

FUNÇÃO MODULADORA DA VITAMINA D NOS SISTEMAS IMUNOLÓGICO E RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO COADJUVANTE DA COVID 19



Matheus Bostelmann¹, Beatriz D'Amore¹, Maria Claudia de Carvalho¹, Vitória Rostaizer Hessel dos Santos¹, Leonardo Mendes Bella^{2,A}

¹Discentes do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil

²Docente do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil

RESUMO

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica cujo objetivo é analisar o efeito da Vitamina D como uma possível estratégia terapêutica adjuvante e preventiva contra a COVID-19, buscando avaliar sua real eficácia nesta circunstância. Foram revisados cerca de 40 artigos científicos, envolvendo a ação da Vitamina D nos sistemas imunológico e renina-angiotensina-aldosterona, e sua possível relação com a COVID-19 e sua severidade. A ação imunomoduladora da Vitamina D sofre mediação pela expressão da enzima CYP27B1 e do Receptor de Vitamina D, presentes na maioria das células do sistema imunológico, fato este que lhes dá a capacidade produzir e utilizar Calcitriol, que, por sua vez, exerce influência sobre a transcrição de diversos genes. Muito além de suas funções na homeostase do cálcio e metabolismo ósseo, a Vitamina D atua sobre os sistemas imunológico e renina-angiotensina-aldosterona. Tais fatos levantam o questionamento com relação à potencial eficácia de seu uso terapêutico na COVID-19. Para esta revisão, foram utilizados 9 ensaios clínicos revisados por pares e 1 meta-análise acerca do tema, sendo que todos obtiveram resultados que evidenciam a eficácia da adoção da Vitamina D na terapêutica para a COVID-19. Contudo, para tanto, altas doses, de 10.000 UI diárias, tiveram de ser utilizadas, o que levanta a discussão acerca da segurança de tais estratégias. Novas pesquisas são, portanto, necessárias para estabelecer cientificamente a eficácia e a segurança do emprego da Vitamina D na prevenção e no tratamento da COVID-19, e desenvolver protocolos.

Palavras-chave: Sistema Imunológico, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, Vitamina D, Covid-19.

ABSTRACT

The present work has as its method a bibliographic review of published articles and it has as its objective to raise data showing Vitamin D as a possible preventive and adjuvant therapeutic and strategy against Covid-19, evaluating its true efficacy in these circumstances. About 40 articles were reviewed, involving the action of Vitamin D on the immune system, renin-angiotensin-

^AAutor correspondente: Leonardo Mendes Bella - E-mail: Leonardo.bella@anhembi.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4099-5597>

aldosterone and its possible relationship with Covid-19 and its severity. Vitamin D's immunomodulatory action is mediated by the expression of CYP27B1 enzyme and Vitamin D Receptor, which are present in the majority of the immune system cells and gives them the ability to produce and use Calcitriol, which, in turn, influences various gene's transcription. Far beyond of its functions in Calcium homeostasis and bone metabolism, Vitamin D acts in immune and renin-angiotensin-aldosterone systems. These facts raise questions about its therapeutic efficacy in Covid-19. In this review, 9 peer reviewed clinical trials and 1 meta-analysis were used, all of which obtained results that evidence the efficacy of Vitamin D's adoption in Covid-19's therapeutic. However, high doses, of 10.000 UI, had to be used to obtain these results, which raises questions about the safety of these strategies. Then, new researches are necessary to scientifically establish the efficacy and the safety of using Vitamin D to prevent and treat Covid-19, and develop protocols.

Keywords: Immune System, Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Vitamin D, Covid-19.

INTRODUÇÃO

Na cidade de Wuhan, localizada na China, fora relatada em 2019 uma nova enfermidade, nomeada como COVID-19 (do inglês Coronavirus Disease-2019). Rapidamente, esta enfermidade se espalhou por todo o mundo, sendo declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde no dia 11 de março de 2020. (1)

À COVID-19, fora-lhe atribuído, como agente causador, o vírus nomeado como SARS-CoV-2 (do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus - 2). Trata-se de um RNA-vírus da família *Coronaviridae*, que se caracteriza por conter vírus apresentando proteínas em forma de espículas (Proteína S) que se projetam para fora de suas membranas, dando-lhes formato semelhante a coroa solar. Ademais, os vírus contidos nesta família apresentam, como material genético, moléculas de RNA de fita simples que se assemelham ao RNAm das células hospedeiras (contendo extremidades CAP-5' e poli-A 3'). (2)

O vírion SARS-CoV-2 pode infectar as células do organismo humano mediante a interação entre o domínio RBD na porção N-terminal de sua Proteína S com o receptor ECA-2 presente nas membranas celulares. Esta interação é seguida da clivagem desta proteína por proteases celulares (TMPRSS2, Furina etc.), resultando em endocitose da partícula viriônica e consequente liberação do material genético viral no citoplasma. Segue, então, a tradução do RNA genômico viral em um grande peptídeo que será clivado em diversas proteínas não-estruturais, como a enzima RNA-polimerase viral. Por fim, ocorre a síntese de novo material genético e a tradução de proteínas estruturais a fim de formar novas partículas viriônicas capazes de infectar novas células. (3)

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre, principalmente, pelas vias aéreas superiores mediante a inalação de partículas aerolisadas. (4) Desta forma, a infecção inicia-se nos epitélios faríngeo e nasal, e espalha-se, atingindo os pulmões, onde acomete, sobretudo, os pneumócitos do tipo II (células responsáveis pela produção de substâncias surfactantes), levando ao colapso dos alvéolos, à apoptose destas células e consequente liberação de mediadores inflamatórios no local. (5) Por esta razão, os principais sintomas da COVID-19 envolvem afecções respiratórias, como

dispneia e, em casos mais graves, Síndrome Respiratória Aguda Severa (SRAS). Ademais, pacientes em estágios avançados da enfermidade soem desenvolver afecções imunológicas, como a chamada Tempestade de Citocinas (Cytokine Storm) e posterior leucopenia, devido a exacerbação da resposta inflamatória. (6)

Até o momento, não há tratamento definitivo contra a COVID-19 e as estratégias terapêuticas adotadas resumem-se ao tratamento de sinais e sintomas, e ao emprego de ventilação mecânica em casos mais graves. No entanto, alternativas terapêuticas promissoras vêm ganhando a atenção das comunidades científica e médica, sendo o uso da Vitamina D uma das mais interessantes. (18,19,33)

A Vitamina D, a despeito de sua fundamental participação no metabolismo do cálcio, exerce uma miríade de atividades no organismo humano. Estima-se que aproximadamente 3% do genoma humano é de alguma forma regulado pela sua ação. Por esta razão, abre-se espaço para o estudo de suas funções não clássicas, isto é, aquelas funções distintas das tradicionalmente descritas. (7)

O uso da Vitamina D no tratamento de doenças infecciosas é amplamente empregado e remete a tempos imemoriais. Uma das mais antigas evidências deste fato é o emprego, no início do século XX, da exposição à luz solar no tratamento da tuberculose em estruturas hospitalares conhecidas como *solariums*.

(8) Posteriormente, estudos epidemiológicos demonstraram correlação negativa entre os níveis séricos deste nutriente e a incidência de outras doenças infecciosas. (9) Tais fatos instigaram a seguinte questão: seria a Vitamina D uma alternativa no tratamento e na prevenção da COVID-19?

Estudos mais aprofundados relacionando a Vitamina D com a incidência de outras doenças infecciosas e buscando descobrir os mecanismos pelos quais estas relações se dão, foram e continuam sendo realizados, e, hoje, buscam avaliar sua real eficácia no tratamento e prevenção da COVID-19. A presente revisão tem, portanto, como objetivo condensar e organizar as informações relevantes no que tange a relação entre a Vitamina D e a COVID-19, visando prover uma boa compreensão acerca do tema proposto. (14,16,17,20,22,25).

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica de artigos científicos, livros e trabalhos acadêmicos relacionados a COVID-19 e Vitamina D. Foram utilizadas, na busca destes artigos, plataformas como Scielo, PUBMED, NCBI, RBM, Clinicaltrials.gov, entre outras, utilizando palavras-chave como COVID-19, Vitamina D e Sistema Imunológico. Foram utilizados trabalhos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

DESENVOLVIMENTO

METABOLISMO - AS FORMAS DA VITAMINA D

A Vitamina D é encontrada principalmente na forma de Colecalciferol (ou Vitamina D₃), uma substância lipofílica presente em todas as células animais. Há, ainda, outras formas de vitamina D, como o Ergocalciferol (Vitamina D₂) encontrado nos fungos. (**Figura 1**) Sua obtenção é restrita à dieta, razão pela qual esta não é encontrada em grandes quantidades em organismos animais. (10)

Figura 1.

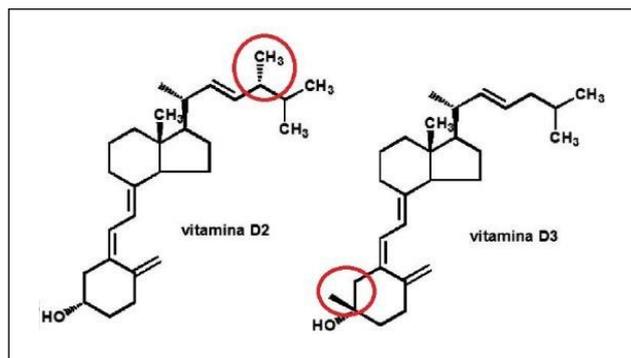


Figura 1: fórmulas estruturais das Vitaminas D₂ e D₃, e suas diferenças moleculares. **Fonte:** Peixoto, Paulo & Klem, Marcius & França, Ticiane & Nogueira, Vivian. (2012). Vitamin D poisoning in animals. Pesquisa Veterinária Brasileira. 32. 573-594. 10.1590/S0100-736X2012000700001.

A obtenção de Colecalciferol se dá por meio da alimentação e da síntese endógena. Pela alimentação, pode-se encontrar a vitamina em peixes, gema de ovos e outros produtos de origem animal; pela via endógena, o Colecalciferol é sintetizado pelo próprio organismo humano mediante a foto-conversão do 7-dihidroxicolesterol presente na derme e na epiderme em Previtamina D₃, causada pela radiação UVB dos raios solares. Em seguida, ocorre uma reação de isomerização espontânea desta molécula, resultando na formação de Colecalciferol. Por esta razão, a Vitamina D₃ (Colecalciferol) não é considerada propriamente uma vitamina, uma vez que ela não é obtida somente por meio da dieta. (11)

O Colecalciferol é, então, carregado por proteínas plasmáticas pela corrente sistêmica até os hepatócitos, onde sofrerá hidroxilação em seu carbono 25', convertendo-se em Calcidiol (25OHD) por uma enzima do Citocromo P450 conhecida como 25-hidroxilase. O Calcidiol, por sua vez, será transportado por alfa-globulinas até os rins, onde poderá ser inativado e excretado, ou convertido em sua forma ativa, o Calcitriol (1,25OH₂D) (**Figura 2**), mediante hidroxilação no carbono 1' pela enzima 1-alfa-hidroxilase ou CYP27B1. (**Figura 3**) Tanto a inativação quanto a ativação do Calcidiol, são reações reguladas pelo Paratormônio (PTH) e pelas concentrações de cálcio e ferro inorgânicos presentes no organismo. (12)

Figura 2.

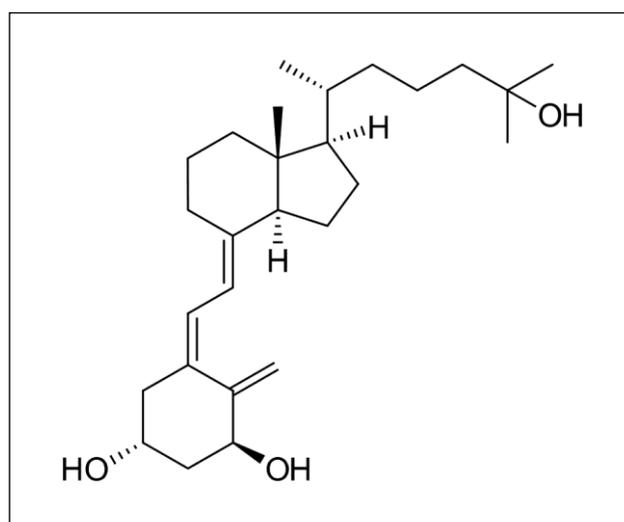


Figura 2: Fórmula molecular do Calcitriol (1,25OH₂D), a forma ativa da Vitamina D.

O Calcitriol (**Figura 2**), uma molécula lipossolúvel, possui a capacidade de atravessar as membranas plasmáticas das células, atingindo o receptor nuclear denominado Receptor de Vitamina D (VDR), um membro da superfamília dos receptores esteroides, retinóides e tireóideos, que estão presentes em quase todas as células do organismo. Ao ser ativado pelo Calcitriol, o VDR forma um heterodímero com o Receptor Retinóide X (R_xR), promovendo a alteração conformacional em diversas proteínas e acarretando a liberação dos chamados Elementos de Resposta à Vitamina D (VDRE), que, por sua vez, favorecem a remodelação da cromatina e a alteração da atividade transcricional de determinados genes. (13)

FUNÇÕES DA VITAMINA D

A Vitamina D exerce uma função fundamental no metabolismo do cálcio, que envolve a regulação da reabsorção óssea e a regulação de sua homeostase e absorção intestinal. Não obstante, o VDR é expresso em células dos mais diversos sistemas (imune,

respiratório, cardiovascular, entre outros) e órgãos (pele, intestino, coração, rins *etc.*), o que vem atraindo o interesse da comunidade científica, para as chamadas atividades pleiotróficas da Vitamina

D no organismo humano, que consistem em atividades distintas daquelas tradicionalmente descritas. (14)

Figura 3.

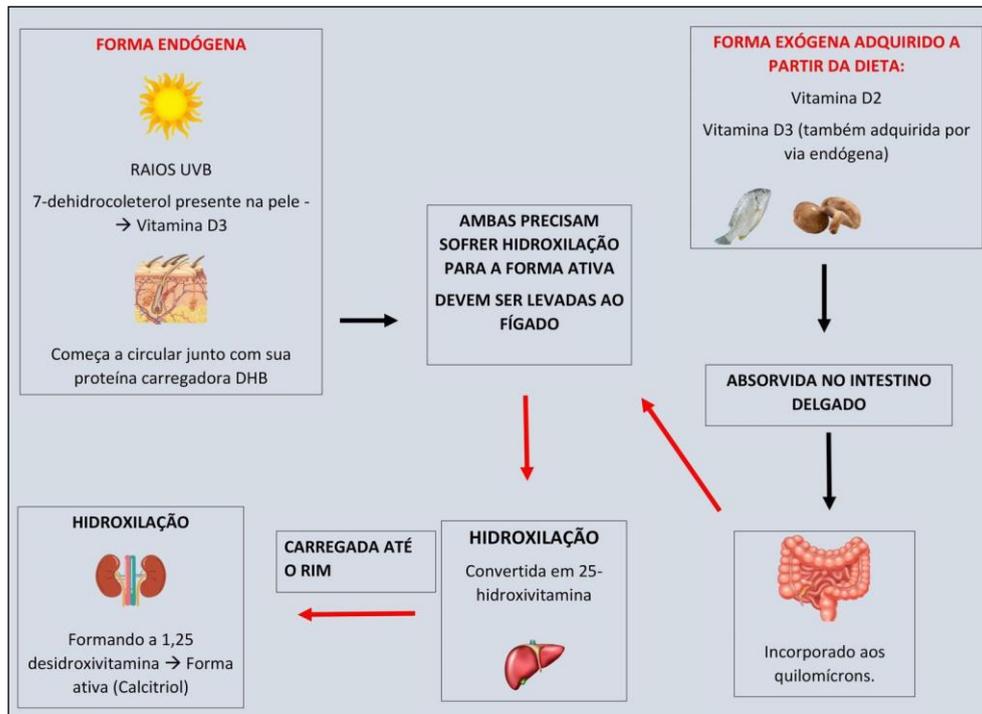


Figura 3: Metabolismo da Vitamina D pela via endógena (síntese) e pela via exógena (dieta), imagem autoral.

VITAMINA D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO

A Vitamina D é uma importante moduladora do sistema imunológico inato. Enquanto tal, sua ação sofre mediação pela expressão da enzima CYP27B1 e do VDR (Vitamin D Receptor) pela maioria das células do sistema imunológico, como Monócitos, Neutrófilos, Células Dendríticas, entre outros. Isto significa que as células do sistema imunológico têm a capacidade de ativar a Vitamina D, transformando-a em Calcitriol, que, por sua vez, se ligará ao VDR, promovendo uma cascata de reações que acarretará a alteração da atividade de transcrição de determinados genes, mediante alterações conformacionais na cromatina. A expressão da enzima CYP27B1 e do VDR nas células do sistema imune, obedecem a complexos mecanismos de feedback. Monócitos, por exemplo, expressam com maior frequência o correceptor do TLR-4 (Toll-like Receptor 4), ao sofrerem ativação do VDR, assim como a expressão do VDR tende a aumentar com a ativação dos receptores Toll-like. Deste modo, a ativação do VDR, influencia e é influenciada pela resposta imunológica. Outro exemplo dos mecanismos que regulam a expressão destes componentes chaves à modulação do sistema imune pela Vitamina D, é o aumento da expressão da enzima CYP27B1 e do VDR, mediante a ativação dos receptores TLR-1 e TLR-2 por patógenos. (15)

Os receptores Toll-like são receptores encontrados em células do sistema imune, que têm como objetivo o reconhecimento de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs), *i.e.*, reconhecer aquelas moléculas que não são próprias ao organismo. A ativação destes receptores leva à produção de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, e peptídeos microbianos, de modo a debelar a infecção. (16)

A enzima CYP27B1, que converte a Vitamina D em sua forma ativa (1,25(OH)₂D), tem sua expressão aumentada com a ativação do TLR-2 em macrófagos. Desta forma, a produção da forma ativa da Vitamina D é aumentada pela ativação dos TLR. Ademais, a ativação do VDR, acarreta o aumento na produção de dois peptídeos antimicrobianos, cuja produção é regulada pela ativação dos TLR: a beta-defensina 2 (DEFB4) e, principalmente, a catelicidina (LL37). A primeira tem sua produção levemente aumentada pela ativação do VDR, uma vez que depende da confluência de outros fatores, como o NFκB; a segunda tem sua produção muito aumentada pela ativação do VDR, além de sua demonstrada capacidade antibacteriana e antiviral (sobretudo sobre vírus envelopados). (17)

Ainda, a ativação do VDR pode ser correlacionada com o aumento na produção de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio. Em monócitos, a produção de óxido nítrico (NO) é

aumentada pela 1,25(OH)₂D por meio da NADPH-oxidase-2. (18)

Portanto, a Vitamina D exerce um importante papel de potencializador da resposta imunológica inata, induzindo a diferenciação de Monócitos, e promovendo aumento de sua atividade fagocitária e antimicrobiana. A potencialização da resposta imunológica inata pode ser um dos principais mecanismos pelos quais o Colecalciferol pode auxiliar na infecção pelo SARS-CoV-2, diminuindo assim a velocidade de propagação deste. **(Figura 4)** (19)

VITAMINA D E SISTEMA IMUNOLÓGICO ADAPTATIVO

O Sistema Imune Adaptativo é a porção do Sistema Imune responsável por gerar uma resposta imunológica específica aos patógenos. Ele é composto pelos Linfócitos, leucócitos oriundos da diferenciação das células da linhagem linfóide hematopoiética, podendo ser divididos entre Linfócitos B e T. Os Linfócitos B são responsáveis pela imunidade adaptativa humoral, isto é, produção de anticorpos; os linfócitos T são responsáveis pela imunidade celular e podem ser divididos em 2 classes: Linfócitos T-CD4⁺ e Linfócitos T-CD8⁺. Os Linfócitos T-CD4⁺ ou células T-auxiliares têm função de auxiliar células infectadas ou outros leucócitos na resistência aos patógenos mediante a produção de citocinas; os Linfócitos T-CD8⁺ ou células T-citotóxicas têm função de eliminar células infectadas por meio da lise celular. (20)

As Células Dendríticas são responsáveis pela ativação da resposta imunológica adaptativa, uma vez que exercem a função de apresentadoras profissionais de antígenos mediante a expressão do receptor MHC-II. Estas células expressam tanto a enzima CYP27B1 quanto o VDR. Nestas células, o Calcitriol pode diminuir a capacidade de apresentação de antígenos, sobretudo naquelas de linhagem mieloide, suprimindo assim o elo entre a Imunidade Inata e a Imunidade Adaptativa. Isto se dá pelo bloqueio da maturação destas células que ocorre devido a supressão da transcrição do fator relB. Ademais, o Calcitriol pode também aumentar a expressão dos receptores de membrana CCL22 das células que estão associadas à quimiotaxia de Linfócitos T de atividade tolerogênica. Desta forma, as Células Dendríticas podem diminuir a intensidade da resposta imunológica adaptativa. (21)

O metabolismo da Vitamina D pelas Células Dendríticas é alterado quando estas atingem o estado maduro. Neste ponto, a expressão da CYP27B1 é aumentada e a expressão do Receptor de Vitamina D é reduzida. Isto evidencia outro interessante mecanismo de redução da resposta imunológica adaptativa: as células maduras produzem maiores quantidades de Calcitriol, mas não o utilizam, permitindo que ele aja de forma parácrina, diminuindo, assim, a capacidade de atingir maturação de outras células ainda imaturas. (22)

A Vitamina D pode, ainda, atuar diretamente sobre a atividade dos Linfócitos, promovendo sempre uma resposta imunológica tolerogênica. Uma das principais observações neste sentido diz respeito à proliferação dos Linfócitos T. Neles, o Calcitriol atua como um importante inibidor da replicação das células ativadas. Ademais, o tratamento com Calcitriol promove a alteração do

padrão das células T-CD4⁺ de Th1 para Th2. As células do tipo Th1 liberam citocinas ligadas à imunidade adaptativa celular, como IL-2, IFN- γ e TNF- α , enquanto as células do tipo Th2 liberam citocinas ligadas à imunidade adaptativa humoral, como IL3, IL4, IL5 e IL10. Além disto, no que tange os Linfócitos B, a Vitamina D possui a capacidade de diminuir a diferenciação dos Plasmócitos e de células de memória. (23)

A Vitamina D possui, portanto, a capacidade de estimular uma resposta imunológica adaptativa tolerogênica. **(Figura 4)** Assim, o Colecalciferol pode exercer um importante papel sobre a exacerbação da resposta imunológica (Tormenta de Citocinas) causada pela COVID-19, evitando o esgotamento do Sistema Imune na tentativa de debelar a infecção e potenciais danos causados pela inflamação generalizada. (18,19)

VITAMINA D E O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Na infecção por SARS-CoV-2, a Vitamina D exerce atividades que vão além daquelas que envolvem o Sistema Imune e podem explicar sua efetividade como adjuvante no tratamento da COVID-19. Estas atividades estão associadas, respectivamente, ao Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). (33)

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona é um sistema de fundamental importância para a regulação do Sistema Circulatório humano, uma vez que é responsável pela manutenção da pressão arterial nos níveis adequados. Neste sistema, quando a pressão arterial atinge níveis baixos, as Células Justaglomerulares dos Rins liberam a enzima conhecida como Renina na circulação sistêmica. Esta enzima possui a capacidade de catalisar a transformação de uma globulina circulante no sangue, o Angiotensinogênio, em Angiotensina I, um peptídeo de 10 aminoácidos que exerce atividade levemente vasoconstritora. Este peptídeo, ao chegar aos pulmões, sofre a ação catalítica da Enzima Conversora de Angiotensina do tipo 1 (ECA-I), sendo clivado em um peptídeo de 8 aminoácidos conhecido como Angiotensina II. Este peptídeo possui alta capacidade vasoconstritora (sabe-se que tão somente 1 milionésimo de grama dele é suficiente para aumentar a pressão arterial em 50mmHg) e atua como um dos principais ativadores da Aldosterona, que, por sua vez, tem importante papel na promoção da retenção de sódio e água pelos rins, aumentando assim a volemia e, conseqüentemente, a pressão arterial. (24)

Por outro lado, a Enzima Conversora de Angiotensina do tipo 2 (ECA-II) é responsável por exercer o feedback negativo deste sistema, degradando a Angiotensina II em Angiotensinas vasodilatadoras (Ang 1-7), promovendo, assim, a diminuição da pressão arterial. Esta enzima encontra-se na superfície da membrana de diversas células e é utilizada como alvo da proteína S do vírus SARS-CoV-2 no processo de infecção, induzindo sua endocitose e, por conseqüência, diminuindo sua disponibilidade para suas funções fisiológicas. Assim, pacientes portadores de COVID-19 tendem a apresentar um desbalanço do SRAA, ocasionando danos vasculares nos mais diversos tecidos (sobretudo nos pulmões). (25)

A Vitamina D, por sua vez, exerce um importante papel regulador do SRAA. Isto decorre da ação supressora dos VDRE sobre a transcrição do gene da Renina. Desta forma, a Vitamina D possui o condão de diminuir a produção de Angiotensina-

II, diminuindo assim a pressão arterial e o estresse oxidativo promovido pelo aumento da atividade dos receptores AT, remediando assim um dos principais mecanismos de virulência da COVID-19. (Figura 4) (36, 38, 40)

Figura 4.

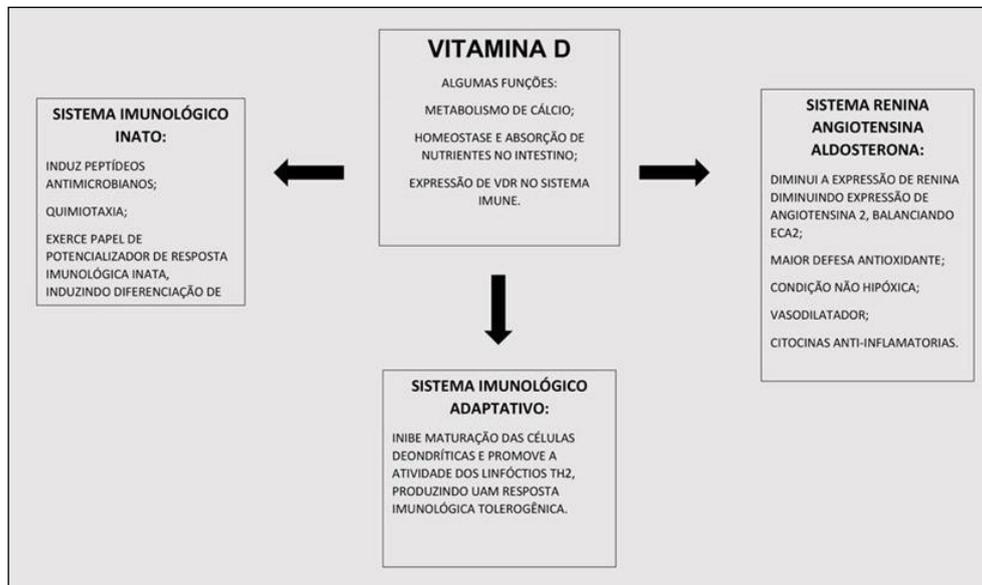


Figura 4: Atividade da Vitamina D nos Sistemas Imunológicos e Renina-Angiotensina-Aldosterona, imagem autoral.

ESTUDOS ENVOLVENDO VITAMINA D E COVID-19

Diversos estudos foram e continuam sendo realizados no intuito de compreender melhor a forma pela qual se dá a atividade da Vitamina D na infecção por COVID-19, de modo a propiciar a criação de protocolos de tratamento e permitir a análise de "custo x benefício" de seu uso nesta enfermidade.

Os estudos de suficiência de Vitamina D são uma das principais linhas de investigação acerca de seu emprego como auxiliar no tratamento da COVID-19. Eles visam identificar os níveis séricos de Colecalciferol em subpopulações com diferentes características, buscando a relação que estas características têm com a enfermidade. Por exemplo, um estudo retrospectivo de caso-controle publicado em outubro de 2020, envolvendo 216 pacientes identificou que, dentre os internados por COVID-19 em um hospital, 82,2% apresentavam baixos níveis de Vitamina D, enquanto o grupo-controle apresentava tão somente 47,2%. (26) Outro estudo de caso-controle publicado em dezembro de 2020, envolvendo 201 pacientes positivos e 201 pacientes negativos para SARS-CoV-2, identificou que os níveis séricos médios de Vitamina D em pacientes positivos era significativamente menor do que em pacientes negativos. (27) Um estudo de março de 2021, envolvendo 517 pacientes, identificou que baixos níveis séricos de Vitamina D e polimorfismos na proteína transportadora de Vitamina D (VDBP) têm relação positiva com a severidade da enfermidade. (28) Em maio de 2021, um estudo de meta-análise, buscando

avaliar a relação entre os níveis de Vitamina D e a COVID-19, obteve que pacientes que sofrem com deficiência desta vitamina são 80% mais suscetíveis a desenvolverem a enfermidade. (39)

Outra importante linha de investigação envolve a suplementação de Vitamina D no início do desenvolvimento da COVID-19. Um estudo de caso-controle, envolvendo 66 idosos de uma casa de repouso na França, identificou que a suplementação de Vitamina D imediatamente no início da infecção por SARS-CoV-2 está associada com menor severidade e maior taxa de sobrevivência. (29) Outro estudo conduzido pelo mesmo autor separou 77 pacientes em 3 grupos: aqueles que suplementaram Vitamina D regularmente em um período de 1 ano (29 pacientes), aqueles que a suplementaram imediatamente após a infecção (16 pacientes) e aqueles que não a suplementaram (32 pacientes). Identificou-se que o primeiro e o segundo grupos obtiveram maior taxa de sobrevivência que o terceiro, ainda que não se tenha demonstrado diferenças significativas entre o tempo de sobrevivência do segundo e terceiro grupos. (30) Outro estudo de caso-controle conduzido no México envolvendo 62 pacientes buscou verificar se a suplementação de Vitamina D no início dos sintomas da COVID-19. Observou-se que os pacientes do grupo estudado apresentaram menos sintomas do que o grupo-controle. (31)

O uso da Vitamina D no tratamento de estágios avançados da COVID-19 vem se demonstrando extremamente promissor em diversos ensaios clínicos. Um estudo de caso-controle

randomizado envolvendo 87 pacientes durante a infecção por SARS-CoV-2 foi publicado em maio de 2021. Este ensaio visou avaliar o efeito da suplementação de Vitamina D sobre os marcadores inflamatórios destes pacientes e obteve uma redução significativa no grupo-teste. (31) Outro ensaio clínico duplo-cego randomizado envolvendo 76 pacientes SARS-CoV-2-positivos foi realizado em Córdoba, Espanha, no qual o grupo-teste recebeu 0,532mg de Calcidiol na admissão, 0,266mg nos dias 3 e 7 da primeira semana, e, após, 0,266mg por semana até o fim do tratamento. O grupo-controle, por sua vez, recebeu a terapia padrão à base de Hidroxicloroquina e Azitromicina. Obteve-se uma redução significativa na taxa de óbitos no grupo-teste (cerca de 48%) com relação ao grupo-controle. (35)

Contudo, estudos recentes vêm indicando que, para que se possa auferir os efeitos imunomoduladores da Vitamina D, são necessárias doses diárias mais elevadas. Alguns pesquisadores, atualmente, vêm utilizando altas doses de Colecalciferol no tratamento e na prevenção da COVID-19, obtendo bons resultados. (33) Foi sugerido que, para a prevenção da COVID-19, deve ser feita a administração de 10.000 UI/dia para aumentar a concentração sérica de Calcidiol, seguidas por 5000 UI/dia. Para o tratamento, também seria necessário administrar doses altas da vitamina D3. (37)

A Vitamina D, no entanto, apresenta potencial toxicidade em altas doses, podendo causar a efeitos adversos, como pedras nos rins, hipercalcemia e hipercalcúria.(34) É necessária, portanto, a realização de mais estudos para a avaliação da segurança e da relação “custo x benefício” deste tipo de terapia. (32)

CONCLUSÃO

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2, provocou uma verdadeira corrida por estratégias terapêuticas contra a COVID-19, e o emprego da Vitamina D mostra-se uma alternativa eficaz. Foi possível observar que a exposição à luz solar e a suplementação da Vitamina D exercem um importante papel na manutenção da imunidade e em outras atividades, sendo necessária para a prevenção e o tratamento de uma miríade de enfermidades. Diversos ensaios clínicos vêm avaliando o emprego da Vitamina D no tratamento da COVID-19 com resultados majoritariamente positivos. No entanto, em sua maioria, estes ensaios utilizam altas doses, o que traz à discussão a segurança desta estratégia terapêutica e sua relação “custo x benefício”. Faz-se imprescindível, portanto, a busca por mais evidências com relação a eficácia e segurança desta estratégia terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. *et al.* **The proximal origin of SARS-CoV-2.** Nat Med. 2020; 26:450–452
2. Pereira A, Tomé da Cruz KA, Sousa Lima P. **Principais aspectos do novo coronavírus sars-cov-2: uma ampla revisão.** Arquivos do Mudi. 2021; 25(1): 73-90
3. Almeida JO, Oliveira VRT, Avelar JLS, Moita BS, Lima

LM. **COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica.** Revista Virtual de Química. 2020; 12(6): 0000-0000

4. Tosta E. **Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 through asymptomatic carriers and aerosols: A major public health challenge.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2020; 53:(e20200669)
5. Santan MF, Pinto RAA, Marcon BH, Medeiros LCAS, Moraes TBN, Dias LC, Souza LP, et al. **Pathological findings and morphologic correlation of the lungs of autopsied patients with SARS-CoV-2 infection in the Brazilian Amazon using transmission electron microscopy.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2021; 54:e0850
6. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. **Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review.** J Med Virol. 2020; 10.1002/jmv.26254.
7. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. **Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects.** Eat Weight Disord. 2017; 22: 27–41
8. Morales EJ, Díaz ICV. **Hoteles y sanatorios: influencia de la tuberculosis en la arquitectura del turismo de masas.** História, Ciências, Saúde-Manguinhos. 2017; 24(1): 243-260
9. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. **Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials.** Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(5): 276-292
10. Sousa SM. **A vitamina D e o seu papel na prevenção de doenças.** Fernando Pessoa: Nova Et Nove. 2016
11. Galvão OL, Galvão MF, Reis CMS, Batista CMA, Casulari LA. **Considerações atuais sobre a vitamina D.** Brasília Médica. 2013; 50(4): 324-332
12. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. **Vitamin D: Metabolism.** Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39(2): 243–253.
13. Premaor OM, Furlanetto TW. **Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença.** Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. 2006; 50(1)
14. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. **A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes.** Revista Brasileira de Reumatologia. 2010; 50(1): 67-80
15. Cruvinel WM, Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, Andrade LEC. **Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Revista Brasileira de Reumatologia. 2010; 50(4): 434-61
16. Beard JA, Bearden A, Striker R. **Vitamin D and the anti-viral state.** Journal of Clinical Virology. 2011; 50(3): 194–200.
17. Diago CAA, Unzueta MTG, Fariñas MC, Amado JA. **Antibióticos humanos modulados por calcitriol: nuevos aspectos fisiopatológicos de la hipovitaminosis D.** Elsevier. 2016; 63(2): 87-94
18. Malaguarnera L. **Vitamin D3 as Potential Treatment Adjuncts for COVID-19.** Nutrients. 2020; 12(11):3512

19. Santos RN, Maeda SS, Jardim JR, Lazaretti-Castro M. **Reasons to avoid vitamin D deficiency during COVID-19 pandemic.** Archives of Endocrinology and Metabolism. 2020; 64(5)
20. Hewison M. **Vitamin D and innate and adaptive immunity.** Vitamins & Hormones Elsevier. 2011; 86:23-62
21. Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Cruvinel WM, Andrade LEC, Silva NP. **Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B.** Revista Brasileira de Reumatologia. 2010; 50(5):552-80
22. Teymouri-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. **The interplay between vitamin D and viral infections.** Reviews in Medical Virology. 2019; 29(2): e2032
23. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini, Chinapaka S, et al. **Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease.** Nature. 2021; 11:10641
24. Guyton, AC e Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. Elsevier. 2011; Ed. 12. 19: 232-239
25. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. American Physiological Society. 2013; 304(11):C1027-39.
26. Hernández JL, Nan Daniel, Fernandez- Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. **Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021; 106(3): e1343-e1353
27. Abdollahi A, Sarvestani HK, Rafat Z, Ghaderkhani S, Mahmoudi-Alibadi M, Jafarzadeh B, et al. The association between the level of serum 25(OH) vitamin D, obesity, and underlying diseases with the risk of developing COVID-19 infection: A case-control study of hospitalized patients in Tehran, Iran. Journal of Medical Virology. 2020; 93(4):2359-2364
28. Freitas AT, Calhau C, Antunes G, Araújo B, Bandeira M, Barreira S, et al. **Vitamin D-related polymorphisms and vitamin D levels as risk biomarkers of COVID-19 infection severity.** Medrxiv. 2021; 21254032
29. Annweiler C, Hanotte B, de l'Eprevier CG, Sabatier JM, Lafaide L, Célarier T. **Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study.** The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2020; 204:105771
30. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. **Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study.** Nutrients. 2020; 12(11): 3377
31. Matuz- Flores MG, Macedo-Ojeda G, Hernández-Bello J, Mora-Mora JC, Pérez-Guerrero EE, García -Chagollán M, et al. **Vitamin D Levels in COVID-19 Outpatients from Western Mexico: Clinical Correlation and Effect of Its Supplementation.** Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(11):2378
32. Oliveira ES, Matos MF, Cavalcante OSS, Silvestre JVC, de Souza DEM, Morais ACLN. **As duas faces da vitamina D como terapia adjuvante na covid-19.** Interamerican Journal of Medicine and Health. 2020; 3:e202003023
33. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. **El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19.** Elsevier. 2020; 32(6): 267–277
34. Malihi Z, Wu Z, Lawes CMM, Scragg R. **Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer.** The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2018; 188:29-37
35. Entrenas Castillo M, Costa LME, Barrios JMV, Díaz JFA, Miranda JL, Bouillon R, et al. **Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study.** The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2020; 203: 105751
36. Malek Mahdavi A. **A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19.** Rev Med Virol. 2020; 10.1002/rmv.2119
37. 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. 2020; 12(4):988
38. Jorge AJL, Cordeiro JR, Rosa MLG, Bianchi DBC. **Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares.** International Journal of Cardiovascular Sciences. 2018; 31(4):422-432
39. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. **The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis.** Frontiers in Public Health. 2021; 9: 624559
40. Li Yan C. **Chapter 40 - Vitamin D and the Renin-Angiotensin System.** Elsevier. 2011; 1: 707-723