprimindo sua ativação e sua transformação em plasmócitos, por meio de estímulo a apoptose dessas células mais maduras. Com isso, com a diminuição da formação de plasmócitos, ocorre redução da produção de autoanticorpos e aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias IL-10 e CCR10 pelas células B. Esses mecanismos podem explicar o fato de que níveis elevados de VD estão associados a um melhor controle de diversas doenças de origem autoimune (CHAROENNGAM et al., 2020; MANSUR et al., 2020; MOHAN et al., 2020).

Na COVID-19 a inflamação vascular e ativação da via trombótica são grandes determinantes do desfecho pulmonar nos pacientes acometidos. Dessa forma, os efeitos cardiovasculares protetores da VD também estariam associados a um recrudescimento desse dano pulmonar, por meio de modulação da função endotelial e da repressão a ativação plaquetária. Isso é explicado pela ação da $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de estímulo à produção de óxido nítrico (NO), diminuição de fator tecidual e da produção de proteínas de adesão leucocitária no endotélio (VERDOIA et al., 2021; CHAROENNGAM et al., 2020). $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ também promove junções celulares endoteliais de caderina e inibe a organização de fibras de actina F, resultando em uma via final de repressão ao dano endotelial (SEIJO et al., 2020; CHAROENNGAM et al., 2020).

A partir da fisiopatologia da infecção pelo SARS-COV-2 se poderia inferir que os receptores ECA2 estariam relacionados de maneira favorável à infecção do vírus no parênquima pulmonar por ser a principal via de ligação viral. No entanto, trabalhos demonstraram que a ativação desses receptores estaria ligada a desfechos inversos aos

supracitados, atuando de maneira protetiva no sistema imune. Isso se dá pelo fato de que, uma vez ativados, os receptores ECA2 exercem papel contrário ao da enzima ECA clássica, convertendo a Angiotensina II em Angiotensina 1,7 (RHODES et al., 2021; MANSUR et al., 2020; MALAGUARNERA et al., 2020). Dessa forma, ao passo que a Ang II por meio da ligação com receptores AT1R promove vasoconstrição, proliferação celular, fibrose e inflamação, sua conversão por meio da ECA2 inativa essa via patológica e promove aumento das concentrações de Ang I que por meio de sua ligação a receptores AT2 induzem vias anti-inflamatórias, vasodilatação e apoptose celular (SANTAOLALLA et al., 2020; FARID et al., 2021). A vitamina D, nesse contexto, promoveria efeito protetor a cascata inflamatória, pois por meio de sua forma ativa $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula o SRAA inibindo a biossíntese de renina, ECA e Angio II, bem como incrementa a produção de ECA2 (FARID et al., 2021; BOULKRANA et al., 2020; VERDOIA et al., 2021; ALI et al., 2020).

3.4 Suplementação de Vitamina D

Recomendações do governo britânico (UK), baseadas na Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), determinam que os níveis séricos de VD não deveriam cair abaixo de 25 nmol/l por todo o ano, visando uma medida de saúde pública para saúde osteomuscular da população. Preconiza-se para a população britânica acima dos 4 anos de idade a suplementação diária de 400UI de vitamina D entre os meses de outubro e março. Para a população com baixa exposição solar, em home office e para a população negra e asiática recomenda-se a suplementação com 400UI/dia por todo o ano (NICE, 2020).

A recomendação de suplementação de vitamina D pela Sociedade de Endocrinologia é de que adultos tem uma necessidade diária de 1.500-2.000UI, sendo que quando com deficiência de VD devem ser tratados com 6.000UI/dia ou 50.000UI/dia de vitamina D2 ou D3 por 8 semanas, tendo a meta de atingir $25(\text{OH})\text{D} > 30\text{ng/ml}$, após isso terapia de manutenção com 1.500-2.000UI/dia. Para a população obesa e com condições de disabsorção intestinal a necessidade diária é de 4.000-6.000UI, sendo que quando constatado deficiência de VD, deve ser realizado o mesmo tratamento da população em geral, contudo com o dobro ou até o triplo da dosagem do suplemento. Recomenda-se como limite superior da suplementação diária o valor de 10.000UI do suplemento (CHAROENNGAM et al., 2020).

Segundo o Instituto de Medicina dos Estados Unidos a suplementação de vitamina D3 desde que realizada levando em consideração o limite de 10.000UI/dia não estaria associada a efeitos adversos inerentes de sua administração; no entanto, de maneira protocolar determinou

que a administração deveria seguir o ponto de corte limite de 4.000UI/dia (BOULKRANA et al., 2020).

3.5 Associação entre Vitamina D e COVID-19: análise dos desfechos

Castillo et al. (2020) realizou um ensaio clínico randomizado duplo cego em Córdoba, na Espanha. Foram selecionados 76 pacientes internados portadores de COVID-19 e avaliados seus desfechos quanto a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Todos os pacientes foram submetidos a terapia padrão da instituição, uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina. Dos 76 pacientes, 50 foram tratados com terapia oral de calcidiol e 26 consistiram no grupo controle, sem uso de vitamina D. Os pacientes eleitos para terapia com calcidiol (25(OH)D) receberam 0.532mg na admissão, 0.266mg nos dias 3 e 7 da primeira semana e após isso com 0.266mg/semanais até a conclusão. Dos 50 pacientes submetidos ao tratamento, 1 paciente necessitou internação em UTI (2%). Dos 26 pacientes do grupo controle, 13 foram admitidos em UTI (50%), ($p < 0.001$). O desfecho se mostrou favorável ao grupo tratado com relação a taxa de admissão em UTI (OR 0.02, 95% CI 0.002-0.17). Houve uma permanência ainda do desfecho favorável quando realizado ajuste nos grupos para hipertensão e DM2 (OR 0.03, 95% CI 0.003-0.25). Quanto a mortalidade, o grupo tratado também apresentou desfecho favorável, dos 50 pacientes, não houveram óbitos. Já no grupo controle, dos 26 pacientes, houveram 2 óbitos (CASTILLO et al., 2020).

A metanálise de Liu et al. (2020) reuniu um conglomerado de 522 estudos, dos quais após uma rigorosa triagem foram selecionados 10 artigos, com níveis de evidência elevados e que relacionaram situações de insuficiência ou deficiência de VD com desfechos na COVID-19. Os achados foram que níveis baixos de VD estão relacionados a um maior risco de contágio (OR 1.43, 95% CI 1.00-2.05). Além disso, indivíduos portadores de COVID-19 apresentam níveis menores de VD quando comparados com indivíduos não infectados (SMD -0.37, 95% CI -0.52 a -0.21) (LIU et al., 2021).

Sulli et al. (2021) demonstrou a associação entre Vitamina D e desfechos da COVID-19 em pacientes de idade avançada. Estudo retrospectivo que analisou um grupo de 65 pacientes portadores da COVID-19 (com idade média de 76 +/- 13 anos) e um grupo controle de pacientes não portadores da doença de mesma idade e sexo. Observou-se que os pacientes portadores da doença tinham níveis inferiores de VD comparados ao grupo controle (mediana de 7.9 e 16.3ng/ml respectivamente, $p = 0,001$). Foram avaliados PaO₂ ($p = 0,03$), SatO₂ ($p = 0,05$) e relação P/F ($p = 0,02$) apresentando correlação positiva com os níveis de VD. Enquanto

D-dímero ($p= 0.04$) e Proteína C Reativa ($p= 0.04$) apresentaram correlação negativa. Quanto a avaliação radiológica, padrões radiológicos mais graves, como múltiplas consolidações ou infiltrado intersticial difuso ($p= 0.0001$) se relacionaram a níveis mais baixos de VD quando comparados a apresentações radiológicas mais incipientes ($p= 0.05$). Pacientes portadores da doença que tiveram como desfecho o óbito cursaram com menor concentração de VD comparado com os pacientes que não tiveram esse desfecho (mediana 3.0 e 8.4ng/ml respectivamente, $p= 0.046$) (SULLI et al., 2021).

Ling et al. (2020) traz um estudo observacional realizado no Reino Unido que determina a associação entre terapia com colecalciferol em dose alta (“booster therapy”) e risco de mortalidade de COVID-19. A terapia consistia na administração de aproximadamente 280.000UI de colecalciferol em um intervalo de tempo médio de 7 semanas. O estudo teve o número de 986 participantes no total, dos quais 151 (16%) foram submetidos a terapia “booster”. O estudo constatou redução da mortalidade para COVID-19 em pacientes que realizaram a terapia “booster”, em uma primeira análise com um grupo de 444 pacientes (OR 0.13, 95% CI 0.05-0.35, $p< 0.001$), o mesmo desfecho ocorreu com outro grupo de 541 pacientes (OR 0.38, 95% CI 0.17-0.84, $p= 0.018$) (LING et al., 2020).

Tan et al. (2020) realizou um estudo coorte em Singapura com 43 pacientes portadores de COVID-19, todos acima de 50 anos. Um grupo com 17 pacientes recebeu terapia com 1000UI/dia de vitamina D3, 150mg de óxido de magnésio e 500mcg de vitamina B₁₂ em um período de 14 dias; terapia foi nomeada de DMB (vitamina D, magnésio e vitamina B). O outro braço do estudo contou com um grupo controle de 26 pacientes. Observou-se que o grupo que recebeu DMB apresentou desfechos mais favoráveis quanto a necessidade de oxigenioterapia em relação ao grupo controle (17.6% contra 61.5%, $p= 0,006$). Em suma, a utilização da terapia DMB apresentou uma diminuição na necessidade de oxigenioterapia (OR 0.13, 95% CI 0.03-0.59) e necessidade de cuidados intensivos em CTI (OR 0.20, 95% CI 0.04-0.93). O estudo, no entanto, contou com uma população de elevada heterogeneidade quanto a idade (TAN et al., 2020).

4 DISCUSSÃO

Uma questão difícil de discernir é qual seria de fato a relação de causalidade entre a VD e a COVID-19, se a hipovitaminose D é causa de desfechos insatisfatórios da doença ou consequência dos mesmos. Os fatores de risco de ambas as condições são muito similares, muitas vezes se apresentando de maneira sobreposta. Além disso, considerando que a COVID-

19 via de regra se apresenta com componente de inflamação sistêmica em sua fisiopatologia, espera-se que em tal contexto a VD esteja reprimida, como em outras condições já conhecidas que cursam da mesma forma (ALI et al., 2020; YISAK et al., 2021; NICE, 2020)

No entanto, a comunidade científica já apresentou diversas evidências que sedimentam a tese do uso de VD em infecções respiratórias, sendo um fator que enaltece seu uso destinado especificamente ao SARS-COV-2. Somado a isso, no momento a comunidade científica já conta com maior conhecimento fisiopatológico da infecção por esse vírus, tendo sido encontrado diversos mecanismo imunológicos que também estariam associados favoravelmente às funções da VD.

Outra questão intrigante é o fato de que cada vez mais a população está se expondo a hábitos que predispõem a hipovitaminose D. Em contexto de pandemia, com a diminuição no fluxo normal das atividades diárias fora do domicílio e as medidas restritivas quanto à circulação de pessoas; ocorreu que grande parte da população passou a adotar um regime diário domiciliar, com “home office” e compras por delivery. Somado a isso, tem o sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis e desgaste psicológico (MOHAN et al., 2020).

Uma classe da sociedade que se mostra como de alto risco na pandemia é a de profissionais de saúde, devido ao constante contato com os enfermos. Somado a isso, esses profissionais ainda apresentam predisposição a hipovitaminose D, tornando sua situação de risco significativamente maior. Isso se explica pelo fato de que seu regime de trabalho é em grande parte realizado em ambientes fechados (hospitais, clínicas, unidades de pronto-atendimento), bem como composto por horas prolongadas de expediente, sendo muito frequente uma ingesta dietética pobre em micronutrientes (LÓPEZ et al., 2020).

5 CONCLUSÃO

A vitamina D apresenta diversas funções relacionadas ao sistema imunológico, atuando na imunidade inata, imunidade adaptativa, endotélio capilar, SRAA, entre outros. De maneira geral promove uma modulação do sistema imune, reprimindo respostas de hiperativação inflamatória e estimulando recursos imunes anti-inflamatórios.

Vários fatores embasam a utilização da suplementação de VD para a finalidade de diminuir a susceptibilidade a COVID-19, bem como diminuir as taxas de mortalidade e evoluções severas da doença (SDRA). Sendo que mediante a um contexto de pandemia em que ainda não há de forma bem estabelecida medidas terapêuticas que influenciem drasticamente na história natural da doença, a suplementação de VD aparece como uma estratégia promissora.

A presente literatura ainda apresenta pouca evidência a respeito da relação especificamente da vitamina D com a COVID-19 e principalmente de propostas terapêuticas com a vitamina D em pacientes portadores da doença em fase aguda, sendo nesse contexto necessário elaborar um plano terapêutico com doses elevadas da vitamina para que haja uma mudança significativa nos níveis de VD do paciente e que, dessa forma, possa refletir no curso da doença. Faz-se necessário uma maior elaboração de trabalhos com níveis de evidência altos, como ensaios clínicos randomizados controlados; e maior carga de pacientes analisados para elucidação do tema.

REFERÊNCIAS

ALI, Nurshad. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. **Journal of infection and public health**, 2020.

BOULKRANE, Mohamed Said et al. COVID-19 Disease and Vitamin D: A Mini-Review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 2107, 2020.

CASTILLO, Marta Entrenas 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. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 203, p. 105751, 2020.

CHAROENNGAM, Nipith; HOLICK, Michael F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2097, 2020.

FARID, Nakhoul et al. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections. **Irish Journal of Medical Science (1971-)**, p. 1-4, 2021.

GRANT, William B. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 988, 2020.

LING, Stephanie F. 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**, v. 12, n. 12, p. 3799, 2020.

LIU, Nanyang et al. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, 2021.

LÓPEZ, Diego Fernando et al. Vitamina D: una estrategia profiláctica en tiempos del SARS-CoV-2. Vitamina D, SARS-CoV-2 y odontología. **Acta odontol. Colomb.(En línea)**, p. 81-98, 2020.

MALAGUARNERA, Lucia. Vitamin D3 as potential treatment adjuncts for COVID-19. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3512, 2020.

MANSUR, José Luis et al. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)**, 2020.

MOHAN, Mradul; CHERIAN, Jerin Jose; SHARMA, Amit. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. **PLoS pathogens**, v. 16, n. 9, p. e1008874, 2020.

NICE. **Covid-19 rapid guideline: vitamin D**. NICE guideline [NG187]. 2020. Guideline. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>. Acesso em: 02/04/2021

RHODES, Jonathan M. et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity—plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. **Journal of internal medicine**, v. 289, n. 1, p. 97-115, 2021.

SANTAOLALLA, Aida et al. Association Between Vitamin D and Novel SARS-CoV-2 Respiratory Dysfunction—A Scoping Review of Current Evidence and Its Implication for COVID-19 Pandemic. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 1527, 2020.

SEIJO, Mariana; OLIVERI, Beatriz. Importancia de la vitamina D en la época de COVID-19. **Actual Osteol**, v. 16, n. 2, 2020.

SULLI, Alberto et al. Vitamin D and lung outcomes in elderly COVID-19 patients. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 717, 2021.

TAN, Chuen Wen et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin b12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). **Nutrition**, v. 79, p. 111017, 2020.

VERDOIA, Monica; DE LUCA, Giuseppe. Potential role of hypovitaminosis D and vitamin D supplementation during COVID-19 pandemic. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 114, n. 1, p. 3-10, 2021.

XU, Yi et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. **Journal of translational medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2020.

YISAK, Hiwot et al. Effects of vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: a systematic review. **Risk Management and Healthcare Policy**, v. 14, p. 31, 2021.