

O papel da Vitamina D na pandemia de COVID-19: revisão integrativa

The function of Vitamin D in COVID-19 pandemic: integrative review

Juliane Fernandes de Lima¹

1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-5914>. Mestranda em Ciências Farmacêuticas. Unioeste, Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: julictba09@gmail.com.

CONTATO: Nome do autor correspondente: Juliane Fernandes de Lima | Endereço: Rua Eugênio Gustavo Keller, 799, Toledo, Paraná. Brasil. Telefone: (41) 987343269/ (45) 20351567 - E-mail: julictba09@gmail.com

RESUMO A vitamina D tem sido muito discutida quanto a sua utilização em meio à pandemia de Covid-19 como tratamento de suporte. Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo avaliar possíveis vantagens no uso da vitamina D, assim como avaliar sua eficácia e segurança como tratamento à Covid-19. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, utilizando as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Pubmed e Cochrane Library. Os resultados obtidos não indicam que a suplementação de vitamina D possa prevenir ou tratar a Covid-19, apesar de resultados promissores. Portanto, a vitamina D não tem eficácia comprovada para ser utilizada como tratamento ou mesmo profilaxia à Covid-19.

DESCRITORES: Covid-19. Vitamina D. Saúde Pública.

ABSTRACT Vitamin D has been highly discussed in the context of Covid-19 pandemic as a supportive treatment. In this direction this work aimed to evaluate possible advantages in using vitamin D, as well as to evaluate its effectiveness and safety as a treatment to Covid-19. This review is an integrative literature, using the Virtual Health Library (VHL), Pubmed and Cochrane Library databases. The results obtained do not show that vitamin D supplementation can prevent or treat Covid-19, despite promising results. Therefore, vitamin D has no proven efficacy for use as a treatment or prophylaxis against Covid-19.

DESCRIPTORS: Covid-19. Vitamin D. Public Health.

INTRODUÇÃO

A vitamina D é, em síntese, um pré-hormônio com atividade essencial para homeostase do metabolismo ósseo, além de ter participação no controle de processos inflamatórios e imunológicos. Devido ao atual cenário de pandemia causada pelo novo Coronavírus (COVID-19), o uso da vitamina D tem sido amplamente discutido pela comunidade científica por conta de seu potencial.

O Coronavirus (CoV) é uma família de vírus responsáveis pela Síndrome Respiratória Aguda (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Em Março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia após a identificação de um novo tipo de Coronavirus denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) em Wuhan, província de Hubei, China¹⁻².

A doença causada pela infecção de SARS-CoV-2 denomina-se *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) e é responsável por milhares de óbitos no Brasil até o presente momento¹⁻².

Apesar dos esforços internacionais em conjunto, ainda não existe um tratamento clínico efetivo. A letalidade do SARS-CoV-2 tem sido descrita na literatura como fortemente associada a pacientes idosos e com comprometimento do sistema imune além de doenças pré-existentes².

Neste contexto, estudos com vitamina D surgem com objetivo de explicar seu possível efeito protetor à saúde, principalmente em relação a seus efeitos na diminuição da resposta inflamatória exagerada do organismo (tempestade de citocinas) que ocorre como resposta a infecção viral³. Portanto, este trabalho tem como objetivo descrever o papel da vitamina D frente a infecção por Covid-19, por meio de revisão bibliográfica integrativa.

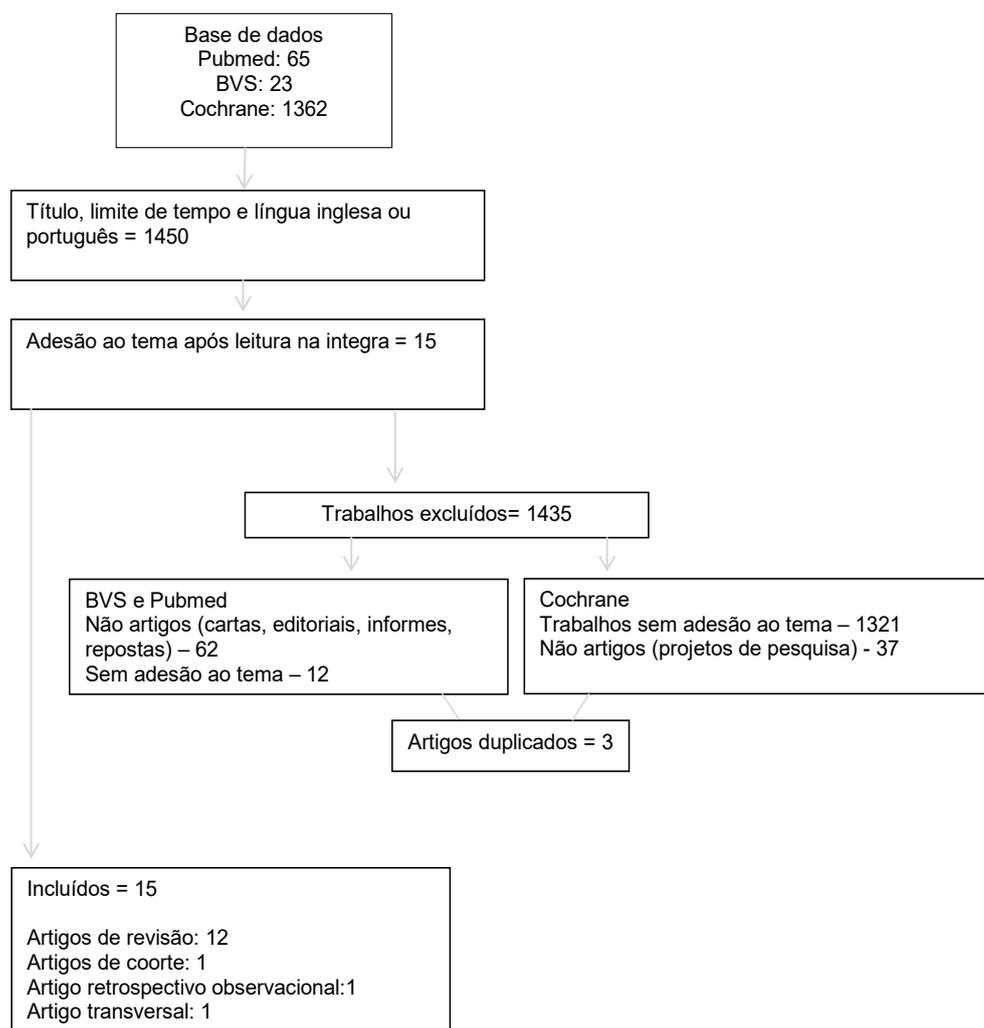
MÉTODO

A metodologia empregada neste estudo foi a revisão bibliográfica integrativa utilizando as seguintes bases de dados: *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Cochrane Library*. Os descritores utilizados para pesquisa foram: Covid-19 e vitamina D, em inglês e português, limitando a busca ao período de tempo de 1 ano, utilizando operador booleano AND. Todos os trabalhos relacionados à associação da vitamina D ao diagnóstico, tratamento e prevenção do Covid-19 foram compilados para análise e discussão. Os critérios de inclusão abrangeram artigos, nacionais e internacionais, em português e inglês, realizados entre 2019 e início de Junho de 2020, disponíveis na íntegra. Excluíram-se publicações em língua diferente do inglês ou português, aqueles que não apresentaram relação com o assunto proposto, indisponíveis de forma integral, trabalhos duplicados, quaisquer outros trabalhos que não estivessem na forma de artigo e cujo período de tempo ultrapassou o limite estabelecido. Foram encontrados inicialmente 1450 resultados, sendo selecionados, após adequação aos critérios de introdução/exclusão e leitura de título e resumo, 15 trabalhos para análise e discussão.

RESULTADOS

Todos os trabalhos aqui reunidos se referiam à vitamina D e sua participação na pandemia de coronavírus, desde a possível associação a maior mortalidade da doença por conta de hipovitaminose até a influência da vitamina D na redução de risco da Covid-19. A Ilustração 1 demonstra todo o processo seletivo até o resultado final.

Ilustração 1. Fluxograma de seleção de estudos.



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

O Quadro 1 mostra as características dos artigos selecionados de acordo com ano, título, periódico, abordagem e desenho.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados

Ano/Autor	Título	Periódico	Desenho Metodológico
2020/ Meltzer et al.	Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence.	medRxiv (pré-publicação)	Coorte retrospectivo
2020/ Iddir et al.	Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis.	Nutrients	Revisão
2020/ Zabetakis et al.	COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation	Nutrients	Revisão

2020/ Lau et al.	Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19.	medRxiv (pré-publicação)	Retrospectivo observacional
2020/ La Vignera et al.	Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D.	International Journal of Molecular Sciences	Revisão
2020/ Mccartney e Byrne	Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19.	Irish medical journal	Revisão
2020/ Meftahi et al.	The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "infame-aging".	Inflammation Research	Revisão
2020/ Infusino et. al.	Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review.	Nutrients	Revisão
2020/ Ebadi e Montano-Loza	Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19.	European Journal of Clinical Nutrition	Revisão
2020/ Gimenéz et al.	Lungs as Target of COVID-19 Infection: Protective Common Molecular Mechanisms of Vitamin D and Melatonin as a New Potential Synergistic Treatment.	Life sciences	Revisão
2020/ Grant et al.	Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths.	Nutrients	Revisão
2020/ Kakodkar, Kaka e Baig	A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).	Cureus Journal of Medical Science	Revisão
2020/ Hastie et al.	Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank.	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	Estudo transversal
2020/ Ribeiro et al.	Does Vitamin D play a role in the management of Covid-19 in Brazil?	Revista de Saúde Pública	Revisão
2020/ Hribar, Cobbold, Church	Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease.	Brain sciences	Revisão

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Percebe-se que a totalidade dos estudos (n=15; 100%) foram realizados em língua inglesa e no ano de 2020, estando 2 deles ainda em período de pré-publicação (*medRxiv* = 13 %). O periódico mais citado foi *Nutrients* (n=4; 27%). Quanto ao desenho metodológico, a maioria dos artigos (n=12; 80%) se referem a revisões de literatura.

DISCUSSÃO

Baixos níveis de vitamina D (<20 ng/mL) têm sido associados a maior risco de desenvolvimento de infecções do trato respiratório, incluindo pneumonia e influenza⁴⁻⁷.

Em relação à Covid-19, a vitamina D parece desempenhar um importante papel para diminuir os riscos e a severidade da doença. Estudos apontam sua atividade anti-inflamatória, antiviral, antitrombótica, antioxidante e moduladora do sistema imune como sendo de grande valia ao diminuir o risco de infecção e progressão do novo Coronavírus^{3,8,10}.

Possíveis mecanismos de ação da vitamina D frente à COVID-19

A vitamina D está ligada à homeostase do tecido epitelial, mantendo a integridade das junções celulares (ocludentes, aderentes e tipo fenda) e garantindo que a primeira linha de defesa contra patógenos seja efetiva⁶.

A forma ativa da vitamina D (Calcitriol) aumenta a expressão de peptídeos antimicrobianos, como as catelicidinas (LL-37) e defensina-beta 2 (hBD-2) que interferem na membrana celular de bactérias e vírus, principalmente dos envelopados, o que pode resultar em diminuição da entrada viral na célula hospedeira⁶⁻⁷. A vitamina D também seria capaz de diminuir a infecção viral, ao promover a ligação do receptor de entrada da célula ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2) ao AGTR1 (receptor tipo 1 de angiotensina 2), reduzindo, assim o número de partículas virais que poderiam se ligar ao ACE2 e adentrar na célula³.

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^{6,9}.

Baixos níveis plasmáticos de vitamina D estão relacionados a efeitos pró-trombóticos. Sabe-se que o estado de inflamação sistêmica causada pelo novo Coronavírus no organismo é um dos fatores que levam a uma maior tendência a formação de trombos e tromboembolia, o que agrava a progressão do Covid-19¹⁰.

A suplementação de vitamina D melhoraria a expressão dos genes relacionados à antioxidação (glutathione redutase e glutamato cisteína ligase), pois o aumento da produção de glutathione, poupa o uso do ácido ascórbico (vitamina C), que tem atividades antimicrobiana, e que foi proposto para prevenir e tratar a COVID-19⁷.

O uso terapêutico da vitamina D frente à COVID-19

A deficiência de vitamina D (≤ 20 ng/mL) pode ser um fator de risco para progressão Covid-19^{3,5,10-12}. Sendo os mais afetados: idosos, pessoas de pele escura, e residentes do hemisfério Norte¹³.

Pesquisadores da Irlanda recomendam suplementação de vitamina D na ordem de 800-2.000 UI/ dia⁴. Um artigo publicado na *Nutrients* indica uma dose de ataque inicial de 100.000 UI por uma semana, seguida de 50.000 UI por 3 semanas¹⁴. Também há sugestão de suplementação de vitamina D de 2.000 UI a 5.000 UI por dia visando redução de risco e severidade do Covid-19⁶.

Outro artigo publicado na *Nutrients*, sugere que todos os pacientes hospitalizados e todos os trabalhadores da área hospitalar, devem suplementar vitamina D e manter concentração sérica da mesma entre 40-50ng/mL⁷.

Entre os trabalhos clínicos aqui analisados, não há consenso sobre a deficiência de vitamina D de alguma forma impactar no desenvolvimento da infecção por Covid-19. Alguns pesquisadores sugerem ligação entre deficiência de vitamina D e a severidade e o risco de contrair a Covid-19¹⁰⁻¹¹. Entretanto, outros pesquisadores indicam a não associação entre deficiência de vitamina D e aumento de infecção por SARS-Cov-2¹³.

Os demais autores^{3,5,10,12,15,17} sugerem maiores estudos sobre o tema e não fornecem indicação de suplementação. O estudo realizado no Brasil, inclusive é enfático ao manifestar posição contrária a administração de altas doses de vitamina D (10.000 UI) como suplementação⁵.

Também é preciso esclarecer que a deficiência D (≤ 20 ng/mL) também foi associada a outros fatores de risco como doenças crônicas (diabetes, hipertensão, etc.) que por si, são responsáveis por inflamação no organismo e aumento do risco de desfechos clínicos desfavoráveis^{3,9}. Portanto, de forma geral, a manutenção de níveis adequados de vitamina D (30 e 100 ng/mL) deveria ser incentivada devido a seu múltiplo envolvimento em condições crônicas de saúde em geral, porém, não estando associada à proteção, diminuição de risco de infecção ou diminuição da severidade da Covid-19.

Limitações da pesquisa

Os trabalhos aqui apresentados são em sua maioria revisões bibliográficas de baixo impacto (sem meta-análise), ensaios clínicos com amostras pequenas, e um estudo transversal. Assim como, também foram incluídos 2 trabalhos ainda em fase de pré-publicação, que apesar de ainda não terem passado por avaliação por pares, já foram utilizados como referências por outros pesquisadores¹⁸⁻¹⁹. Considera-se essencial a ampliação de pesquisas em formato clínico randomizado de larga escala para avaliar o impacto e possível causa-efeito relacionado ao uso de vitamina D frente à Covid-19.

CONCLUSÃO

A manutenção de níveis adequados de vitamina D parece reduzir o desenvolvimento, a duração e a severidade de uma série de doenças, incluindo infecções virais como o SARS-CoV-2. Sua suplementação em caso de hipovitaminose e/ou presença de fatores de risco, deve ser avaliada individualmente. Apesar das potencialidades aqui apresentadas, a vitamina D não é considerada como tratamento clínico de suporte à Covid-19, necessitando de maiores estudos para validar sua eficácia.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (Covid19) na Atenção Primária à saúde. 2020; [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado em 2020 Jul 08]. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/37>.
2. Lana RM, Coelho FC, Da Costa Gomes MF, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM, et al. The novel coronavirus (SARS-CoV-2) emergency and the role of timely and effective national health surveillance. *Cad Saude Publica*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 08]; 36(3). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019620>.
3. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Del Campo SSF, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the covid-19 crisis. *Nutrients*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 09]; 12(6):1-39. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12061562>.
4. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of vitamin d status for enhanced immuno-protection against covid-19. *Ir Med J*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 09]; 113(4):20-3. Disponível em: <http://imj.ie/optimisation-of-vitamin-d-status-for-enhanced-immuno-protection-against-covid-19/>.
5. Ribeiro H, Santana KV de S de, Oliver SL, Rondó PH de C, Mendes MM, Charlton K, et al. Does Vitamin D play a role in the management of Covid-19 in Brazil? *Rev Saude Publica*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 09]; 54:53. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002545>.
6. Hribar CA, Cobbold PH, Church FC. Potential role of vitamin d in the elderly to resist covid-19 and to slow progression of parkinson's disease. *Brain Sci*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 09]; 10(5):6-13. Disponível em: DOI: 10.3390/brainsci10050284.
7. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 08]; 12(4):1-19. Disponível em: DOI: 10.3390/nu12040988.
8. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. Covid-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 09]; 12(5):1-28. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12051466>.
9. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflamm-aging". *Inflamm Res* [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 09]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>.
10. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. *medRxiv*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 21]; (504):1-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>.
11. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence. *medRxiv* [Internet]. [acesso em 2020 Jul 21]; Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.20095893v1>.
12. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-specific SARS-CoV2 mortality: Among hormone-modulated ace2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 21]; 21(8):5-10. Disponível em: doi: 10.3390/ijms21082948.

13. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 21];14(4):561-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>.
14. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 21]; 74(6):856-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0661-0>.
15. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: A scoping review. *Nutrients*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 21]; 12(6):1-21. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12061718>.
16. Martín Giménez VM, Insera F, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, Reiter RJ, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. Vol. 254, *Life Sciences*. Elsevier Inc. [Internet]. 2020. [acesso em 2020 Jul 21]; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>.
17. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 21]. Disponível em: doi: 10.7759/cureus.7560.
18. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020; [acesso em 2020 Jul 25]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>.
19. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2, and thrombosis (R1). *Journal of internal medicine*. [Internet]. 2020. [acesso em 2020 Jul 25]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13149>.

RECEBIDO: 21/07/2020

ACEITO: 09/10/2020