



## AS REPERCUSSÕES DA VITAMINA D NA INFECÇÃO CAUSADA PELO NOVO CORONAVÍRUS: A SCOPING REVIEW

### REPERCUSSIONS OF VITAMIN D to INFECTION CAUSED BY NEW CORONAVIRUS: A SCOPING REVIEW

### LAS REPERCUSIONES DE LA VITAMINA D EN LA INFECCIÓN CAUSADA POR EL NUEVO CORONAVIRUS: SCOPING REVIEW

Érico Gurgel Amorim<sup>1</sup>  
Heron Alves Vale<sup>2</sup>  
Mikael de Araújo Silva<sup>3</sup>  
Ana Olivia Dantas<sup>4</sup>  
Ricardo Franklin de Freitas Mussi<sup>5</sup>

**Manuscrito recebido em:** 08 de outubro de 2020

**Aprovado em:** 04 de novembro de 2020

**Publicado em:** 04 de novembro de 2020

#### Resumo

A pandemia ocasionada pelo novo coronavírus tem gerado uma expressiva crise de saúde que atinge países e populações de maneiras distintas. No que se refere às medidas para atenuar os efeitos dessa infecção, deve-se considerar o papel dos potenciais agentes preventivos disponíveis e suas relações com os marcadores sociais, biológicos e de saúde. Este estudo é um scoping review com objetivo de descrever as evidências dos efeitos da vitamina D na infecção causada pelo novo coronavírus. Por meio do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), realizou-se busca nas seguintes bases eletrônicas de dados: Web of Science, Medline, Directory of Open Access Journals (DOAJ), ScienceDirect e PubMed Central. Os descritores utilizados na pesquisa foram: "COVID-19" e "VITAMIN-D" unidos pelo operador booleano "and". Foram incluídos artigos primários e completos publicados no ano de 2020 redigidos em qualquer idioma. Os

<sup>1</sup> Doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Professor orientador da residência multiprofissional em atenção básica e em saúde materno-infantil da Escola Multicampi de Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3473-2077>

E-mail: [ericogur@gmail.com](mailto:ericogur@gmail.com)

<sup>2</sup> Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7498-9251>

E-mail: [heron\\_vale@hotmail.com](mailto:heron_vale@hotmail.com)

<sup>3</sup> Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3010-4105>

E-mail: [mikael-ar16@hotmail.com](mailto:mikael-ar16@hotmail.com)

<sup>4</sup> Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2727-9983>

E-mail: [anaodantas@hotmail.com](mailto:anaodantas@hotmail.com)

<sup>5</sup> Doutor em Educação Física pela Universidade Federal de Santa Catarina. Docente Permanente no Programa de Pós-Graduação em Ensino, Linguagem e Sociedade da Universidade do Estado da Bahia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1515-9121>

E-mail: [rimussi@yahoo.com.br](mailto:rimussi@yahoo.com.br)



achados da pesquisa envolvem: a associação ou não da vitamina D com o risco da infecção pelo SARS-CoV-2; a ligação entre fatores de risco e comorbidades e o prognóstico da doença; e a relação entre níveis mais baixos de vitamina D e o aumento da gravidade da patologia. Portanto, existe potencial benefício da manutenção de níveis sanguíneos adequados da vitamina D e de seu uso exógeno profilático para a atenuação dos danos ocasionados pelo SARS-CoV-2. Todavia, novos estudos com metodologias robustas são necessários para aprofundar o estudo deste tema e gerar novas evidências.

**Palavras-chaves:** Vitamina D; COVID-19; Benefícios.

### Abstract

The pandemic caused by new coronavirus has generated an expressive health crisis that affects countries and populations in different ways. Regarding measures to mitigate the effects of this infection, the role of available potential preventive agents and their relationship with social, biological and health markers should be considered. This study is a scoping review with the objective of describing the evidence of the effects of vitamin D in the infection caused by the new coronavirus. Through the Periodical Portal of the Coordination for the Improvement of Higher Level Personnel (Capes), the following electronic databases were searched: Web of Science, Medline, Directory of Open Access Journals (DOAJ), ScienceDirect and PubMed Central. The descriptors used in the search were: "COVID-19" and "VITAMIN-D" joined by the Boolean operator "and". Primary and complete articles published in 2020 in any language were included. The findings of the research involve: the association or not of vitamin D with the risk of infection by SARS-CoV-2; the link between risk factors and comorbidities and the prognosis of the disease; and the relationship between lower levels of vitamin D and increased severity of the pathology. Therefore, there is potential benefit from maintaining adequate blood levels of vitamin D and its prophylactic exogenous use for the mitigation of the damage caused by SARS-CoV-2. However, new studies with robust methodologies are needed to deepen the study of this topic and generate new evidence.

**Keywords:** Vitamin D; COVID-19; Benefits.

### Resumen

La pandemia causada por el nuevo coronavirus ha generado una importante crisis sanitaria que afecta a los países y a las poblaciones de diferentes maneras. Con respecto a las medidas para mitigar los efectos de esta infección, se debe considerar el papel de los posibles agentes preventivos disponibles y su relación con los marcadores sociales, biológicos y de salud. Este estudio es un scoping review dirigido a describir las pruebas de los efectos de la vitamina D en la infección causada por el nuevo coronavirus. A través del Portal Periódico de la Coordinación para el Mejoramiento del Personal de Nivel Superior (Capes), se buscaron las siguientes bases de datos electrónicas: Web of Science, Medline, Directory of Open Access Journals (DOAJ), ScienceDirect y PubMed Central. Los descriptores utilizados en la búsqueda fueron: "COVID-19" y "VITAMINA-D" unidos por el operador booleano "y". Se incluyeron artículos primarios y completos publicados en 2020 en cualquier idioma. Los resultados de la investigación incluyen: la asociación o no de la vitamina D con el riesgo de infección por el SARS-CoV-2; la relación entre los factores de riesgo y las comorbilidades y el pronóstico de la enfermedad; y la relación entre los niveles más bajos de vitamina D y el aumento de la gravedad de la patología. Por lo tanto, hay un beneficio potencial de mantener niveles adecuados de vitamina D en la sangre y su uso exógeno profilático para mitigar el daño causado por el SARS-CoV-2. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios con metodologías sólidas para profundizar en el estudio de este tema y generar nuevas pruebas.

**Palabras clave:** Vitamina D; COVID-19; Beneficios.



## INTRODUÇÃO

A vitamina D foi caracterizada pela primeira vez, nessa categoria, no século XX, mas, posteriormente foi reconhecida como um pró-hormônio, representado por um grupo de solúveis em gordura secosteróides (Gil et al., 2018). A aferição padronizada dos níveis circulantes de vitamina D é feita com a dosagem da 25 (OH) vitamina D sérica. Para a população em geral, os níveis de 25 (OH) D entre 20 e 60 ng/mL são considerados normais, enquanto indivíduos com níveis abaixo de 20 ng/mL são considerados deficientes em vitamina D (Moreira et al., 2020).

Revisão de literatura, com dados mundiais, sugere deficiência de vitamina D generalizada independentemente do desenvolvimento humano do país e de sua latitude (Palacios, Gonzalez, 2014). A prevalência varia entre 24% a 40,4% (Cashman, 2019). No Brasil, essa prevalência situa-se em 28,16% (Pereira-Santos et al, 2019). Ressalta-se que a elevada taxa de deficiência de vitamina D ocorre quando mais de 20% da população em geral ou em subgrupos específicos é atingida (Roth et al, 2018).

Pessoas em maior risco de deficiência de vitamina D são: indivíduos com raquitismo, osteomalácia, osteoporose, insuficiência renal, cardíaca ou hepática, doenças respiratórias, síndromes de má absorção, hipo ou hiperparatireoidismo, distúrbios formadores de granuloma, câncer, enfermos que usam medicamentos específicos que podem interferir com a vitamina D, bem como outras substâncias potencialmente em risco, pessoas não brancas, obesos, idosos acima de 65 anos, imobilizados, hospitalizados, trabalhadores em turnos, grávidas e lactantes (Cashman, 2019; Moreira et al, 2020; Amrein et al, 2020). Nesses casos, ajustamento alimentar e políticas direcionadas à suplementação de vitamina D devem ser implementadas para redução da carga de condições relacionadas à deficiência de vitamina D em populações vulneráveis (Roth et al, 2018).

As apresentações D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalciferol) são as principais apresentações da vitamina D. A vitamina D3 é sintetizada na pele de humanos e consumida na dieta por meio da ingestão de alimentos de origem animal, principalmente óleos de peixe, enquanto a D2 é derivada de fontes vegetais, não é em grande parte de origem humana e adicionada aos alimentos (Moreira et al, 2020; Gil et al, 2018).



Na forma endógena, há a fotoconversão do precursor, 7-desidrocolesterol, em vitamina D<sub>3</sub> que entra na corrente sanguínea. A vitamina D<sub>3</sub> proveniente de fontes endógenas ou exógenas, encontra-se na corrente sanguínea ligado à proteína de ligação à vitamina D (DBP). E vai ao fígado, onde é transformada, pelas enzimas do citocromo P450, em 25-hidroxivitamina D (25OHD). Esta 25 OHD, ligada a DBP, é direcionada para o rim, no qual é hidroxilado pelo CYP27B1, e origina sua forma bioativa, a 1,25-di-hidroxivitamina D ou calcitriol. A sua degradação também ocorre nos rins, por meio da CYP24A1, resultando em ácido calcitrico (Goltzman, 2018; Christakos, 2016).

A 1,25 (OH) liga-se ao receptor de vitamina D (VDR) da célula para desempenhar sua ação biológica, como a regulação da atividade gênica. Uma das suas principais funções é manter a homeostase do cálcio, regulando sua absorção no intestino e reabsorção nos túbulos distais renais, por meio de incremento da expressão gênica de transportadores de cálcio, principalmente TRPV6 e calbindina-D9k no intestino e TRPV5 nos rins. Esta ação da 1,25 (OH) é mediada pelo hormônio paratireóide (PTH), de forma que este hormônio estimula a liberação renal da vitamina D ativa, em situações de hipocalcemia, e também inibe este estímulo quando hipercalcemia (Goltzman, 2018; Christakos, 2016).

Sugeriu-se que o 1,25 (OH) D pode promover a absorção ativa de fosfato no intestino, todavia ainda é incerto este mecanismo. Outra ação do 1,25 (OH) 2D no fosfato é que ele aumenta indiretamente a reabsorção renal de fosfato, diminuindo o PTH sérico. Contudo, o 1,25 (OH) 2D pode potencializar a liberação de fator fosfatúrico, fator de crescimento fibroblastos (FGF) de osteócitos nos ossos, o que gera uma maior facilidade de perda renal de fosfato, e pode ocultar os efeitos decorrentes da via PTH (Goltzman, 2018).

Os efeitos da vitamina D no osso estão relacionados com a homeostasia do cálcio e com a diferenciação dos osteoblastos. A 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> pode aumentar a expressão de osteopontina, que é um inibidor da mineralização, e acredita-se que isso ocorra para manutenção dos níveis séricos adequados de cálcio, quando hipocalcemia. No entanto, o 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> também pode atuar no anabolismo do osso por suas ações nas células osteoblásticas e osteocíticas tardias (Goltzman, 2018; Christakos, 2016).



Além dos seus efeitos nas estruturas ósseas, cada vez mais é avaliada a relação da vitamina D com as células do sistema imunológico. Constatou-se que as células do sistema imune apresentam receptores de vitamina D, e que níveis elevados deste hormônio estão relacionados com queda nas taxas de infecção respiratória (Hansen; Johnson, 2016). De acordo com Kearns et al. (2015), essa resposta imune decorre do fato das células imunes e células epiteliais brônquicas e pulmonares apresentarem o VDR e o CYP27B1. Quando o calcitriol liga-se ao VDR das células da imunidade inata, ele induz os peptídeos antimicrobianos endógenos (AMP) dos monócitos humanos, neutrófilos e células epiteliais que se ativam e inibem as infecções bacterianas, virais e fúngicas (Kearns et al., 2015). Além disso, a vitamina D induz a região promotora do gene humano DEFB4 sintetizando defensinas. Estas atuam na resposta imune inata com efeitos antibacterianos e antivirais (Gois, 2017).

Outrossim, o calcitriol é responsável por aumentar a enzima óxido nítrico (NO) sintase, a qual potencializa a ação oxidativa dos macrófagos ativados, além de induzir expressão de enzimas lisossomais, e com isso, aumenta a morte bacteriana. No âmbito do sistema imune, a vitamina D também auxilia no combate às infecções extracelulares por parasitas, protozoários e fungos, ao induzir expressão de imunoglobulina E e eosinófilos, e também promove resposta T helper 2 (Th2) ao inibir IFN- $\gamma$ , e promover IL-4, IL-5 e IL-10. O fato de direcionar a resposta imune para o padrão Th2 pode reduzir o dano tecidual mediado pela resposta Th1. Dessa forma, a redução da inflamação pode atuar diminuindo mortalidade de determinadas infecções, como gripe, pneumonia e sepse (Kearns et al, 2015; Gois, 2017; Zittermann, 2016).

Revisão sistemática observou que a suplementação de vitamina D é uma terapêutica nova, porém segura, para a prevenção de infecções respiratórias, e que indivíduos com níveis baixos desta vitamina podem ser beneficiados com sua suplementação, que parece ser mais eficiente em doses diárias ou semanais, do que em pulsoterapia (Gois et al., 2017). Neste sentido, análise identificou que indivíduos com deficiência de vitamina D circulante (<10 ng/ml) apresentaram maior chance de infecções de vias aéreas do que aqueles com nível adequado de vitamina D (>30 ng/ml) (Zittermann et al., 2016).

O ano de 2020 é marcado pelo anúncio do quadro pandêmico pela Organização Mundial de Saúde (OMS), diante do descontrole na propagação e alta





virulência do patógeno SARS-COV-2, causador da COVID-19 (OMS, 2020). O desconhecimento de tratamentos específicos para o enfrentamento dessa enfermidade gera o desenvolvimento de ações específicas em saúde pública conforme as repercussões nacionais, regionais e nas populações acometidas (Ossege et al, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 14% dos casos de infecção são graves e requerem hospitalização; 5% dos casos de infecção são muito graves e requerem internação em terapia intensiva; 4% dos infectados morrem (OMS, 2020). De acordo com Grech (2020) esta pandemia tem o potencial de causar quase meio bilhão de mortes no mundo, ou seja, 6% da população global. A gravidade está associada ao aumento da idade e a certas comorbidades, como diabetes, hipertensão arterial, obesidade, doenças cardíacas, doenças pulmonares crônicas, tabagismo e câncer (Jordan, Adab, Cheng, 2020).

O período de incubação do SARS-CoV-2 é de até 14 dias após exposição. O quadro clínico é marcado por febre, tosse, hiposmia, diarreia, dispneia, entre outros. Cerca de 20% dos pacientes evoluem com disfunção de múltiplos órgãos, como insuficiência respiratória, choque séptico e lesão cardíaca aguda, porém o quadro completo e os fatores de atenuação ou agravamento ainda não foram totalmente estabelecidos (Wang, 2020).

No que se refere às medidas para atenuar os efeitos da pandemia causada pelo Coronavírus, deve-se considerar o papel dos possíveis agentes preventivos disponíveis e suas relações com os marcadores sociais, biológicos e de saúde. Diante do exposto, este artigo objetiva por meio de um *scooping review* descrever os efeitos da vitamina D na infecção causada pelo *novo coronavirus*.

## METODOLOGIA

O estudo consiste em uma Scoping Review, método que fornece um mapa da gama de evidências disponíveis, sendo útil para examinar evidências emergentes quando ainda não está claro quais outras questões mais específicas podem ser colocadas e abordadas de forma valiosa (Joanna Briggs Institute, 2015). Também



pode servir como um exercício preliminar antes da realização de uma revisão sistemática (Peters, Godfrey, McInerney, 2017).

A construção do título do trabalho foi feita com o mnemônico "PCC", significando População, Conceito e Contexto, aplicado ao estudo: P – pacientes infectados por COVID-19; C – influência da vitamina D; C – pandemia por COVID-19 (Peters, Godfrey, McInerney, 2017). O mnemônico deu base para um título conciso e informativo acerca da temática tratada no artigo e para a congruência entre título e objetivo do estudo.

A questão norteadora da revisão para ajudar no desenvolvimento do protocolo, se relacionar com o objetivo do artigo, facilitar a eficácia na pesquisa da literatura e fornecer uma estrutura clara para o desenvolvimento do relatório foi “Qual a produção do conhecimento sobre os efeitos da vitamina D na infecção ocasionada pelo coronavírus?”. A questão foi construída englobando os elementos da estratégia “PCC” (Peters, Godfrey, McInerney., 2017).

A estratégia de busca se deu consoante o Joanna Briggs Institute (JBI) (Peters, Godfrey, McInerney, 2017) através da plataforma Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), uma biblioteca virtual que reúne e disponibiliza a instituições de ensino e pesquisa no Brasil a produção científica internacional (Capes, 2020). Nessa plataforma foi feita uma busca avançada no dia 03/07/2020. Os descritores usados, de acordo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), foram: COVID-19 e VITAMIN-D.

Os resultados da busca foram filtrados adicionando o limitador de ter sido publicado no ano 2020 e estar em um dos seguintes bancos de dados: Web of Science, Medline, Directory of Open Access Journals (DOAJ), ScienceDirect e PubMed Central. Foram considerados elegíveis apenas estudos primários e artigos originais publicados em qualquer idioma em qualquer das bases de dados citadas.

A seleção dos artigos foi feita através da leitura atenciosa do título, resumo e, quando necessário, foi realizada a leitura do artigo na íntegra por quatro revisores independentes. Ademais, a inclusão ou não dos artigos foi guiada pela congruência com o título, com os objetivos e, principalmente, com a pergunta norteadora do estudo. Em seguida, foi feita extração de dados orientada pela recomendação do

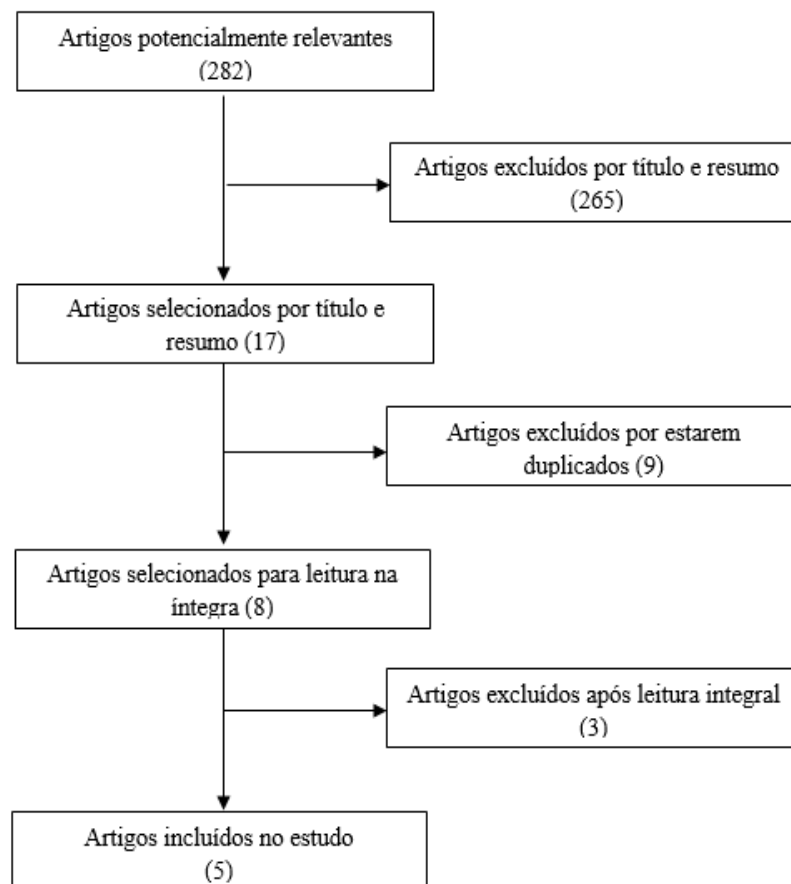


manual do JBI (Joanna Briggs Institute, 2015), incluindo autores, periódico, base de dados e país no qual foi publicado, descritores, resumo, metodologia e principais resultados. Ao final, foi feita tabulação dos dados extraídos para possibilidade de construção dos resultados e orientação da discussão.

## RESULTADOS

A partir da pesquisa realizada na plataforma CAPES foram encontrados 282 artigos potencialmente relevantes, sendo excluídos 265 artigos após leitura de títulos e resumos. Desses 17, 8 foram selecionados para leitura na íntegra e 9 excluídos por duplicidade. Após leitura na íntegra dos 8 artigos pré-selecionados foram incluídos 5 estudos.

**Figura 1:** Diagrama do processo de seleção dos artigos e resultados.



Fonte: Elaborado pelos autores.





Com análise dos artigos selecionados, observou-se que eles foram publicados de abril a julho de 2020, sendo 40% em abril. A revisão evidenciou que não há país em destaque nesta linha de pesquisa, abrangendo publicações de diferentes nacionalidades, sendo dois artigos do Reino Unido e um da Suíça, países considerados desenvolvidos. E outros, de dois países em desenvolvimento, sendo estes Indonésia e Israel.

Assim, o continente europeu aparece com o maior número de publicações (60%), refletindo a importância dessa região no pioneirismo do tema, sendo seguido pelo continente asiático que detém 40% dos estudos.

**Quadro 1:** Caracterização dos estudos avaliados, conforme ano de publicação, autoria, periódico e país do estudo.

Ordem	Ano/Mês	Autoria	Periódico	País do estudo
01	2020/abril	Hastie, C. E.	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	Reino Unido
02	2020/abril	Asyary, A.; Veruswati, M.	Science of The Total Environment	Indonésia
03	2020/maio	D'Avolio, A.	Nutrients	Suíça
04	2020/junho	Panagiotou, G.	Clinical Endocrinology	Reino Unido
05	2020/julho	Merzon, E.	The FEBS journal	Israel

**Fonte:** Elaborado pelos autores a partir da pesquisa no Portal de Periódicos da Capes.

O quadro 2 caracteriza os artigos primários analisados de acordo com o número amostral trabalhado, idade ou intervalo etário dos participantes, metodologia e principais resultados. A maioria dos estudos apresentaram desenho metodológico observacional retrospectivo.



**Quadro 2:** Caracterização dos estudos avaliados, conforme número amostral trabalhado, idade ou intervalo etário dos participantes, metodologia e principais resultados.

Ordem	Amostra	Idade	Fonte dos dados	Desenho Metodológico	Principais resultados
01	502.624	37 a 73 anos	UK Biobank	Estudo observacional retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"><li>- A concentração média de 25 (OH) D medida no recrutamento foi menor em pacientes que posteriormente confirmaram infecção por COVID-19 (28,7 nmol/L) do que em outros participantes (32,7 nmol/L).</li><li>- A vitamina D foi associada à infecção por Covid-19 de forma univariada (OR = 0,99; IC95% 0,99-0,999; p = 0,013), mas não após o ajuste para fatores de confusão (OR = 1,00; IC95% = 0,998-1,01; p = 0,208).</li><li>- O ajuste na concentração de 25(OH)D fez pouca diferença para a magnitude da doença.</li></ul>
02	-	-	Indonesian Ministry of Health e Indonesian National Task Force Team for Covid-19	Estudo observacional retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"><li>- A exposição à luz solar estava relacionada com maior recuperação de COVID-19 entre os pacientes.</li></ul>



## REVISÃO DE LITERATURA

03	Coorte 2020: 107 pacientes; Coorte retrospectivo 2019: 1377 pacientes	-	Canton of Tessin Switzerland	Estudo coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"><li>- Foram encontrados em pacientes com PCR positivo para SARS-CoV-2, níveis significativamente mais baixos de 25(OH)D.</li><li>- Ao analisar apenas pacientes com idade &gt; 70 anos, as concentrações de vitamina D são valores médios de 23,1 ng/mL em pacientes PCR-negativos contra média de 9,3 ng/mL em pacientes PCR-positivos.</li></ul>
04	134		NHS Foundation Trust, UK	Estudo observacional retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"><li>- Níveis séricos médios de 25(OH)D eram comparáveis [ou seja, UTI: 33,5 nmol / L <math>\pm</math> 16,8 vs. Não-UTI: 48,1 nmol / L <math>\pm</math> 38,2, diferença média para Ln transformado 25 (OH) D: 0,14, intervalo de confiança de 95% (CI) (-0,15, 0,41), p = 0,3].</li><li>- Apenas 19% dos pacientes ITU tinham níveis de 25(OH)D maiores que 50 nmol/L vs. 39,1% dos pacientes não UTI (p = 0,02).</li><li>- Admissão na UTI eram mais frequentemente com deficiência de vitamina D do que aqueles tratados em enfermarias médicas, apesar de ser significativamente mais jovem.</li></ul>
05	7.807	2 meses a 103 anos	Leumit Health Services	Estudo observacional retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"><li>- O nível médio de vitamina D plasmática foi significativamente menor entre aqueles que tiveram teste positivo do que negativo para COVID - 19.</li><li>- A análise univariada demonstrou uma associação entre o baixo nível plasmático de 25(OH)D e o aumento da probabilidade de infecção por COVID - 19, e de hospitalização devido ao vírus SARS-CoV-2.</li></ul>

Fonte: Elaborado pelos autores a partir da pesquisa no Portal de Periódicos da Capes.



Diante do exposto, observa-se que baixos níveis séricos de vitamina D estão relacionados com maior probabilidade de infecção e hospitalização por Covid-19. Associado a isso, pacientes graves internados em UTI apresentam níveis reduzidos de 25(OH)D quando comparados aos pacientes com níveis normais, denunciando assim a associação da deficiência dessa vitamina com a gravidade da doença pelo SARS-CoV-2.

## DISCUSSÃO

A relação entre a luz solar e o desenvolvimento de patologias está intrinsecamente relacionada com a fisiologia da vitamina D, que perpassa pela necessidade de raios ultravioleta para a conversão do 7-desidrocolesterol, em vitamina D<sub>3</sub> que entra na corrente sanguínea, e age potencializando o sistema imune em sua atuação contra patógenos (Goltzman, 2018; Gois, 2017; Miller, 2018).

Os mecanismos pelos quais a vitamina D poderia estar envolvida com o menor risco de infecção pelo COVID-19 são variados e incluem desde a indução ou transcrição de catelicidinas e defensinas que irão reduzir as taxas de replicação viral e as concentrações de citocinas pró-inflamatórias, responsáveis por produzir inflamação e lesionar o revestimento dos pulmões, até a capacidade da vitamina D de aumentar a concentrações de citocinas anti-inflamatórias (Grant et al., 2020).

Nessa perspectiva, inúmeros artigos estão sendo publicados a fim de avaliar se é possível associar a concentração sanguínea de vitamina D e o risco de COVID-19.

Hastie et al. (2020) elaboraram um desses primeiros estudos e identificaram que a concentração média de 25(OH)D medida no recrutamento foi menor em pacientes que posteriormente confirmaram infecção por COVID-19 (28,7 nmol/L) do que nos outros participantes (32,7 nmol/L). D'Avolio et al (2020) também constataram os níveis de 25(OH)D são significativamente mais baixos (11,1 ng/mL) em pacientes PCR positivos para SARS-CoV-2, em comparação com os pacientes negativos (24,6 ng/mL).

Tal achado torna-se ainda mais evidente nos pacientes com idade acima de 70 anos, nos quais as concentrações médias de vitamina D em pacientes PCR



positivo ficam em torno de 9,3 ng/ml enquanto os pacientes PCR negativo essa média é de 23,1ng/mL (D'Avolio et al., 2020). Isso é clinicamente relevante se considerarmos que a idade é um preditor bem conhecido da gravidade da doença no COVID-19 (das Mercês et al., 2020). Ademais, com esses dados, é possível hipotetizar que níveis mais elevados de 25 (OH) D poderiam reduzir o risco de doença grave em idosos (> 70 anos) (D'Avolio et al., 2020).

No mesmo estudo, Hastie et al. (2020) preveem a infecção por COVID-19 em pacientes com baixos níveis de vitamina D univariavelmente (OR = 0,99, IC 95% 0,99-0,999,  $p = 0,013$ ), mas não após o ajuste para covariáveis (OR = 1,00; IC 95% = 0,998-1,01;  $p = 0,208$ ). Isso foi contrário ao que se esperava, devido à associação entre a vitamina D e a diminuição do risco de infecções respiratórias agudas em uma recente metanálise (Martineau et al., 2019).

Ainda em contrapartida Merzon et al. (2020), quando relacionou níveis séricos de vitamina D e o risco de infecção pelo COVID-19 em pacientes de Israel, constataram uma relação importante e independente, na análise multivariada, entre baixos níveis de 25(OH)D e a chance de infecção por Sars-CoV-2 (OR ajustado de 1,50 IC: 95% : 1,13-1,98,  $P < 0,001$ ).

Quanto aos fatores que aumentam o risco de COVID-19, Merzon et al. (2020) identifica que a infecção é mais presente no sexo masculino (OR ajustado de 1,49 (IC 95%: 1,24-1,79,  $p < 0,05$ ), maiores de 50 anos [OR ajustado de 1,56 (IC 95%: 1,26 – 1,92,  $p < 0,05$ )] e com baixo nível socioeconômico [OR ajustado de 2,06 (IC de 95%: 1,65–2,59,  $p < 0,001$ )]. Hastie *et al.* (2020) também corrobora com a identificação de risco aumentado em homens, acrescentando pessoas com sobrepeso ou obesas mas, ao contrário de outros estudos, não foi observado uma associação entre diabetes ou níveis de pressão arterial e risco de COVID-19 (Petrilli *et al.*, 2020; Richardson *et al.*, 2020).

Não obstante, também não houve interação significativa entre etnia e deficiência de vitamina D (OR = 0,90; IC 95% = 0,66-1,23;  $p$ - valor = 0,515). Esse achado corrobora com a falta de relação entre os níveis de vitamina D e a infecção por COVID-19, visto que indivíduos com pele escura têm, em média, concentrações mais baixas de vitamina D no sangue, já que a melanina na pele escura não absorve tanto UV (Hastie et al., 2020).



Asyary et al. (2020), avaliaram a relação entre a exposição à luz solar e a infecção pelo SARS-CoV-2 na população de Jakartan – Indonésia. A partir de avaliação do coeficiente de correlação de *Spearman*, foi visto que a exposição à luz solar estava relacionada com maior recuperação (0.350) de COVID-19 entre os pacientes. Porém, não foi observada influência sobre a taxa de incidência desta patologia (0.306) de mortalidade (0.284) (Asyary et al, 2020).

Ainda no estudo de Merzon et al (2020), é possível observar as relações negativas independentes entre o COVID-19 e presença de comorbidades, a demência [OR ajustado de 0,56 (IC 95%: 0,32-0,98, P <0,05], a doença cardiovascular [OR ajustado de 0,59 (IC 95% : 0,44–0,79 P <0,001] e a distúrbio pulmonar crônico [OR ajustado de 0,58 (IC de 95%: 0,42–0,79 P <0,001] (Merzon et al, 2020). Em oposição, no estudo de Panagiotou et al. (2020), não foi possível associar ( $p > 0,05$ ) os níveis de 25(OH)D à existência de comorbidades (hipertensão, diabetes, obesidade, doença respiratória, cardiovascular, hepática e/ou renal), ao aumento esforço respiratório e às alterações de imagem sugestivas de COVID-19.

No que tange à hospitalização, percebe-se que os indivíduos hospitalizados apresentam níveis plasmáticos médios de vitamina mais baixos, quando comparados aos não hospitalizados [18,38 ng/mL (IC 95%: 16,79-19,96) vs. 20,45 ng / mL (IC 95%: 20,22-20,68),  $p < 0,001$ ] (Merzon et al, 2020).

O que também foi constatado no estudo de Panagiotou *et al.* (2020), que incluiu 134 pacientes hospitalizados. divididos em dois grupos de acordo com a gravidade de doença: o grupo “UTI” (de maior gravidade) e o “não-UTI” (gravidade de moderada a leve, internados apenas em enfermaria clínica). A prevalência deficiência de vitamina D (<50 nmol/L) nesse estudo foi de 66,4%, 37,3% deficiência grave com níveis inferiores a 25 nmol/L e 21,6% sofriam de deficiência severa de 25(OH)D com níveis séricos abaixo de 15 nmol/L.

Sendo importante salientar que pacientes com níveis de 25(OH)D menores que 20 ng/mL tinham risco duas vezes maiores de serem hospitalizados (Merzon et al, 2020) e uma maior frequência de deficiência de vitamina D dentre os quadros de maior gravidade (Panagiotou *et al.*, 2020). Tal achado também foi encontrado no estudo de Lau et al. (2020), que apesar de uma amostra de apenas 20 pacientes e sem atingir





tanta significância estatística, mostrou que a deficiência de vitamina D estava presente em 84,6% (11 dos 13) em UTI.

Na contramão da crença de que a COVID-19 é mais grave quanto mais velho for o paciente, Panagiotiou *et al.* (2020) constataram que a idade dos pacientes mais graves e que necessitaram de internação em UTI foi significativamente menor que entre os pacientes não-UTI [UTI: 61,1 anos  $\pm$  11,8 vs. não-UTI: 76,4 anos  $\pm$  14,9,  $p < 0,001$ ]. E apesar da menor idade, o grupo UTI apresentou maior prevalência de deficiência de vitamina D, com apenas 19% dos pacientes apresentaram níveis superiores a 50 nmol/L contra 39,1% dos pacientes não-UTI ( $p = 0,02$ ). Corroborando nessa vertente de achados, Lau *et al.* (2020) encontraram que todos os pacientes internados em UTI com idade inferior a 75 anos apresentavam deficiência de vitamina D.

Entretanto, vale ressaltar que para Merzon *et al.* (2020), ao fazer a análise multivariada, observa-se somente a idade acima de 50 anos associada com relevância estatística ao risco de hospitalização por COVID-19 [OR ajustado de 2,71 (IC 95%: 01,55- 4,78,  $P < 0,001$ )].

Diante disso, é recomendado que as pessoas com risco de COVID-19 considerem tomar 10.000 UI/dia de vitamina D por algumas semanas para aumentar rapidamente suas concentrações de 25(OH)D, seguido de 5.000 UI/dia para reduzir o risco de infecção. Sendo provável que a suplementação de vitamina D seja útil no tratamento da infecção por COVID-19, na prevenção de uma sintomatologia mais grave e/ou na redução da presença do vírus no trato respiratório superior e tornando os pacientes menos infecciosos (D'Avolio *et al.*, 2020; Grant *et al.*, 2020). Já para Hastie *et al.*, (2020) a suplementação de vitamina D provavelmente não proporcione uma intervenção eficaz.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram encontrados 5 artigos originais com diferentes achados sobre a relação da vitamina D na infecção pelo COVID-19. Alguns dos achados foram: a associação ou não da vitamina D com o risco da infecção por COVID-19; a ligação entre fatores



de risco e comorbidades e o prognóstico da doença; e a relação entre níveis mais baixos de vitamina D e o aumento da gravidade da patologia.

O estudo objetivou descrever as evidências dos efeitos da vitamina D na infecção causada pelo novo coronavírus. Pelas limitações metodológicas, não é possível realizar inferências e recomendações mais significativas.

O tema ainda é pouco estudado e os relatos na literatura muitas vezes possuem metodologias questionáveis. Estimula-se a execução de ensaios clínicos robustos e revisões sistemáticas mais extensas para a adequada verificação da influência da vitamina D na infecção pelo COVID-19.

## REFERÊNCIAS

Amrein, K.; Scherkl, M.; Hoffmann, M.; Neuwersch-Sommeregger, S.; Köstenberger, M.; Berisha, A. T.; Martucci, G.; Pilz, S.; & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, p. 1498–1513.

Asyary, Al; Veruswati, Meita. (2020). Sunlight exposure increased Covid-19 recovery rates: A study in the central pandemic area of Indonesia. *Science of The Total Environment*, 729(139016).

Capes, Portal de Periódicos da Capes. (2020). Portal periódicos CAPES. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br> Acesso em: 20 ago. 2020.

Cashman, K. D. (2019). Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcified tissue international*, 1-16.

Christakos, S.; Dhawan, P.; Verstuyf, A.; Verlinden, L.; Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*, 96(1), 365-408.



Das Mercês, S. O.; Lima, F. L. O.; de Vasconcellos Neto, J. R. T. (2020). Associação da COVID-19 com: idade e comorbidades médicas. *Research, Society and Development*, 9(10), e1299108285-e1299108285.

D'Avolio, A.; Avataneo, V.; Manca, A.; Cusato, J.; De Nicolò, A.; Lucchini, R.; Keller, F.; Cantù, M. (2020). 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12(5), 1359.

Gil, A.; Plaza-Diaz, J.; Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: classic and novel actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(2), 87-95.

Gois, P. H. F.; Ferreira, D.; Olenski, S.; Seguro, A. C. (2017). Vitamin D and infectious diseases: simple bystander or contributing factor? *Nutrients*, 9(7), 651.

Goltzman, D. (2018). Functions of vitamin D in bone. *Histochemistry and cell biology*, 149(4), 305-312.

Grant, W. B.; Lahore, H.; McDonnell, S. L.; Baggerly, C. A.; French, C. B.; Aliano, J. L.; Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.

Grech, V. (2020). COVID-19 and potential global mortality-Revisited. *Early Human Development*.

Hansen, K. E.; Johnson, M. G. (2016). An update on vitamin D for clinicians. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 23(6), 440.

Hastie, C. E.; Mackay, D. F.; Ho, F.; Celis-Morales, C. A.; Katikireddi, S. V.; Niedzwiedz, C. L.; Jani, B. D.; Welsh, P.; Mair, F. S.; Gray, S. R.; O'Donnell, C. A.; Gill, J. M.; Sattar, Gray, S. R. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.



Joanna Briggs Institute. (2015). Joanna Briggs Institute reviewers' manual: 2015 edition/supplement. Adelaide: The Joanna Briggs Institute.

Jordan, R. E.; Adab, P.; Cheng, K. K. (2020). Covid-19: risk factors for severe disease and death. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. n. 368, m1198.

Kearns, M. D.; Alvarez, J. A.; Seidel, N.; Tangpricha, V. (2015). Impact of vitamin D on infectious disease. *The American journal of the medical sciences*, 349(3), 245-262.

Lau, F. H.; Majumder, R.; Torabi, R.; Saeg, F.; Hoffman, R.; Cirillo, J. D.; Greiffenstein, P. (2020). Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv*.

Martineau, A. R.; Jolliffe, D. A.; Greenberg, L.; Aloia, J. F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G.; Esposito, S.; Ganmaa, D.; Ginde, A. A.; Goodall, E. C.; Grant, C. C.; Janssens, W.; Jensen, M. E.; Kerley, C. P.; Laaksi, I.; Manaseki-Holland, S.; Mauger, D.; Murdoch, D. R.; Neale, R.; Rees, J. R.; Simpson, S.; Stelmach, I.; Kumar, G. T.; Urashima, M.; Camargo, C. A.; Griffiths, C. J.; Goodall, E. C. (2019). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment*, 23(2), 1-44.

Merzon, E.; Tworowski, Dmitry; Gorohovski, Alessandro; Vinker, Shlomo; Cohen, Avivit Golan; Green, Ilan; Frenkel-Morgenstern, Milana. (2020). Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *The FEBS Journal*, 287, 3693–3702

Miller, B. (2018). *Immune System: Your best defense against viruses and bacteria from the common cold to the SARS virus*. Oak Publication Sdn Bhd.

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. (2020). 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). Archives of Endocrinology and Metabolism, (AHEAD).

Organização Mundial da Saúde. Doença do Coronavírus 2019. Relatório 41 da OMS, (01 de março 2020).

Ossege, C. L.; Santos, O. M.; Franco, A. C. D.; Hoepfner, N. O.; Carvalho, D. S. B.; Moraes, G. H.; Rego, E. R. M.; Machado, A. C.; Ronca, D. B. (2020). Atuação do profissional de saúde residente no enfrentamento da covid-19: um relato de experiência da secretaria de estado de saúde do distrito federal. Cenas Educacionais, 3(8489).

Palacios, C.; Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem? The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 144, 138-145.

Panagiotou, G.; Tee, S. A.; Ihsan, Y.; Athar, W.; Marchitelli, G.; Kelly, D.; Boot, C. S.; Stock, N.; Macfarlane, J.; Martineau, A. R.; Bums, G.; Burns, G. (2020). Low serum 25-hydroxyvitamin D (25 [OH] D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. Clinical endocrinology.

Pereira-Santos, M.; Santos, J. Y. G. D.; Carvalho, G. Q.; Santos, D. B. D.; Oliveira, A. M. (2019). Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. Critical reviews in food science and nutrition, 59(13), 2102-2109.

Peters, M.; Godfrey, C.; McInerney, P. (2017). Chapter 11: Scoping Reviews, Joanna Briggs Institute Reviewer Manual [Internet]. Adelaide (AU): The Joanna Briggs Institute.

Petrilli, C. M.; Jones, S. A.; Yang, J.; Rajagopalan, H.; O'Donnell, L. F.; Chernyak, Y.; Tobin, K.; Cerfolio, R. J.; Francois, F.; Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with



hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. MedRxiv.

Richardson, S.; Hirsch, J. S.; Narasimhan, M.; Crawford, J. M.; McGinn, T.; Davidson, K. W.; and the Northwell COVID-19 Research Consortium. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*.

Roth, D. E.; Abrams, S. A.; Aloia, J.; Bergeron, G.; Bourassa, M. W.; Brown, K. H.; Calvo, M. S.; Cashman, K. D.; Combs, G.; De-Regil, L. M.; Jefferds, M. E.; Jones, K. S.; Kapner, H.; Martineau, A. R.; Neufeld, L. M.; Schleicher, R. L.; Thacher, T. D.; Jefferds, M. E. (2018). Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle- income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1430(1): 44–79.

Wang, D.; Yin, Y.; Hu, C.; Liu, X.; Zhang, X.; Zhou, S.; Jian, M.; Xu, H.; Prowle, J.; Hu, B.; Peng, Z. (2020). Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Critical Care*, 24:188.

Zittermann, A.; Pilz, S.; Hoffmann, H.; März, W. (2016). Vitamin D and airway infections: a European perspective. *European journal of medical research*, 21(1), 14.