

Vitamina D em pacientes com COVID-19: atuais perspectivas

Vitamin D in COVID-19 patients: current overview

Vitamina D en pacientes con COVID-19: perspectivas actuales

Recebido: 28/09/2021 | Revisado: 03/10/2021 | Aceito: 05/10/2021 | Publicado: 09/10/2021

Ana Beatriz Bessa de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8276-2724>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: beatriz.albuquerque.085@ufrn.edu.br

Alan Lins Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6786-3922>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: alan_lins30@hotmail.com

Bruna Zavarize Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-8699>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: bruna.zavarize@ufrn.br

Resumo

A busca por recursos terapêuticos adjacentes à vacina capazes de prevenir e/ou tratar a COVID-19 sugere a vitamina D como um possível aliada. Sabe-se que a vitamina D desempenha diversos papéis extra esqueléticos no organismo, dentre os quais destaca-se no sistema imunológico. A presente revisão narrativa tem por objetivo enunciar as atribuições e perspectivas atuais de utilização da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19. A busca foi realizada utilizando a base de dados Medline (PubMed), entre os meses de maio e julho de 2021, no que tange os papéis fisiológicos e imunológicos da vitamina D nas infecções respiratórias, bem como seus mecanismos de ação, concernentes à COVID-19. Os resultados sugerem uma possível associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D e o quadro clínico da COVID-19 (i.e., mortalidade, inflamação, gravidade da doença, necessidade de ventilação mecânica ou admissão em UTI), embora, estes estudos diferem quanto ao delineamento, tamanho amostral e os desfechos avaliados, impossibilitando estabelecer análise comparativa mais acurada. Portanto, faz-se necessário novos estudos em que pese um delineamento claro e objetivo no tocante ao papel da vitamina D na prevenção e/ou tratamento da COVID-19.

Palavras-chave: 25OHD; Colecalciferol; Ergocalciferol; SARS-CoV-2; Coronavírus; COVID-19.

Abstract

The search for therapeutic resources that add to the vaccine and are able to prevent and/or treat COVID-19 suggests vitamin D. Vitamin D is known to play several extra-skeletal roles in the body, particularly in the immune system. This review aims to address the current attributions and perspectives for the use of vitamin D in patients with COVID-19. The search was performed using the Medline (PubMed) database, between May and July 2021, regarding the physiological and immunological roles of vitamin D in respiratory infections, as well as its mechanisms of action, concerning COVID-19. The results suggest a possible association between serum 25(OH)D concentrations and the clinical setting of COVID-19 (mortality, systemic inflammation, illness severity, mechanical ventilation requirement or admission to the ICU), although the studies found differ in the design, sample size and outcomes, mitigating an accurate between-trial comparison. Therefore, further studies with a well-defined design evaluating the role of vitamin D in the prevention and/or treatment of COVID-19 is still necessary.

Keywords: 25OHD; Cholecalciferol; Ergocalciferol; SARS-CoV-2; Coronaviruses; COVID-19.

Resumen

La búsqueda de recursos terapéuticos adyacentes a la vacuna capaces de prevenir o tratar COVID-19 sugiere a la vitamina D como un posible aliado. Se sabe que la vitamina D desempeña varias funciones esqueléticas adicionales en el cuerpo, entre las que se destaca en el sistema inmunológico. Esta revisión narrativa tiene como objetivo enunciar las atribuciones y perspectivas actuales para el uso de vitamina D en pacientes diagnosticados con COVID-19. La búsqueda se realizó en la base de datos Medline (PubMed), entre mayo y julio de 2021, sobre los roles fisiológicos e inmunológicos de la vitamina D en las infecciones respiratorias, así como sus mecanismos de acción, en relación con COVID-19. Los resultados sugieren una posible asociación entre las concentraciones séricas de 25 (OH) D y el cuadro clínico de COVID-19 (es decir, mortalidad, inflamación, gravedad de la enfermedad, necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la UCI), aunque estos estudios difieren en cuanto al diseño, tamaño de la muestra y resultados

avaliados, lo que hace imposible establecer un análisis comparativo más preciso. Por tanto, se necesitan más estudios, con un diseño claro y objetivo sobre el papel de la vitamina D en la prevención o el tratamiento del COVID-19.

Palabras clave: 25OHD; Colecalciferol; Ergocalciferol; SARS-CoV-2; Coronavirus; COVID-19.

1. Introdução

O vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), pertencente à família dos Beta-coronavírus, figura-se como precursor da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Por sua característica altamente transmissível e letal, o SARS-CoV-2 foi considerado um agente etiológico pandêmico, responsável por uma das mais alarmantes propagações da história (Harrison, Lin & Wang, 2020). Em alusão ao seu início, dezembro de 2019, a COVID-19 rapidamente disseminou-se pelo mundo tornando-se um dos principais problemas de saúde pública global (Hu et al., 2020). Graças ao conhecimento prévio, e as semelhanças observadas entre o SARS-CoV-2 e os vírus SARS-CoV (2002) e MERS-CoV (i.e., vírus da síndrome respiratória do oriente médio, 2012), obteve-se uma rápida codificação do material genético que permitiu à comunidade científica notórios avanços concernentes às medidas terapêuticas de prevenção e tratamento (Jin et al., 2020).

No tocante à terapêutica, a vitamina D tem sido evidenciada por sua estabelecida função na homeostase óssea, embora, outros papéis além do sítio esquelético têm se mostrado associado ao seu campo de atuação (Bikle, 2016). Neste sentido, um crescente número de evidências sugere uma importante função imunomoduladora da vitamina D, essencial à ativação de respostas inatas e adaptativas, particularmente mediada por citocinas (Bilezikian et al., 2020; Kaufman et al., 2020). Alguns estudos têm demonstrado o papel da vitamina D na prevenção e no combate as infecções agudas do trato respiratório (Sabetta et al., 2010; Brenner, Holleczeck & Schottker, 2020), contemplando-a, em baixas concentrações, como eventual risco associado às infecções virais pelo SARS-CoV-2 (Meltzer et al., 2020).

Apesar das recentes investigações sobre a possível relação entre a vitamina D sérica e a gravidade da COVID-19, conjecturada a partir de observações do estado de deficiência de vitamina D em pacientes com COVID-19 grave (Kaufman et al., 2020; Hernández et al., 2020; Cereda et al., 2020), permanece inconclusivo o papel preditor da vitamina D no prognóstico da doença (Reis et al., 2021). Assim, considerando os potenciais efeitos imunomoduladores da vitamina D na redução dos riscos de infecções respiratórias e supressão da tempestade de citocinas pró-inflamatórias (Kaufman et al., 2020), faz-se indispensável analisar as estratégias terapêuticas que visam diminuir a incidência ou agravo da COVID-19. Portanto, dada a crescente notoriedade do tema, o presente estudo teve por objetivo construir uma revisão narrativa nos que se refere às atribuições e perspectivas atuais de utilização da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa com base nas evidências científicas disponíveis acerca da atuação da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19 (Tricco et al., 2018). Para tanto, foi utilizada a base de dados Medline (PubMed), com seleção ativa dos artigos científicos publicados entre os anos de 2020 e 2021 que estavam disponíveis online e com textos completos nos idiomas inglês e português. O processo de pesquisa utilizou-se dos seguintes termos em inglês, ou seus equivalentes em português, a saber: “cholecalciferol”, “ergocalciferol”, “vitamin D2”, “vitamin D3”, “vitamin D”, “25OHD” em associação com “SARS-CoV-2”, “coronavirus”, “COVID” e “COVID-19”. As pesquisas foram realizadas entre 10 de maio e 25 de julho de 2021.

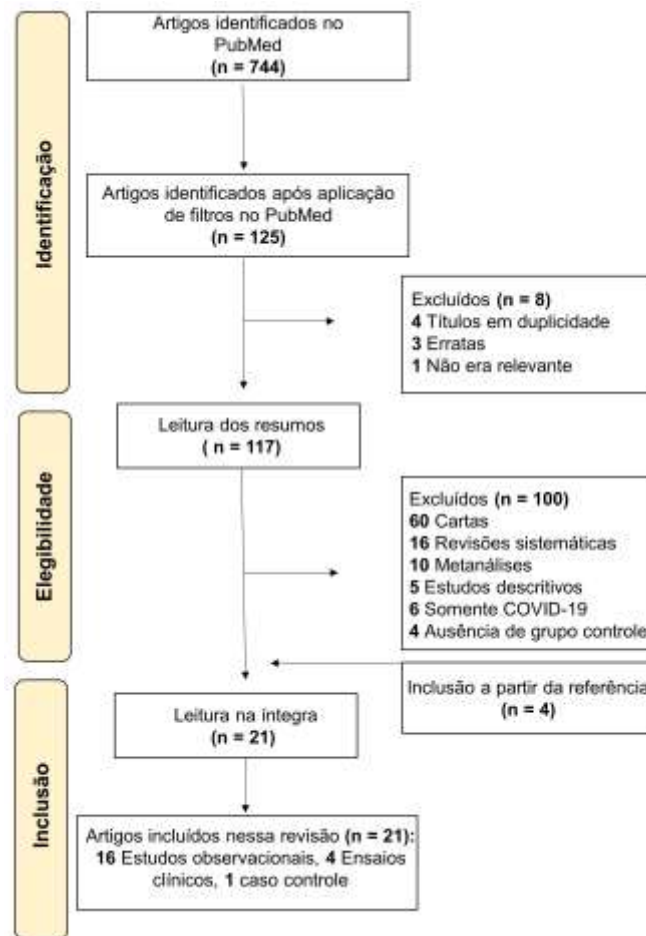
Foram contemplados estudos em humanos, adultos, utilizando-se dos seguintes filtros: ensaio clínico, ensaio clínico controlado, carta, estudo observacional, teste controlado e aleatório. Posterior às buscas, foi efetuada uma análise dos títulos e resumos a fim de empregar os artigos com abordagens pertinentes ao tema vitamina D e/ou COVID-19, sendo, portanto, excluídos aqueles que fugissem ao tema, bem como as duplicatas, erratas e cartas que não continham dados originais. Assim,

os resultados e discussão foram elaborados de acordo com as evidências na literatura acerca da vitamina D na COVID-19 em que pese seus possíveis benefícios, malefícios ou neutralidade, com leitura crítica e analítica dos achados, compilando as principais informações com clareza, coerência e coesão, a fim de responder a problemática ora disposta.

3. Resultados

A partir dos termos aplicados foram encontrados 744 estudos. Após a aplicação dos filtros, permaneceram 125 artigos, dos quais foram excluídos títulos em duplicidade (n = 4), erratas (n = 3) ou conteúdos não relevantes a presente revisão (n = 1). Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos (n = 117), no qual excluiu-se as cartas que continham apenas comentários e não reportavam dados originais (n = 60), revisões sistemáticas (n = 16), metanálises (n = 10), estudos estritamente descritivos (n = 5), estudos apresentando resultados do COVID-19 per se (n = 5), ou estudos que apresentaram apenas o grupo vitamina D ausente da comparação com o grupo controle (n = 4). Após as exclusões, restaram 17 artigos para leitura na íntegra e, com base em suas referências, foram adicionados 4 estudos, totalizando os 21 estudos contemplados na presente revisão, a saber: 16 estudos observacionais, 4 ensaios clínicos e 1 caso controle (Figura 1). Os 21 estudos encontram-se sumarizados em ordem alfabética de autoria no Quadro 1.

Figura 1. Diagrama PRISMA elencando estratégias da revisão (Tricco et al., 2018).



Fonte: Autores.

Quadro 1. Ensaios clínicos e estudos observacionais sobre vitamina D em pacientes com COVID-19.

Autores	País	Ano	Desenho do estudo	População	Medidas de exposição	Desfechos	Resultados
Alcala-Diaz et al., 2021.	Espanha.	2021	Coorte retrospectivo multicêntrico	537 pacientes hospitalizados e diagnosticados com COVID-19 e quadro de infecção respiratória aguda	Suplementação com calcifediol para grupo 1 (0,266 mg) – 2 cápsulas na admissão e 1 cápsula nos dias 3, 7, 14, 21 e 28 ou nenhuma suplementação para grupo 2	Mortalidade hospitalar nos primeiros 30 dias	Menor mortalidade em pacientes suplementados vs. não suplementados (5% vs. 20%, P < 0,01)
Alsafar et al., 2021.	Dubai.	2021	Observacional retrospectivo multicêntrico	464 pacientes (≥ 18 anos) diagnosticados com COVID-19 assintomáticos, leve, moderado ou grave	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência <12 ng/ml, insuficiência 12 a 20 ng/ml e suficiência ≥20 ng/ml)	Gravidade da doença e mortalidade	Deficiência de vitamina D (<12 ng/mL) foi significativamente associada com maior risco de infecção grave por COVID-19 (OR: 1,76; 95%IC: 1,19 - 2,61) e maior risco de morte. (OR: 2,5; 95%IC: 1,0, 6,62)
Angelidi et al., 2021.	Estados Unidos.	2021	Coorte retrospectivo multicêntrico	144 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19	Nível sérico de 25(OH)D durante a admissão ou até 6 meses antes do início do estudo (se não fosse obtido durante a hospitalização)	Mortalidade e necessidade de ventilação mecânica	Associação inversamente significativa da concentração sérica de 25(OH)D com a mortalidade (OR: 0,91; 95%IC: 0,85-0,97) e necessidade de ventilação mecânica (OR: 0,94; 95%IC 0,91-0,98)
Carpagnano et al., 2021.	Itália.	2021	Observacional retrospectivo	42 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Sem hipovitaminose ≥ 30 ng/mL, insuficiência ≥ 20 ng/mL, deficiência moderada ≥ 10 ng/mL e deficiência grave < 10 ng/mL)	Gravidade da doença e prognóstico (internação em UTI e mortalidade)	Deficiência grave de vitamina D (<10 ng/mL) 50% probabilidade de morte vs. 5% nos demais (P = 0,019)
Castillo et al., 2020.	Espanha.	2020	Ensaio clínico randomizado (estudo piloto aberto, COVIDIOL)	76 pacientes (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19	Alocação em proporção de 2 calcifediol: 1 não calcifediol. Grupo com calcifediol (n = 50): admissão (dose oral de 0,532 mg), dias 3, 7, e semanal até alta ou admissão na UTI (dose oral de 0,266 mg)	Taxa de admissão na UTI e taxa de mortalidade	Menor admissão na UTI no grupo calcifediol (P < 0,001). Ausência de óbitos no grupo calcifediol em comparação ao grupo sem calcifediol (2/26 [7,7%])
De Smet et al., 2021.	Bélgica.	2021	Observacional retrospectivo	186 pacientes hospitalizados por pneumonia por COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência < 20 ng/mL)	Gravidade da doença e mortalidade	Baixos níveis de 25(OH)D estão associados à maior gravidade da doença em homens (P = 0,001). Nível sérico de 25(OH)D foi independentemente associado à mortalidade por COVID-19 (OR: 3,87; 95%IC: 1,30 - 11,55)
Jain et al., 2020.	Índia.	2020	Observacional prospectivo	154 pacientes adultos (30-60 anos) hospitalizados com	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência < 20 ng/mL)	Gravidade da doença e inflamação	Associação significativa entre a deficiência de 25(OH)D (< 20 ng/mL) e

				COVID-19			maior gravidade da doença (P < 0,001) e maiores concentrações séricas de IL-6 (P = 0,03) e ferritina (P < 0,001)
Jevalikar et al., 2020.	Índia.	2021	Coorte prospectivo	410 pacientes hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência < 20 ng/mL)	Gravidade da doença, necessidade de oxigênio, admissão em UTI, desenvolvimento de lesão renal aguda, marcadores inflamatórios e mortalidade	Não houve associação entre os desfechos avaliados e o nível basal de 25(OH)D
Karahan, Katkat, 2021.	Turquia.	2021	Observacional retrospectivo	149 adultos hospitalizados com COVID-19 de moderado a grave-crítico	Nível sérico basal de 25(OH)D (Normal > 30 ng/mL, insuficiência 21 a 29 ng/mL e deficiência ≤ 20 ng/mL)	Mortalidade por COVID-19	Nível sérico de 25(OH)D foi independentemente associado à mortalidade por COVID-19 (OR: 0,927; 95%IC: 0,875 - 0,982)
Lakkireddy et al., 2021.	Índia.	2021	Ensaio clínico randomizado aberto	87 pacientes (≥ 18 anos) hospitalizados diagnosticados com COVID-19 e hipovitaminose D	Suplementação diária com altas doses de vitamina D (60.000 UI) por 8 ou 10 dias ou nenhuma intervenção (grupo controle)	Biomarcadores inflamatórios (Proteína C reativa, Lactato desidrogenase, Interleucina-6, razão neutrófilos/linfócitos)	Redução significativa em todos os marcadores inflamatórios no grupo suplementado (P < 0,01) em comparação com o grupo controle
Ling et al., 2020.	Reino Unido.	2020	Observacional retrospectivo multicêntrico	986 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D e terapia com altas doses de colecalciferol (Deficiência ≤ 25 nmol/L)	Mortalidade	Pacientes que receberam terapia com altas doses de colecalciferol apresentaram menor risco de morte (OR: 0,25; 95%IC: 0,12–0,49)
Meltzer et al., 2020.	Estados Unidos.	2020	Coorte retrospectivo	489 pacientes testados para COVID-19	Nível sérico de 25(OH)D antes da infecção por COVID-19 (Deficiência < 20 ng/mL e suficientes ≥ 20 ng/mL)	Status de vitamina D sobre a incidência nos testes positivos de COVID-19	Pacientes com provável deficiência de 25(OH)D no momento do teste apresentaram maior risco do teste do COVID-19 dar positivo (OR: 1,77; 95%IC 1,12,2,81)
Murai et al., 2021.	Brasil.	2021	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado (duplo-cego e controlado por placebo)	240 pacientes adultos e idosos hospitalizados com COVID-19 moderado a grave	Suplementação dose única de vitamina D3 (200.000 UI) ou placebo	Tempo de internação hospitalar, mortalidade, admissão em UTI, uso/tempo de ventilação mecânica	A suplementação com vitamina D não reduziu o tempo de internação, a mortalidade, a admissão em UTI nem o uso/tempo de ventilação mecânica
Orchard et al., 2021.	Reino Unido.	2021	Coorte prospectivo	165 pacientes hospitalizados com COVID-19	Nível sérico basal de 25(OH)D (Baixo < 50 nmol/L e normal ≥ 50 nmol/L)	Necessidade de ventilação mecânica, desenvolvimento de lesão renal aguda, tempo de internação hospitalar e mortalidade	Não houve associação entre os desfechos avaliados e o nível basal de 25(OH)D
Pizzini et al.,	Áustria.	2020	Observacional	22 pacientes (≥ 18 anos)	Nível sérico basal de 25(OH)D	Gravidade da doença,	Não houve associação entre os desfechos

2020.			prospectivo multicêntrico	ambulatoriais e 87 pacientes hospitalizados com COVID-19	(Deficiência < 30 nmol/L, insuficiência 30 a 50 nmol/L e normais > 100 nmol/L)	inflamação e acometimento pulmonar	avaliados e o nível basal de 25(OH)D
Reis et al., 2021.	Brasil.	2021	Coorte prospectivo multicêntrico	220 pacientes adultos e idosos hospitalizados com COVID-19 moderada ou grave	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência grave < 10 ng/mL, Deficiência moderada 10 a 19 ng/mL, insuficiente 20 a 29 ng/mL e suficiente ≥ 30 ng/mL)	Tempo de internação hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade	Pacientes com deficiência grave de 25(OH)D (<10 ng/mL) apresentaram uma tendência para maior tempo de internação (P = 0,057). Entretanto, as análises multivariadas não demonstraram qualquer associação entre a 25(OH)D e os desfechos avaliados
Sabico et al., 2021.	Arábia Saudita.	2021	Ensaio clínico multicêntrico randomizado aberto	69 pacientes (20-75 anos) hospitalizados com COVID-19 leve ou moderado	Suplementação por 14 dias com vitamina D3 (5000 UI) ou suplementação padrão de vitamina D3 (1000 UI – grupo controle)	Recuperação dos sintomas da COVID-19	Menor tempo de recuperação do grupo suplementado (5000 UI) para tosse (P = 0,007) e para aguesia (P = 0,035) em comparação ao grupo controle
Sulli et al., 2021.	Itália.	2021	Caso-controle	65 pacientes idosos hospitalizados com COVID-19 e 65 controles não hospitalizados (sem COVID-19)	Nível sérico basal de 25(OH)D (Suficiência > 30 ng/mL, insuficiência 20 a 30 ng/mL, deficiência 10 a 19 ng/mL, deficiência grave <10 ng/mL)	Parâmetros clínicos de comprometimento pulmonar e mortalidade	Menor nível sérico de 25(OH)D em Pacientes COVID-19 comparados aos controles (P = 0,001). Correlação positiva entre 25(OH)D e PaO2 (r = 0,37; P = 0,03), SO2 (r = 0,37; P = 0,05), PaO2/FIO2 (r = 0,41; P = 0,02). Correlação negativa entre 25(OH)D e dímero D (r = - 0,37; P = 0,04), proteína C reativa (r = - 0,38; P = 0,04) e duração total da doença (r = - 0,37; P = 0,05)
Szeto et al., 2020.	Estados Unidos	2020	Coorte retrospectivo	93 pacientes (≥ 18 anos) hospitalizados e diagnosticados com COVID-19	Nível sérico de 25(OH)D antes da infecção por COVID-19 - obtido 1-365 dias antes da admissão hospitalar (Deficiência < 20 ng/mL)	Gravidade de complicações respiratórias e inflamação	Não houve associação entre os desfechos avaliados e o nível sérico de 25(OH)D prévio à hospitalização
Tan et al., 2020.	Singapura.	2020	Coorte prospectiva, entre 15 de janeiro de 2020 e 15 de abril de 2020. A partir de 6 de abril de 2020, todos os pacientes engajados sofreram intervenção com	43 pacientes (≥ 50 anos) hospitalizados com COVID-19	26 pacientes iniciais que não receberam DMB. A partir de 06 de abril de 2020, 17 pacientes receberam DMB (1000 UI de vitamina D3, 150 mg de magnésio, e 500 mcg de vitamina B12) em dose única, diária, por até 14 dias. O DMB foi descontinuado em caso de deterioração do paciente ou melhora observada por PCR negativo	Necessidade de oxigenoterapia, necessidade de UTI ou ambos	Necessitaram de oxigenoterapia (%): tratados com DMB (17,6%) vs. Controle (61,5%), P = 0,006. A exposição com DMB para oxigenoterapia (OR: 0,13; 95%IC: 0,03-0,59) vs. Suporte de terapia intensiva (OR: 0,20; 95%IC: 0,04-0,93)

			vitamina D3, magnésio, e vitamina B12 (DMB)				
Vassiliou et al., 2020.	Grécia.	2020	Observacional prospectivo	30 pacientes diagnosticados com COVID-19 admitidos em UTI	Nível sérico basal de 25(OH)D (Deficiência < 20 ng/mL, insuficiência 20 a 29,9 ng/mL e suficiência ≥ 30 ng/mL)	Mortalidade de 28 dias na UTI	Pacientes com 25(OH)D < 15,2 ng/mL apresentaram maior mortalidade em comparação àqueles com concentrações maiores (P = 0,01)

Fonte: Autores.

Verifica-se que a maioria dos estudos observacionais analisados apresentou associação da deficiência de vitamina D e COVID-19 com diferentes perspectivas e desfechos. Em relação a mortalidade, Angelidi et al. (2021), De Smet et al. (2021), Karahan Katkat (2021), Orchard et al. (2021), Reis et al. (2021) e Sulli et al. (2021) não mostraram associação significativa quando comparados com as concentrações séricas de 25(OH)D. No entanto, Alcalá-Díaz et al. (2021), Alsafar et al. (2021), Carpagnano et al. (2021) e Vassiliou et al. (2020) relataram que pacientes com deficiência grave de 25(OH)D possuíam maior risco de mortalidade por COVID-19, principalmente, quando comparados àqueles com maiores concentrações de 25(OH)D. Ademais, os achados em pacientes hospitalizados com COVID-19 submetidos à terapia com altas doses de colecalciferol sugerem menor risco de morte no estudo observacional retrospectivo (Ling et al., 2020).

Quando se trata do uso de ventilação mecânica ou comprometimento pulmonar em comparação aos baixos níveis de 25(OH)D nos pacientes com COVID-19, evidenciou-se uma ausência de relação positiva em ambos os casos (Angelidi et al., 2021; Orchard et al., 2021; Reis et al., 2021; Pizzini et al., 2020). Contudo, o estudo de Sulli et al. (2021), comparando baixas concentrações séricas de 25(OH)D em pacientes com COVID-19 em função dos pacientes controles, sugere a presença de relação positiva entre as concentrações séricas de 25(OH)D e comprometimento pulmonar.

No tocante a gravidade da doença e os baixos níveis de 25(OH)D, Alsafar et al. (2021), De Smet et al. (2021) e Jain et al. (2020) observaram uma alta associação entre estes parâmetros, ao passo em que Carpagnano et al. (2021), Jevalikar et al. (2020), Pizzini et al. (2020) e Szeto et al. (2020) encontraram associações negativas em tais parâmetros. Quanto aos marcadores inflamatórios, Jain et al. (2020) destacou uma associação significativa entre a deficiência de 25(OH)D e maior gravidade da doença, a exemplo do aumento de IL-6 e ferritina. Em contrapartida, Jevalikar et al. (2020), Pizzini et al. (2020) e Szeto et al. (2020) relataram não haver associação entre os desfechos avaliados e os parâmetros basais de 25(OH)D.

Meltzer et al. (2020) sugerem que pacientes com COVID-19 cujo níveis de 25(OH)D estiveram reduzidos antes da infecção por SARS-CoV-2 possuem provável maior risco de testarem positivo para a COVID-19. No entanto, cumpre ressaltar que os parâmetros diagnósticos de deficiência de vitamina D apresentou ampla variação entre os estudos, o que dificulta uma acurada comparação entre eles.

No que se refere aos ensaios clínicos, Castillo et al. (2020) realizaram um estudo piloto suplementando calcifediol em pacientes hospitalizados. De acordo com seus achados houve uma menor admissão na UTI e menor mortalidade no grupo suplementado com calcifediol. Contudo, o referido estudo apresentou importantes falhas metodológicas que comprometem seu nível de evidência científica tais como o fato de não ser duplo-cego e a ausência de um grupo controlado por placebo, dificultando, portanto, a extrapolação dos achados. Lakkireddy et al. (2021) realizaram um ensaio clínico aberto e não controlado por placebo. De acordo com seus achados, foi observada uma redução significativa dos marcadores inflamatórios no grupo que recebeu a intervenção (grupo experimental) em comparação ao grupo que não sofreu nenhuma intervenção (grupo controle). Já no ensaio clínico de Sabico et al. (2021), no qual foi ofertada uma dose de 5000 UI de vitamina D3 por 14 dias (grupo experimental) ou suplementação padrão de vitamina D3 de 1000 UI (grupo controle), os autores observaram melhoras nos sintomas da COVID-19 (i.e., tosse e ageusia) apenas para os que receberam a dose de 5000 UI. Por fim, recente estudo de Murai et al. (2021), ao realizar um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo suplementando uma dose única de 200.000 UI de vitamina D3 ou dose equivalente em placebo, não observou diferenças significantes entre os grupos nos desfechos avaliados (i.e., tempo de internação, mortalidade, admissão em UTI ou uso de ventilação mecânica).

4. Discussão

A hipovitaminose D, por se tratar de um problema mundial recorrente (Moreira et al., 2020), torna plausível conjecturar que concentrações basais insuficientes de 25(OH)D podem estar atreladas a etiologia ou prognose de determinadas patologias, haja visto, suas inúmeras funções e implicações terapêuticas extra esqueléticas (Christakos et al., 2013). Assim, o

status de vitamina D em alusão ao cenário clínico tem sido amplamente estudado ao longo dos últimos anos em diferentes perspectivas terapêuticas.

Em uma revisão sistemática proposta por Silva e Furlanetto (2015) foi observada uma redução sérica significativa de 25(OH)D após um processo inflamatório agudo, sugerindo que a deficiência de vitamina D pode ser uma consequência da inflamação atuando como um marcador de fase aguda. Neste sentido, Waldron et al. (2013) reportaram possíveis pioras nos quadros de doenças em função dos níveis de 25(OH)D, sejam elas de caráter agudo ou crônico, haja visto que a resposta inflamatória sistêmica esteve associada com a diminuição da proteína de ligação à vitamina D sérica (VDBP), refletindo em menores níveis circulantes de 25(OH)D.

A partir da capacidade pleiotrópica da vitamina D, por além do seu papel no metabolismo ósseo, há um merecido destaque para suas múltiplas ações no sistema imune, dentre os quais evidencia-se o papel essencial nas respostas imunes inatas e adaptativas mediadas pela expressão dos receptores de vitamina D (VDR) (Christakos et al., 2013). A COVID-19 caracteriza-se por danos diretos ao sistema imunológico humano, afetando vias aéreas superiores e – principalmente – inferiores, podendo evoluir com complicações graves no sintoma respiratório ao ponto de manifestar a síndrome respiratória aguda grave (Meltzer et al., 2020; Szeto et al., 2021).

De acordo com a matenálise proposta por Martineau et al. (2017), os melhores efeitos da suplementação de vitamina D foi observado na prevenção de quadros clínicos relacionados às infecções agudas do trato respiratório em que os maiores beneficiados a partir da estratégia de suplementação foram os indivíduos em estado de deficiência de 25(OH)D (Martineau et al., 2017). Assim, aventou-se a possibilidade da suplementação de vitamina D atuar como estratégia farmacológica com o objetivo de tratar a COVID-19 e seus respectivos sintomas (Grant et al., 2020).

Na presente revisão os diferentes ângulos de evidência que sugerem associação entre o status de vitamina D e a COVID-19 fundamenta-se, em sua maioria, nos estudos observacionais, ainda que eles apresentem eventuais fatores de confundimento que contribuem aos diferentes dados clínicos e desfechos. Até o momento, há apenas quatro ensaios clínicos randomizados que se distinguem entre si por seus delineamentos experimentais, avaliando o papel de diferentes doses e duração da suplementação com vitamina D em diferentes desfechos de interesse. Castillo et al. (2020), utilizando-se da suplementação de calcifediol até a alta hospitalar ou admissão em UTI, observou menores taxas de admissão em UTI e ausência de mortalidade, embora o desenho do estudo e o número de pacientes avaliados na intervenção limitam resultados conclusivos. Lakkireddy et al. (2021) fez uso de uma terapia adjuvante, com doses de 60.000 UI de vitamina D + tratamento específico em pacientes COVID-19 em relação ao grupo controle que só recebia tratamento padrão do COVID-19, e apresentou redução nos biomarcadores inflamatórios e aumento da concentração de 25(OH)D.

Murai et al. (2021), ao avaliar 240 hospitalizados utilizando-se da estratégia de dose única de vitamina D3 de 200.000 UI em pacientes com COVID-19 moderado a grave, observou que a suplementação foi eficaz em aumentar os níveis circulantes de 25(OH)D, embora, não foi observada redução no tempo de internação hospitalar, mortalidade e na taxa de admissão na UTI. Por fim, Sabico et al. (2021) avaliando pacientes diagnosticados com COVID-19, a partir de uma estratégia de suplementação de vitamina D3 de 5.000 UI por 14 dias em comparação ao grupo controle que recebia suplementação de vitamina D padrão de 1.000 UI, observou melhora na recuperação dos sintomas leves da COVID-19.

Assim, com base nos resultados ora apresentados na presente revisão, há evidências de uma possível associação entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da COVID-19 nos diferentes cenários (e.g., ambulatorial ou hospitalar). Contudo, os níveis destas evidências não suportam a recomendação de suplementação com vitamina D para tratamento de pacientes com COVID-19.

5. Conclusão

Apesar dos estudos que sugerem uma possível associação entre as concentrações de 25(OH)D circulante e a manifestação clínica e/ou prognóstico da COVID-19 – incluindo redução da mortalidade, inflamação, gravidade da doença, necessidade de ventilação mecânica ou admissão em UTI –, tais achados diferem quanto ao delineamento experimental, desfechos avaliados, tamanho amostral, e outros fatores que poderiam implicar em vieses de confundimento. O atual nível de evidência científica ainda não suporta o uso da suplementação de vitamina D como recurso terapêutico na COVID-19, embora, não seja possível desconsiderar a necessidade de estudos clínicos adicionais, bem delineados, que estabeleçam novas estratégias de investigação nesta temática. Portanto, sugere-se que novos ensaios clínicos randomizados sejam conduzidos com diferentes abordagens contemplando outras doses, dosagem fracionada, pacientes com COVID-19 leve à moderada, diferentes desfechos (e.g., tempo de recuperação dos sintomas ou risco de infecção pelo SARS-CoV-2), e indivíduos no estágio inicial antes de serem hospitalizados.

Referências

- Alcala-Diaz, J. F., Limia-Perez, L., Gomez-Huelgas, R., Martin-Escalante, M. D., Cortes-Rodriguez, B., Zambrana-Garcia, J. L., & Lopez-Miranda, J. (2021). Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients*, 13(6), 1760.
- AlSafar, H., Grant, W. B., Hijazi, R., Uddin, M., Alkaabi, N., Tay, G., & Al Anouti, F. (2021). COVID-19 disease severity and death in relation to vitamin D status among SARS-CoV-2-positive UAE residents. *Nutrients*, 13(5), 1714.
- Angelidi, A. M., Belanger, M. J., Lorinsky, M. K., Karamanis, D., Chamorro-Pareja, N., Ognibene, J., & Mantzoros, C. S. (2021). Vitamin D status is associated with in-hospital mortality and mechanical ventilation: a cohort of COVID-19 hospitalized patients. *In Mayo Clinic Proceedings* Vol. 96, No. 4, pp. 875-886.
- Bikle, D. D. (2016). Extraskelatal actions of vitamin D. *Annals of the New York academy of sciences*, 1376(1), 29.
- Bilezikian, J. P., Bikle, D., Hewison, M., Lazaretti-Castro, M., Formenti, A. M, Gupta, A., & Giustina, A. (2020). Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *European journal of endocrinology*, 183 (5), R133-R147.
- Brenner, H., Holleczeck, B., & Schöttker, B. (2020). Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19 pandemic? *Nutrients*, 12(8), 2488.
- Carpagnano, G. E., Di Lecce, V., Quaranta, V. N., Zito, A., Buonamico, E., Capozza, E., & Resta, O. (2021). Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of endocrinological investigation*, 44(4), 765-771.
- Castillo, M. E., Costa, L. M. E., Barrios, J. M. V., Díaz, J. F. A., Miranda, J. L., Bouillon, R., & Gomez, J. M. Q. (2020). Effect of calcifediol treatment and 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*, 203, 105751.
- Cereda, E., Bogliolo, L., Klersy, C., Lobascio, F., Masi, S., Crotti, S., & Di Terlizzi, F. (2021). Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital. *Clinical Nutrition*, 40(4), 2469-2472.
- Christakos, S., Hewison, M., Gardner, DG, Wagner, CL, Sergeev, IN, Rutten, E., & Bikle, DD (2013). Vitamin D: in addition to bone. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1287 (1), 45.
- De Smet, D., De Smet, K., Herroelen, P., Gryspeerdt, S., & Martens, G. A. (2021). Serum 25 (OH) D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. *American journal of clinical pathology*, 155(3), 381-388.
- Gardner, D. G., Chen, S., Glenn, D. J., & Ni, W. (2011). Vitamin D and the cardiovascular system. In Vitamin D (pp. 541-563). *Academic Press*.
- 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.
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Transmission mechanisms and pathogenesis of SARS-CoV-2. *Trends in immunology*.
- Hernández, J. L., Nan, D., Fernandez-Ayala, M., García-Unzueta, M., Hernández-Hernández, M. A., López-Hoyos, M., & Martínez-Taboada, V. M. (2021). Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(3), e1343-e1353.
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154.
- Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N. S, Singh, M., Mahor, S., & Narain, S. (2020). Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Scientific reports*. 10 (1), 1-8.
- Jevalikar, G., Mithal, A., Singh, A., Sharma, R., Farooqui, K. J, Mahendru, S., & Budhiraja, S. (2021). Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Scientific reports*. 11 (1), 1-8.

- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
- Karahan, S., & Katkat, F. (2021). Impact of serum 25 (OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *The journal of nutrition, health & aging*, 25(2), 189-196.
- Kaufman, H. W., Niles, J. K., Kroll, M. H., Bi, C., & Holick, M. F. (2020). Positivity rates for SARS-CoV-2 associated with circulating levels of 25-hydroxyvitamin D. *PLoS One*. 15(9), e0239252.
- Lakkireddy, M., Gadiga, S. G., Malathi, R. D., Karra, M. L., Raju, I. P. M., Chinapaka, S., & Kandakata, M. (2021). Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Scientific Reports*, 11(1), 1-8.
- Ling, S. F., Broad, E., Murphy, R., Pappachan, J. M., Pardesi-Newton, S., Kong, M. F., & Jude, E. B. (2020). High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a multicenter observational cross-sectional study. *Nutrients*. 12(12), 3799.
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., & Camargo, C. A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*, 356.
- Meltzer, D. O., Best, T. J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., & Solway, J. (2020). Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA network open*, 3(9), e2019722-e2019722.
- Murai, I. H., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Duran, C. S., & Pereira, R. M. (2021). Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, 325(11), 1053-1060.
- Orchard, L., Baldry, M., Nasim-Mohi, M., Monck, C., Saeed, K., Grocott, M. P. W., & Ahilanandan, D. (2021). University Hospital Southampton Critical Care Team and the REACT COVID Investigators. Vitamin D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*.
- Pizzini, A., Aichner, M., Sahanic, S., Böhm, A., Egger, A., Hoermann, G., & Löffler-Ragg, J. (2020). Impact of vitamin D deficiency on COVID-19—a prospective analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*, 12(9), 2775.
- Reis, B. Z., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Santos, M. D., Dos Santos, C. C., Pinto, A. J., & Pereira, R. M. (2021). Influence of vitamin D status on hospital length of stay and prognosis in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19: a multicenter prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*.
- Sabetta, J. R., DePetrillo, P., Cipriani, R. J., Smardin, J., Burns, L. A., & Landry, M. L. (2010). Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PloS one*, 5(6), e11088.
- Sabico, S., Enani, M. A., Sheshah, E., Aljohani, N. J., Aldisi, D. A., Alotaibi, N. H., & Al-Daghri, N. M. (2021). Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate Covid-19: a randomized clinical trial. *Nutrients*, 13(7), 2170.
- Silva, M. C., & Furlanetto, T. W. (2015). Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute phase response? A systematic review. *Nutrition Research*, 35(2), 91-96.
- Sulli, A., Gotelli, E., Casabella, A., Paolino, S., Pizzomi, C., Alessandri, E., & Cutolo, M. (2021). Vitamin D and lung outcomes in elderly COVID-19 patients. *Nutrients*, 13(3), 717.
- Szeto, B., Zucker, J. E., LaSota, E. D., Rubin, M. R., Walker, M. D., Yin, M. T., & Cohen, A. (2021). Vitamin D status and COVID-19 clinical outcomes in hospitalized patients. *Endocrine research*, 46(2), 66-73.
- Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., & Ng, H. J. (2020). Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*, 79, 111017.
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., & Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467-473.
- Vassiliou, A. G., Jahaj, E., Pratikaki, M., Orfanos, S. E., Dimopoulou, I., & Kotanidou, A. (2020). Low 25-hydroxyvitamin D levels on admission to the intensive care unit may predispose COVID-19 pneumonia patients to a higher 28-day mortality risk: a pilot study on a Greek ICU cohort. *Nutrients*, 12(12), 3773.
- Waldron, J. L., Ashby, H. L., Cornes, M. P., Bechervaise, J., Razavi, C., Thomas, O. L., & Gama, R. (2013). Vitamin D: a negative acute phase reactant. *Journal of clinical pathology*, 66(7), 620-622.