



REVISTA CIENTÍFICA DA UMC



RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A COVID-19

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEVELS OF VITAMIN D AND COVID-19

Maria Eduarda Yoshida de Oliveira, Milene da Silva Melo

Resumo:

O SARS-CoV 2 é um vírus que se instalou em novembro de 2019 em Wuhan, China, ganhando o nome da COVID-19 dada pela OMS, ao decretar uma pandemia. Com este novo cenário mundial, diversos estudos foram realizados a fim de estudar o papel imunorregulador da Vitamina D, com o objetivo de abordar a sua importância na resposta imune inata e adquirida no organismo, auxiliando para um bom prognóstico para o SARS-CoV-2, manifestando de maneira mais branda o processo inflamatório exacerbado no organismo, atingindo principalmente a região pulmonar, levando a danos que não se pode afirmar serem irreversíveis ou não até o momento. Constatou-se nos estudos que pacientes com níveis insuficientes de vitamina D manifestam os sintomas da doença de maneira mais severa podendo, inclusive, vir a óbito.

Palavras-chaves: Vitamina D; COVID-19, SARS-Cov2; Processo Inflamatório.

Abstract: SARS-CoV 2 is a virus that installed itself in November 2019 in Wuhan, China, earning the name COVID-19 given by the WHO, when a pandemic was declared. With this new world scenario, several studies were carried out in order to study the immunoregulatory role of Vitamin D, in order to address its importance in the innate and acquired immune response in the body, helping to have a good prognosis for SARS-CoV-2, manifesting in a milder way the exacerbated inflammatory process in the body, mainly affecting the pulmonary region, leading to damage that cannot be said to be irreversible or not so far. It was found in studies that patients with insufficient levels of vitamin D manifest the symptoms of the disease in a more severe way, and may even die.

Keywords: Vitamin D; COVID-19; SARS-Cov2; Inflammatory Process.

INTRODUÇÃO

O primeiro caso de coronavírus no Brasil foi confirmado em um paciente de 61 anos que havia voltado da cidade de Lombardia na Itália. Ele viajou do dia 9 ao dia 20 de fevereiro de 2020 e chegando, no dia 21 de fevereiro, procurou o hospital Albert Einstein na cidade de São Paulo, relatando sintomas, como febre, tosse seca, dor de garganta e coriza (MORALES et al., 2020). Foi realizada a técnica de Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) (em inglês: *Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction*), em tempo real, com resultado positivo para o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) (em inglês: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), o qual foi confirmado pelo

Instituto Adolfo Lutz através do mesmo método. (MORALES et al., 2020).

No dia 11 de março de 2020, a Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) (em inglês: *Coronavirus Disease 2019*) foi classificada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e, a partir de então, houve uma preocupação mundial com as prováveis lotações dos sistemas de saúde já que o vírus compromete principalmente o funcionamento dos pulmões, podendo se manifestar em outros órgãos vitais, como os rins, coração, sistema nervoso e sistema gastrointestinal (CALABRESE et al., 2020).

Com o avanço da pandemia e a ausência da vacina, diversos estudos foram realizados visando um tratamento preventivo e eficaz. Dentre estes estudos, houve aqueles que verificaram que baixos níveis séricos de Vitamina D contribuem para um pior prognóstico da COVID-19 (BILEZIKIAN et al., 2020).

É de amplo conhecimento que a forma ativa da Vitamina D, também denominada calcitriol, possui papel fundamental na homeostasia do cálcio e no metabolismo ósseo (CASTRO, 2011). Contudo, no estudo de Yi et al. (2020) foi demonstrado que a forma ativa da Vitamina D apresenta importante papel na imunorregulação inata e adquirida do organismo. Neste contexto, apontam o envolvimento da Vitamina D na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 já que esta infecção se trata, inicialmente, de um processo inflamatório agudo que demanda a resposta imunológica do organismo.

Atualmente, estudos fazem associação com o possível envolvimento da vitamina D na redução do risco de infecções do trato respiratório, principalmente no contexto da influenza e COVID-19 (CUTOLO, PAOLINO, SMITH 2020).

OBJETIVOS

Investigar o papel imunorregulador da Vitamina D;

Verificar a relação entre baixos níveis séricos de Vitamina D e a COVID-19.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir de estudos já realizados acerca dos objetivos propostos. Deste modo, foram selecionados artigos científicos publicados nas bases de dados PUBMED- NLM (National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Eletronic Library Online) entre os anos de 2010 e 2021.

Para a pesquisa nas plataformas supracitadas foram utilizadas, de forma combinada, as palavras-chave: “Vitamina D”, “COVID-19” e “SARS-CoV-2”. A partir da busca foram alcançados 635 artigos dos quais 20 foram selecionados para a presente pesquisa, sendo que, o critério de seleção foi baseado nos objetivos propostos.

Desenvolvimento

Imunorregulação por Vitamina D

A Vitamina D é um hormônio imunorregulador eficaz contra infecções que acometem o sistema respiratório (MOHAN; CHERIAN; SHARMA, 2020; GOMEZ et al., 2020; TORTORA; NIELSEN, 2019) podendo interromper respostas hiperinflamatórias e promover o processo de cura no tecido pulmonar lesado (MOHAN; CHERIAN; SHARMA, 2020).

Segundo Razdan et al. (2020) células do sistema imunológico como monócitos, células dendríticas, macrófagos e células B e T apresentam *Receptores de Vitamina D* (VDR) (em inglês: *Vitamin D Receptor*), os quais possuem a capacidade de transformar a forma inativa da Vitamina D em calcitriol (forma ativa Vitamina D) no local da inflamação, regulando-a. O calcitriol apresenta várias funções tais como: diferenciação e ativação dos linfócitos T CD4, aumento de células T reguladoras, inibição e diferenciação de monócitos em células dendríticas, inibição de interleucinas, estimulação de células *Natural Killer* (NK), estímulo das funções *T helper* (Th2), diminuição da produção de citocinas, *Interferon Gama* (Interferon-g) e *Fator de Necrose Tumoral Alfa* (TNF-alfa) a partir da ativação de células T helper 1 (Th1) (MARQUES et al, 2010). Desta forma, o calcitriol apresenta importante papel na imunorregulação do organismo, pois além de participar dos processos de diferenciação imunológica, promove a atividade de antimicrobianos naturais a partir da modulação da resposta imunológica inata e adquirida (YIU et al, 2020).

Mansur et al. (2020), afirmam que a forma ativa da Vitamina D atua na musculatura lisa brônquica inibindo a secreção de citocinas, regulando a expressão das células T, causando a redução do processo inflamatório. A Vitamina D ativa, por exemplo, a síntese de Interleucina 10 (IL-10) (em inglês: *Human Interleukin-10*), cuja é um potente imunossupressor, além de, *Foxp3* (em inglês: *The expression of the transcription factor forhead box protein P3*) que suprime genes ligados a processos

inflamatórios.

A enzima CYP27B1, essencial para a produção de calcitriol, e o VDR podem ser expressas por células apresentadoras de antígenos e monocíticas encontradas nas células do sistema imunológico (GOMEZ et al, 2020). Macrófagos, células dendríticas (células apresentadoras de antígenos) ativam os linfócitos B e T, destacando a ativação das células efectoras imunes inatas *Natural Killer* (NK). A vitamina D possui o papel de ser um antiviral através da *catelicidina* (LL37), peptídeo que promove a inibição da síntese de fosfolipídeos, responsável pela defesa de células *T helper* (Th) contra patógenos diminuindo os efeitos pró-inflamatórios das respostas imune inata e adaptativa (YI et al, 2020).

Associação entre baixos níveis séricos de Vitamina D e COVID-19

Meltzer et al. (2020) relatam que pacientes com deficiência de Vitamina D apresentam risco positivo para COVID-19 em comparação com pacientes que apresentam níveis séricos ideais de calciferol.

D'Avolio et al. (2020) foram os primeiros a realizarem um estudo comprovando que os níveis de Vitamina D são significativamente menores em pacientes PCR positivo para SARS-CoV-2 em comparação a pacientes com PCR negativo. Em sua pesquisa foram incluídos 107 pacientes dos quais 27 testaram positivo para SARS-CoV-2 através do método de PCR e níveis séricos de calcifediol de 11ng/mL; os outros 80 participantes testaram negativo para COVID-19 tendo níveis séricos de Vitamina D de 24,6 ng/ml. Ao dividirem o coorte de acordo com gênero, verificaram também diferenças significantes entre os níveis séricos de homens e mulheres, sendo 11,4 ng/ml e 23, 8 ng/ml, respectivamente. Ao final do estudo, sugeriram que a administração de Vitamina D promoverá a indução de catalecidinas e defensinas as quais podem reduzir as taxas de replicação viral e as concentrações de citocinas pró-inflamatórias responsáveis por produzir inflamação e lesar o revestimento dos pulmões levando à pneumonia bem como a capacidade da vitamina D de aumentar concentrações de citocinas anti-inflamatórias.

No estudo feito por Merzon et al (2020), 14.022 indivíduos foram admitidos sendo que 1.416 (10,01%) tiveram resultados positivos para SARS-CoV-2 e, 12.606 (89,9%) tiveram resultados negativos. Foram excluídos 6.215 indivíduos, pois não

apresentavam dados plasmáticos de calcifediol. Nesta análise, foi constatado que indivíduos mais jovens do sexo masculino e de classe econômica inferior são os mais afetados pela COVID-19; homens com idade acima de 50 anos que residem em cidades ou municípios de nível socioeconômico inferior precisaram ser hospitalizados (47,8%) e apresentavam níveis séricos de calcifediol abaixo de 18,38 ng/ml em relação aos indivíduos não hospitalizados os quais apresentavam níveis de Vitamina D de 20,45 ng/ml. Por fim, constataram que a probabilidade de internação dobra em pacientes positivos para SARS-CoV-2 e com baixos níveis séricos de calcifediol (20 ng/ml).

Smet et al (2020) levantaram dados de 186 indivíduos hospitalizados, confirmados através do teste de PCR a infecção pelo SARS-CoV-2, foram avaliados 109 homens, com idade média de 53 a 79 anos e 77 mulheres com idade média de 65 a 74 anos. Uma parcela considerável dos indivíduos que participaram do estudo apresentou deficiência de Vitamina D, com níveis de calcifediol abaixo de 20 ng/ml, em valores equivalentes a 47% das mulheres e 67% dos homens. Dos pacientes observados 27 dos 186 indivíduos vieram a óbito, sendo 67% homens com média de idade entre 67 a 81 anos e, apesar de apresentarem comorbidades, os pacientes também se encontravam com deficiência de Vitamina D, com níveis séricos de 15,2 a 18,9 ng/ml. Observaram que durante de transição de fases do SARS-CoV-2 no trato respiratório, os pacientes com níveis séricos de calcifediol inferior a 20 ng/ml apresentaram mediana progressiva da doença, sendo 55% para a fase 1, 67% para a fase 2 e 74% para a fase 3. Os critérios estabelecidos para cada fase foram: fase 1 onde ocorria a replicação viral nas vias áreas inferiores; fase 2 onde ocorria o recrutamento das células pró-inflamatórias para o interstício pulmonar e fase 3 onde era possível observar danos alveolares difusos bem como fibrose pulmonar.

Uma pesquisa feita por Carpagnano et al (2020), na policlínica de Bari na Itália, incluiu 42 pacientes hospitalizados nos leitos de Unidade de Terapia Intensiva Regular (UTIR) por insuficiência respiratória aguda decorrente da COVID-19. Os pacientes foram divididos em 4 grupos de acordo com os níveis séricos de calcifediol conforme segue: Grupo 1 – pacientes que não apresentavam quadro de hipovitaminose D ($> 30\text{ng/ml}$); Grupo 2 – pacientes com insuficiência de Vitamina D ($\leq 20\text{ng/ml}$); Grupo 3 – pacientes com deficiência moderada ($\geq 10\text{ng/ml}$); Grupo 4 – pacientes com deficiência grave ($\leq 10\text{ng/ml}$). Os autores observaram alta prevalência de

hipovitaminose D em 81% dos pacientes, sendo a maioria do sexo masculino, com níveis séricos abaixo de 30ng/ml (níveis médios: 20,46 a 11,6 ng/ml). Além disso, constataram que o nível sérico de IL-6 foi mais elevado em pacientes com deficiência de grave de Vitamina D (Grupo 4). Por fim, verificaram que os pacientes com deficiência grave de Vitamina D (Grupo 4) tendem a ter uma evolução clínica desfavorável rápida que resulta em 20% dos casos com óbito (pacientes com Vitamina D ≥ 10 ng / dl morrem em 3,1% dos casos) e em 20% com transferência para UTIR (pacientes com Vitamina D ≥ 10 ng / dl são transferidos para a UTI em 12,5% dos casos). Após 10 dias de internação, os pacientes com deficiência grave de Vitamina D apresentavam 50% de probabilidade de óbito enquanto os pacientes com Vitamina D ≥ 10 ng / ml apresentavam 5%.

Macaya et al (2020), realizaram um estudo no departamento de emergência em um hospital de Madrid, na Espanha, envolvendo 1.011 pacientes atendidos, destas 91 pessoas apresentavam níveis baixos de Vitamina D, sendo que 80 destes pacientes precisaram completar seu tratamento no momento do estudo e os 31 pacientes envolvidos no estudo, tinham idade mais avançada (acima de 75 anos) e eram do sexo masculino. O estudo concluiu que os indivíduos com deficiência de Vitamina D são hospitalizados com mais frequência em comparação aos indivíduos com dosagens séricas ideais, principalmente em homens com deficiência de calcifediol e idade abaixo de 67 anos, afirmando que a deficiência de Vitamina D aumenta o risco de doenças respiratórias de modo em geral, e que a suplementação da mesma reduz doenças do trato respiratório como a COVID-19 (MACAYA et al 2020).

Kaufman et al (2020), associaram taxas de positividade para o SARS-CoV-2 em relação aos níveis de calcifediol através de um estudo de coorte com moradores de 50 estados e do Distrito de Columbia, que observou 191.779 pacientes com faixa etária semelhantes (média 54 anos no sexo masculino e 53 anos no sexo feminino), e que 98% dos pacientes avaliados apresentavam níveis de calcifediol comprovados através de teste de imunensaio. Os resultados da pesquisa demonstraram que os participantes que apresentavam níveis circulantes de Vitamina D menores que 20 ng /ml obtinham maiores chances de resultado positivo para a COVID-19 (54%) em comparação aos pacientes que possuíam os níveis séricos de Vitamina D acima de 30 ng/ml. Demonstraram ainda que as taxas de positividade para COVID-19 se estabilizavam quando os níveis séricos de Vitamina D se aproximavam dos 55ng/ml.

Outrora Lau et al (2020), avaliaram os níveis de Vitamina D em 20 indivíduos com COVID-19, internados em leitos de UTI e idade menor de 75 anos sendo que 11 apresentavam quadro de insuficiência de Vitamina D. Dentre eles, 7 possuíam níveis <20 ng/ ml e, outros 3, níveis de <10 ng/ ml. Todos os pacientes que apresentaram níveis de Vitamina D insuficientes tiveram manifestações clínicas graves da doença.

Mansur et al. (2020) afirmam que não é possível estabelecer um nível de corte exato, porém, sugerem que 38 ng/ ml é o suficiente para a redução dos riscos contra infecções agudas virais respiratórias, incluindo a COVID-19, e, que 40 a 60 ng/ ml são suficientes para prevenção de riscos inflamatórios.

CONCLUSÃO

Foi verificado através do presente estudo que a Vitamina D possui ação imunorreguladora em pacientes acometidos pela COVID-19.

Verificou-se ainda que baixos níveis séricos de Vitamina D estão associados a uma piora no quadro clínico do paciente o qual pode evoluir para óbito. Por outro lado, pacientes com níveis séricos suficientes tendem a um melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BILEZIKIAN Jhon *et al.* Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19. **EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY. Endocrinology Division**, New York. p 1-15 Nov 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755992/>>. Acesso em, 31 Mar. 2021.

CASTRO Luiz. O sistema endócrino de Vitamina D: the vitamin D endocrine system. **Arq Bras Endocrinol Metab.** Brasília, DF, p. 566-572, 21, Out. 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abem/v55n8/10.pdf>>. Acesso em, 5 Set. 2020.

CLABRESE Fiorella *et al.* Pulmonary Pathology and COVID-19: Lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. **VIRCHOWS ARCHIV.** p 1-14. 4 Jun 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343579/>>. Acesso em, 31 Mar. 2021.

CARPAGNANO Ge. *et al.* Vitamin D deficiency as a predictor poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. **Jornal of Endocrinological Investigation.** 9, Aug 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7415009/>>. Acesso em, 11 Abr.2021.

CUTOLO Maurizio, PAOLINO Sabrina, SMITH Vanessa 2020. Evidences for a protective role of Vitamin D in COVID-19. **BJM Public Health Emergency Collection.** 8, Dec. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7771215/>>. Acesso em, 31.

Maio .2021.

D'AVOLIO Antonio et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. **Nutrients**. p. 1-7, 9 May 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1359/htm>>. Acesso em, 27 Maio. 20201.

GOMEZ Jose. *et al.* Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-COV2 infections revised Ms 2020_166. **Journal Of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. Córdoba, SPAIN, p. 1-6, 7, June 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289092/>>. Acesso em, 15 Out. 2020.

KUFMAN Havery et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. **PLOS ONE**. EUA, p. 1-10, 17 Sept 2020. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941512/>>. Acesso em, 27 Maio. 20201.

LAU Frank *et al.* Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. **MEDEVIX**. p 3-14. 28 Abr 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20075838v1.full.pdf>>. Acesso em, 5 Mar. 2021.

MARQUES Claudia. *et al.* A importância dos níveis de Vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev Bras Reumatol**. Pernambuco, vol.50, p. 67-72, 26, Jan/Fev. 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a07.pdf>>. Acesso em, 5 Set. 2020.

MORALES Afonso *et al.* COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Elsevier Public Health Emergency Collection**. 29 de Fevereiro 200. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129040/>>. Acesso em, 4 Mar. 2021.

MANSUR José. *et al.* El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. **Elsevier Public Health Emergency Collection**. 29 de Maio 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256522/>>. Acesso em, 11 de Maio. 2021

MERZON Eugene et al. Low plasma 25 (OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. **The Febs Journal**. Israel, p 1-10. 20 July 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700398/>>. Acesso em, 27 Maio. 20201.

MELTZER David et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. **JAMA Network Open**. EUA, p 1-12. 3 Sept 2020. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489852/>>. Acesso em, 27 Maio. 20201.

MOHAN Mradul, CHERIAN Jerin, SHARMA Amit 2020. Exploring links between Vitamin D deficiency and COVID-19. **PLOS PATHOGENS**. India, p 1-6 18 Sept 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946517/>. Acesso em, 27 Maio. 2021.

MACAYA Fernando et al 2020. Interaction between age and Vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. **Nutrición Hospitalaria**. Espanha, p 1-4. 20 July 2020. Disponível em: <<https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v37n5/0212-1611-nh-37-5-1039>>. Acesso em, 31. Maio.2021.

RADZAN Karan *et al.* Vitamin D levels and COVID-19 Susceptibility: Is There Any Correlation?. **Journal Elsevier/ Medicine in Drug Discovery**. Índia- p 1-3. June 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266578/>>. Acesso em, 4 Mar. 2021.

SMETH Dieter et al. Serum 25 (OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. **American journal of Clinical Pathology**. Belgium- p 1-8. March 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236114/>>. Acesso em, 27 Maio. 20201.

TORTORA Gerard, DERRICKSON Bryan. Princípios de Anatomia e Fisiologia 14^o. **Biblioteca Virtual Integrada**. p 161. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527728867/cfi/6/2!/4/2@0:0>>. Acesso em, 23 Maio. 20201.

YI Xu. *et al.* The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment of COVID-19. **Journal Of Translational Medicine**. California, USA, p. 7-12, 26, August. 2020. Disponível em: < <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02488> >. Acesso em, 5 Set. 2020.