

## VITAMINA D: A REAL SITUAÇÃO NA “PREVENÇÃO E TRATAMENTO” DA COVID-19

### VITAMIN D: THE ACTUAL SITUATION IN THE "PREVENTION AND TREATMENT" OF COVID-19

<sup>1</sup>CAMARGO, Crislaine Silva; <sup>2</sup>TEIXEIRA, Victoria Rosa; <sup>3</sup>NAMBU, Maurício Massayuki

<sup>1-3</sup>Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-UniFio.

#### RESUMO

O COVID-19 surgiu em Wuhan, na China se tornando uma grande ameaça humana global. O corona vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é um dos principais agentes patogênicos, que atinge principalmente o sistema respiratório humano, provocando infecções severas e potencialmente fatais. Frente a essa situação, o possível papel imunomodulador da vitamina D foi questionado na prevenção e tratamento. Os objetivos desse estudo foi verificar a efetividade na suplementação da Vitamina D como agente profilático e terapêutico na Covid-19. Trata-se de uma revisão da literatura pesquisadas nas bases de dados SCIELO, LILACS e Pubmed, publicadas entre o ano de 2020 e 2021. O dados apresentados destacaram a falta de comprovação científica do uso de vitamina D como profilaxia contra a COVID-19 e estudos observacionais e randomizados sugerem a terapia de colecalciferol em pacientes hospitalizados, sendo um resultado mais notório quando há deficiência da Vitamina D.

**Palavras-chave:** Vitamina D; Deficiência de Vitamina D; Colecalciferol; Infecções por Coronavirus; Síndrome Respiratória Aguda Grave.

#### ABSTRACT

COVID-19 emerged in Wuhan, China becoming a major global human threat. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is one of the main pathogens, which mainly affects the human respiratory system, causing serious and potentially fatal infections. Given this situation, the possible immunomodulatory role of vitamin D has been questioned in prevention and treatment. The objectives of this study were to verify the effectiveness of Vitamin D supplementation as a prophylactic and therapeutic agent in Covid-19. This is a literature review researched in the SCIELO, LILACS and Pubmed databases, published between 2020 and 2021. The required data highlighted the lack of scientific proof of the use of vitamin D as prophylaxis against COVID-19 and observational and randomized studies evolve in cholecalciferol therapy in hospitalized patients, with a more notable result when there is vitamin D deficiency.

**Keywords:** Vitamin D; Vitamin D Deficiency; Colecalciferol; Coronavirus Infections; Severe Acute Respiratory Syndrome.

#### INTRODUÇÃO

A COVID-19 surgiu em Wuhan, na China se tornando uma grande ameaça humana global. O corona vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é um dos principais agentes patogênicos, que atinge principalmente o sistema respiratório humano, provocando infecções severas e potencialmente fatais (PERRONE; BEVACQUA, 2020).

De acordo com o *COVID-19 Dashboard* pelo Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas da *Johns Hopkins University* (JHU), os sintomas mais relatados entre os indivíduos infectados estudados foram: febre (88,5%), tosse (68,6%), mialgia ou fadiga (35,8%), expectoração (28,2%), e dispneia (21,9%). Alguns pacientes desenvolvem pneumonia e em casos graves (10% a 20%) há lesão respiratória com alta morbidade e mortalidade. Fatores de risco para desenvolver casos graves a críticos incluem idade avançada e comorbidades subjacentes, como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares (SANTOS *et al.*, 2020).

Em relação ao mecanismo patogênico que produz pneumonia na COVID, dados disponíveis apontam que a infecção é capaz de produzir um sistema imunológico excessivo, uma reação do hospedeiro ("tempestade de citocinas") e extensos danos aos tecidos, principalmente nos pulmões (SANTOS *et al.*, 2020).

Diversos autores compartilham em seus estudos a importância da Vitamina D no tratamento e/ou prevenção da COVID-19, sugerindo um papel na modulação das respostas imunes inatas e adaptativas (HENRIQUES; CEBOLA; MENDES, 2020; MACAYA *et al.*, 2020; PANAGIOTOU *et al.*, 2020).

A vitamina D3 é um pró-hormônio, que exibe efeitos variados além do cálcio e do metabolismo ósseo. Receptores de vitamina D seriam altamente expressos em linfócitos B e T, aumentando a imunidade inata associada a uma regulação multifacetada e imunidade adquirida (PANAGIOTOU *et al.*, 2020).

A deficiência de vitamina D, também conhecida como hipovitaminose D, é altamente prevalente em todo o mundo, uma vez que afeta não apenas a saúde óssea, mas também uma extensa gama de doenças agudas e doenças crônicas (LANDA *et al.*, 2020). Atualmente com a pandemia, têm sido observados estudos que indicam que seus níveis séricos baixos aumentam o risco de doenças respiratórias, infecções do trato, desenvolvimento da SARS e agravamento do quadro (MACAYA *et al.*, 2020).

Segundo Henriques, Cebola e Mendes (2020) a hipótese de que a suplementação de vitamina D possa reduzir o risco do SARS-CoV-2 e a incidência de morte por COVID-19 está ainda em investigação pelo que devem ser efetuado ensaios clínicos para determinar as doses apropriadas e elucidar e/ou comprovar essas evidências.

A suplementação da Vitamina D para fins profiláticos e no tratamento de pacientes com Covid-19 têm sido abordada de maneira destacada em diferentes setores da sociedade. Sendo assim, esta revisão integrativa buscou analisar e verificar esta via de conduta terapêutica.

Na busca pelo aprofundamento do objeto do estudo, os objetivos são verificar a efetividade na suplementação da Vitamina D como agente profilático e terapêutico na Covid-19, explorando a literatura quanto à administração de Vitamina D utilizada como “tratamento” na Covid-19 e delimitando a suplementação vitamínica específica, com vitamina D em situação na “prevenção” na Covid-19.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo utilizou o método de revisão integrativa da literatura, no qual foram estabelecidos os seguintes descritores, obtidos através do site Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) na língua portuguesa: Vitamina D, Deficiência de Vitamina D, Colecalciferol, Infecções por Coronavírus, Síndrome Respiratória Aguda Grave e no idioma de língua inglesa: *Vitamin D deficiency, Cholecalciferol, Coronavirus Infections, Severe Acute Respiratory Syndrome, Vitamin D*. A busca foi realizada utilizando-se os bancos de dados da Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Serviço da *U.S National Library of Medicine* (PubMed), com termos isolados e utilizando operadores booleanos *and* ou *or*.

Foram utilizados artigos publicados na língua portuguesa, inglesa e/ou espanhola, disponíveis na íntegra e em formato *Portable Document Format* (PDF), inseridos no período temporal entre 2020 e 2021. Publicações que relatem o uso de Vitamina D em outras patologias, diferentes da COVID-19, não foram consideradas neste estudo.

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, considerando as informações quanto à suplementação de Vitamina D na “prevenção e tratamento” da COVID-19. Sendo analisadas e consolidadas as seguintes informações: dados de identificação do artigo (títulos, autor (es), nome do periódico/revista, ano de publicação, volume e número da edição, palavras-chave), tipo de estudo, local de estudo, objetivo e conclusão/considerações do estudo.

A coleta de informações ocorreu primeiramente por leitura dos artigos previamente selecionados, permitindo identificar e isolar enunciados dos conteúdos a ele submetidos, categorizando os mesmos com vistas a questão norteadora e a orientação farmacêutica.

## DESENVOLVIMENTO

A suplementação de Vitamina D como agente profilático e tratamento da COVID-19 tem sido abordada na literatura em busca de esclarecer sua ação imunomoduladora . A discussão prova ser bastante oportuna em face da pandemia de coronavírus, valendo ressaltar que há estudos ainda não finalizados e em fase de recrutamento.

Os autores dos estudos selecionados são filiados a campos do conhecimento, como: medicina, enfermagem, e área bioquímica. As publicações em sua totalidade foram encontradas em periódicos internacionais.

O quadro de síntese apresenta as informações extraídas dos 10 estudos selecionados. (Quadro 1)

**Quadro 1.** Consolidação da revisão integrativa

CONCLUSÕES/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	Destacaram-se os danos causados pelo vírus e o papel dos processos mediados por células no desenvolvimento da imunidade
OBJETIVO	Desenvolver terapias, aumentando a imunidade da população
LOCAL DO ESTUDO	Buenos Aires, Argentina
TIPO DE ESTUDO	Revisão de literatura
PALAVRAS-CHAVE	COVID-19, SARS-CoV-2, coronavírus, pandemia, estratégias, enfoque epidemiológico, economia, inmunidad de la comunidad
VOLUME/ Nº DA EDIÇÃO	15(1)
REVISTA/ PERIÓDICO	Insuficiencia cardiaca
ANO DE PUBLICAÇÃO	2020
AUTOR (ES)	S. V. Perrone, Raúl J. Bevacqua
TÍTULO	COVID-19: perspectivas y vulnerabilidad

<p>A evidência existente é pouco conclusiva e não é suficiente para estabelecer uma relação direta entre a deficiência de vitamina D e o risco de incorrer a COVID-19 no futuro.</p>	<p>Até agora, qualquer efeito protetor da vitamina D especificamente contra COVID-19 em casos graves permanece obscura, por outro lado, a prevenção de infecções respiratórias e melhora da função pulmonar são benefícios adicionais observados quando a deficiência de vitamina D é tratada.</p>	<p>A deficiência de vitamina D mostrou um sinal de associação com a infecção da COVID-19 grave</p>
<p>Analisar a evidência sobre a suplementação de vitamina D em idosos com desnutrição, sarcopenia e COVID-19</p>	<p>Apresentar o papel da vitamina D na função pulmonar e na prevenção de doenças infecciosas respiratórias</p>	<p>Explorar a associação entre deficiência de Vitamina D e o desenvolvimento da COVID-19 grave</p>
<p>Lisboa, Portugal</p>	<p>São Paulo, SP</p>	<p>Madrid, Spain</p>
<p>Revisão de literatura</p>	<p>Revisão de literatura</p>	<p>Estudo observacional de coorte (retrospectiva)</p>
<p>Covid-19, desnutrição, idosos, sarcopenia, vitamina D</p>	<p>Coronavirus, vitamin D, respiratory infections, immune system</p>	<p>COVID-19, severe acute respiratory syndrome. Vitamin D deficiency. Angiotensin converting enzyme 2.</p>
	<p>64 (5)</p>	<p>37(5)</p>
<p>Associação portuguesa de nutrição</p>	<p>Arch Endocrinol Metab</p>	<p>Nutrición Hospitalaria</p>
<p>2020</p>	<p>2020</p>	<p>2020</p>
<p>I. Henriques; M. Cebola; L. Mendes</p>	<p>R. N. Santos <i>et al.</i></p>	<p>F. Macaya <i>et al.</i></p>
<p>Desnutrição, sarcopenia e COVID-19 no idoso. Evidencia científica da suplementação de vitamina D</p>	<p>Reasons to avoid vitamin D deficiency during COVID-19 pandemic</p>	<p>Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection</p>

<p>A deficiência de Vitamina D pode ser um determinante sub-reconhecido da gravidade da doença</p>	<p>A deficiência de vitamina D é frequentemente encontrada em pacientes com COVID-19 grave, mas concentrações normais de 25 (OH) D não são associadas com inflamação persistente, prejuízo nos testes de função pulmonar e patológico.</p>	<p>Neste estudo observacional, o tratamento com terapia de reforço com colecalciferol, independentemente dos níveis séricos de 25 (OH) D baixos, parece estar associado a um risco reduzido de mortalidade em <u>pacientes internados com COVID-19</u></p>
<p>Analisar níveis séricos de 25 (OH) D na admissão em pacientes com COVID-19 e sua relação com casos graves da doença.</p>	<p>Analisar a deficiência de vitamina D e suas associações com a apresentação clínica e o curso da doença na COVID-19</p>	<p>Determinar se a mortalidade por COVID-19 foi afetada pelos níveis séricos baixos de 25-hidroxitamina D (25 (OH) D), e para elucidar quaisquer outros preditores de mortalidade por COVID-19</p>
<p>Newcastle upon Tyne, Inglaterra</p>	<p>Austria</p>	<p>Reino Unido</p>
<p>Estudo observacional</p>	<p>Estudo observacional de coorte (retrospectiva)</p>	<p>Estudo observacional transversal</p>
<p>VDD, COVID- 19 mortality</p>	<p>vitamin D; VITD; COVID-19; SARS-CoV-2; PTH; parathyroid hormone</p>	<p>SARS-CoV-2; COVID-19; vitamin D; mortality; cholecalciferol; 25-hydroxyvitamin D; vitamin D treatment; novel coronavirus 2019</p>
<p>93</p>	<p>12</p>	<p>12</p>
<p>Clinical Endocrinology</p>	<p>Nutrients</p>	<p>Nutrients</p>
<p>2020</p>	<p>2020</p>	<p>2020</p>
<p>G. Panagiotou <i>et al.</i></p>	<p>A. Pizzini <i>et al.</i></p>	<p>S. F. Ling <i>et al.</i></p>
<p>Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity</p>	<p>Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry</p>	<p>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</p>

<p>A suplementação oral de 5000 UI de vitamina D3 por via oral por 2 semanas reduz o tempo de recuperação para tosse e perda sensorial gustativa e sintomas de COVID-19 leves a moderados.</p>	<p>O ensaio pragmático proposto permitirá o teste paralelo de suplementação de vitamina D3 para tratamento precoce e profilaxia pós-exposição de COVID-19.</p>	<p>Demonstrou que a administração de uma alta dose de Calcifediol ou 25-hidroxicolecalciferol reduziu significativamente a necessidade de tratamento em UTI de pacientes que requerem hospitalização devido ao COVID-19</p>
<p>Avaliar a deficiência de vitamina D associada a um risco aumentado de casos graves do COVID-19</p>	<p>Determinar o efeito da suplementação de vitamina D na progressão da doença e na profilaxia pós-exposição para infecção por COVID-19</p>	<p>Avaliar o efeito do tratamento com calcifediol na admissão em unidade de terapia intensiva e na taxa de mortalidade entre pacientes espanhóis hospitalizados por COVID-19</p>
<p>Saudi Arabia</p>	<p>Harvard</p>	<p>Córdoba, Espanha</p>
<p>Ensaio clínico multicêntrico randomizado</p>	<p>Estudo randomizado pragmático</p>	<p>Ensaio clínico duplo-mascarado, piloto paralelo, randomizado, aberto</p>
<p>COVID-19; vitamin D; clinical trial; saudi; vitamin D insufficiency</p>	<p>Vitamin D; COVID-19; SARS-CoV-2; Early treatment Prophylaxis; Cluster randomization;</p>	<p>COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamin D; Vitamin D3 or cholecalciferol ; Acute respiratory distress syndrome (ARDS) ;Vitamin D receptor;</p>
<p>13</p>		
<p>Nutrients</p>	<p>Contemporary Clinical Trials 100</p>	<p>Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 203</p>
<p>2021</p>	<p>2020</p>	<p>2020</p>
<p>S. Sabico <i>et al.</i></p>	<p>R. Wang <i>et al.</i></p>	<p>M. E. Castillo <i>et al.</i></p>
<p>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</p>	<p>The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design</p>	<p>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</p>

Durante esta pandemia de COVID-19, um possível papel deletério da deficiência vitamina D foi questionada, uma vez que é a Vitamina D possui papel imunomodulador e seus níveis baixos estão fortemente relacionados com o número de casos e especialmente com a taxa de mortalidade e gravidade do vírus.

A vitamina D estão presentes virtualmente todas as células das vias inatas e adaptativas do sistema imunológico. Estudos *in vitro* e experimentais mostram que vitamina D aumenta a imunidade inata celular parcialmente através da indução de peptídeos antimicrobianos, incluindo catelicidina humana e beta-defensinas. Catelicidinas exibem atividades antimicrobianas contra um espectro de micróbios, incluindo vírus. A vitamina D também está envolvida nas células imunidade, reduzindo parcialmente a “tempestade de citocinas” induzida pelo sistema imunológico inato. (SANTOS *et al.*, 2020).

Para Henriques, Cebola e Mendes (2020) como sabese que o COVID-19 é infecção vírica, é crucial otimizar a função do sistema imunológico. A vitamina D pode ser uma potencial adjuvante na proteção e tratamento de doentes com infecções virais respiratórias que normalmente apresentam baixos níveis de vitamina D. No entanto há apenas hipóteses de que a suplementação de vitamina D possa reduzir o risco e a incidência de morte por COVID-19.

Em um estudo observacional realizado por Pizzini e colaboradores, relatou que os níveis de Vitamina D não eram significativamente diferentes entre grupos de gravidade da doença. A deficiência de Vitamina D é frequente entre os pacientes COVID-19, mas não encontrou indícios que está associada à resultados da doença. Já em estudo observacional realizado por E. Ling *et al.* foi realizada uma terapia em pacientes hospitalizados para determinar quaisquer relações entre mortalidade COVID-19 incluindo níveis de 25 (OH) D e colecalciferol terapia de reforço , na qual o tratamento com terapia de reforço de colecalciferol, independentemente dos níveis séricos basais de 25 (OH) D, parece ser associado a um risco reduzido de mortalidade em pacientes internados agudos com COVID.

Em um estudo randomizado realizado por Sabico *et al.* (2020) foi avaliado a efetividade de 2 semanas de 5000 IU versus 1000 IU da suplementação de vitamina na recuperação de sintomas em pacientes com Covid-19 leve a moderado, em que uma suplementação de vitamina D3 oral diária de 5000 UI por 2 semanas reduziu o tempo de recuperação para tosse e perda sensorial gustativa entre pacientes com

sintomas de COVID-19 leves a moderados em comparação com os pacientes que receberam a dose mais baixa.

Castillo *et al.* (2020) em um estudo randomizado avaliou o efeito do tratamento com calcifediol, e a taxa de admissão na UTI e mortalidade entre pacientes espanhóis hospitalizados por COVID-19. Dos 50 pacientes tratados com calcifediol, 1 necessitou de internação na UTI (2%), enquanto 26 não foram tratados pacientes, 13 necessitaram de admissão (50%) e dos pacientes tratados com calcifediol, nenhum morreu e todos tiveram alta hospitalar, sem complicações. Os 13 pacientes não tratados com calcifediol, que não foram internados na UTI, tiveram alta. Dos 13 pacientes internados na UTI, dois morreram e os 11 restantes foram dispensados. O estudo demonstrou que a administração de uma alta dose de Calcifediol ou 25-hidroxivitamina D, reduziu significativamente a necessidade de tratamento de pacientes em UTI, reduzindo a gravidade da doença.

A articulação dessa gama de saberes que resulta da aproximação entre pacientes, profissionais da área da saúde e os demais componentes da equipe multiprofissional parece ser um desafio para um assunto ainda obscuro, para qual são relevantes afim de assegurar um tratamento efetivo e elucidar o que há de comprovado ate o momento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos sugerem em sua maioria que há melhoria nas infecções respiratórias e da função pulmonar que são benefícios adicionais observados quando a deficiência de vitamina D é tratada e acompanhada por profissionais habilitados. Até agora, qualquer efeito profilático da vitamina D especificamente contra COVID-19 permanece não comprovada.

## REFERÊNCIAS

CASTILLO, Marta *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". **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology** 203, Córdoba, Espanha, p. 1-6, 2020.

HENRIQUES, Ines; CEBOLA, Marisa; MENDES, Lino. DESNUTRIÇÃO, SARCOPENIA E COVID-19 NO IDOSO: EVIDÊNCIA CIENTÍFICA DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D. **Associação portuguesa de nutrição**, Lisboa, Portugal, p. 26-30, 2020.

LANDA, Hillary K. Osorio *et al.* Association of serum vitamin D levels with chronic disease and mortality. **Nutrición Hospitalaria**, Ciudad de México, México, v. 37, n. 2, p. 335-342, 2020.

MACAYA, Fernando *et al.* Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, Spain, v. 37, n. 5, p. 1039-1042, 2020.

PANAGIOTOU, Grigorios *et al.* Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. **Clinical Endocrinology**, Newcastle upon Tyne, Inglaterra, v. 93, p. 508-514, 25 jun. 2020.

PERRONE, Sergio V.; BEVACQUA, Raul J. CoViD-19: perspectivas y vulnerabilidad. **INSUFICIENCIA CARDIACA**, Buenos Aires, Argentina, v.15, n.1, p. 19-26, 2020.

PIZZINI, Alex *et al.* Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19- A Prospective Analysis from the CovILD Registry. **Nutrients** 2020, Austria, v.12, p. 1-9, 11 set. 2020.

SABICO, Shaun *et al.* 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**, Saudi Arabia, ed. 13, p. 1-14, 2021.

SANTOS, Rodrigo Nolasco *et al.* Reasons to avoid vitamin D deficiency during COVID-19 pandemic. **Arch Endocrinol Metab**, São Paulo, SP, v. 64, n. 5, p. 498-506, 2020.

WANG, Rui *et al.* The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. **Contemporary Clinical Trials** 100, Harvard, p. 1-6, 2020.