

**Análise da associação entre vitamina D e infecções virais e os fatores de risco
relacionados ao Covid-19**

**Analysis of the association between vitamin D and viral infections and risk factors
related to Covid-19**

**Análisis de la asociación entre vitamina D e infecciones virales y los factores de riesgo
relacionados con Covid-19**

Recebido: 01/06/2020 | Revisado: 03/06/2020 | Aceito: 12/06/2020 | Publicado: 25/06/2020

Anne Karynne da Silva Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5993-8453>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: karynnutri@gmail.com

Jessica Marques da Hora Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1349-2169>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: jessikdahora@gmail.com

Antonia Vanessa Leal de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6818-0613>

Faculdade Uninassau, Teresina

E-mail: antoniavanessa111@gmail.com

Wenna Lúcia Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5682-2498>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: wennanutricao@gmail.com

Resumo

No final do ano de 2019 surgiu em Wuhan na China, um novo vírus, houve uma disseminação desenfreada em vários países, até a Organização Mundial de Saúde declarar estado de pandemia, e as mudanças que provocam em todo o mundo têm sido alvo de constantes preocupações por parte dos profissionais da saúde. A mortalidade por coronavírus já chegou a mais de 4%, e embora existam inúmeras pesquisas em andamento, ensaios baseados na hipótese de formulação de vacina, não há ainda um tratamento eficaz e seguro, os pacientes

com COVID-19 apresentam estado inflamatório especialmente nas Interleucinas. Trata-se de uma revisão integrativa, baseada nas publicações constantes nas bases de dados PUBMED e SCIELO, com artigos no espaço temporal dos primeiros 5 meses do ano de 2020, sendo de janeiro a maio, todos os artigos foram encontrados utilizando-se as combinações dos seguintes descritores dispostos no DECs: COVID-19, *infections*, *Vitamin D*, infecção e Vitamina D, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol. Diversos estudos apontam para as ações da vitamina D em redução das atividades microbianas inflamatórias, auxiliando no aumento da imunidade e diminuindo a atividade de citocinas. A vitamina D tem sido apontada como um dos fatores de proteção para o risco de COVID-19, pois os receptores dessa vitamina se encontram amplamente distribuídos no trato respiratório, a ativação da vitamina D é conduzida por processos de estimulação, portanto as concentrações adequadas de 25 (OH) D é importante para evitar complicações e replicações virais no organismo.

Palavras-chave: Vitamina D; Infecções por coronavírus; Infecção respiratória.

Abstract

At the end of 2019, a new virus emerged in Wuhan, China, there was an unrestrained spread in several countries, until the World Health Organization declared a pandemic state, and the changes that are causing it all over the world have been the subject of constant concern. by health professionals. Coronavirus mortality has already reached more than 4%, and although there are numerous researches in progress, trials based on the hypothesis of vaccine formulation, there is still no effective and safe treatment, patients with COVID-19 have an inflammatory state especially in interleukins. It is an integrative review, based on the publications contained in the PUBMED and SCIELO.ORG databases, with articles in the timeline of the first 5 months of the year 2020, all articles were found using the combinations of the following descriptors arranged in DECs: COVID-19, infections, Vitamin D, infection and Vitamin D, in English, Portuguese and Spanish. Several studies point to the actions of vitamin D in reducing inflammatory microbial activities, and it helps to increase immunity by decreasing cytokine activity. Vitamin D deficiency has been identified as one of the protective factors for the risk of COVID-19, since the receptors for this vitamin are widely distributed in the respiratory tract, since vitamin D activation is driven by stimulation processes, Adequate concentrations of 25 (OH) D is important to avoid complications and viral replications in the body.

Keywords: Vitamin D; Coronavirus infections; Respiratory infection.

Resumen

A fines de 2019, surgió un nuevo virus en Wuhan, China, hubo una propagación sin restricciones en varios países, hasta que la Organización Mundial de la Salud declaró un estado pandémico, y los cambios que lo están causando en todo el mundo han sido objeto de constante preocupación por profesionales de la salud. La mortalidad por coronavirus ya ha alcanzado más del 4%, y aunque hay numerosas investigaciones en progreso, ensayos basados en la hipótesis de la formulación de la vacuna, todavía no existe un tratamiento efectivo y seguro, los pacientes con COVID-19 tienen un estado inflamatorio especialmente en interleucinas. Es una revisión integradora, basada en las publicaciones contenidas en las bases de datos PUBMED y SCIELO, con artículos en la línea de tiempo de los primeros 5 meses del año 2020, todos los artículos se encontraron utilizando las combinaciones de los siguientes descriptores dispuestos en DEC: COVID-19, infecciones, vitamina D, infección y vitamina D, en inglés, portugués y español. Varios estudios señalan las acciones de la vitamina D en la reducción de las actividades microbianas inflamatorias, y ayuda a aumentar la inmunidad al disminuir la actividad de las citocinas. La deficiencia de vitamina D ha sido identificada como uno de los factores protectores del riesgo de COVID-19, ya que los receptores de esta vitamina están ampliamente distribuidos en el tracto respiratorio, ya que la activación de la vitamina D es impulsada por procesos de estimulación. Las concentraciones adecuadas de 25 (OH) D son importantes para evitar complicaciones y replicaciones virales en el cuerpo.

Palabras clave: Vitamina D; Infecciones por Coronavírus; Infección respiratória.

1. Introdução

No final de 2019 surgiu em Wuhan na China, um novo vírus, sendo nomeado posteriormente de Sars-Cov-2, houve uma disseminação desenfreada em vários países, até a Organização Mundial da Saúde declarar estado de pandemia (Silberstein, 2020), e as mudanças que provocam em todo o mundo têm sido alvo de constantes preocupações por parte dos profissionais da saúde, visto que ainda não há resultados positivos (Grant, et al., 2020) pois não se têm vacinas, tratamentos preventivos ou curativos comprovados pela literatura científica, porém estudos identificaram uma relação positiva entre a suplementação de vitamina D sobre os efeitos antivirais (Hribar, et al., 2020), alguns autores afirmam que essa vitamina pode colaborar e ser uma intervenção quanto aos aspectos virais, de acordo com

seus efeitos de proteção, visto que em outras doenças essa vitamina já é cotada e utilizada na replicação viral (Jakovac, 2020).

O Sars-Cov-2 possui uma fita simples de RNA, e se liga ao receptor de angiotensina 2, os sintomas clássicos para COVID-19 incluem tosse, febre, dores de cabeça, falta de ar progredindo para pneumonia e estados mais graves no trato respiratório (Ilie, et al., 2020). Os pacientes que apresentam estados com maior gravidade, necessitam de ventilação mecânica, e a resposta imune do organismo principalmente da interleucina (IL-6) é desajustada (Hribar, et al., 2020).

A mortalidade por coronavírus já chegou a mais de 4%, e embora existam inúmeras pesquisas em andamento, ensaios baseados na hipótese de formulação de vacina, não há ainda um tratamento eficaz e seguro (Hastie, 2020). Os pacientes com COVID-19 apresentam estado inflamatório especialmente nas interleucinas (IL-1 e IL-6), portanto as pesquisas envolvendo medicamentos e vitaminas específicas geram expectativas positivas para o manejo clínico de pacientes infectados (Silberstein, 2020).

A vitamina D é relacionada com variados desfechos clínicos sobre saúde e mortalidade de pacientes, sabe-se que a maior fração dessa vitamina no organismo é resultado de produção diretamente na pele, após exposição direta ao sol e aos raios ultravioletas (Hribar, et., 2020). Por isso os autores estudam e apontam que haja um maior aprofundamento na vitamina D, visto que foram observados quadros positivos de melhora em pacientes portadores de doenças crônicas (Ilie, et al., 2020), embora nem todos os riscos de complicações tenham sido efetivamente descartados, essa vitamina é promissora no que tange a infecções, incluindo as infecções do trato respiratório (Hastie, et al., 2020).

As síndromes gripais são esperadas todos os anos pelos profissionais da saúde, e relata-se que já houve mais de 500 mil mortes por infecções respiratórias relacionadas à gripes em todo o mundo, durante um período de 8 anos, e que mais de 40 milhões foram afetadas por essas doenças durante esse mesmo período (Grant, et al., 2020).

Por isso, é importante que se faça uma análise da associação entre a vitamina D, com infecções virais, visto que as síndromes gripais já são esperadas, todos os anos. Pois, qual é o conhecimento científico publicado acerca da associação entre vitamina D e os riscos relacionados a infecção por COVID-19?

Este trabalho objetivou conhecer o que a literatura mundial tem publicado acerca da associação entre vitamina D e riscos relacionados a infecção por COVID-19.

2. Metodologia

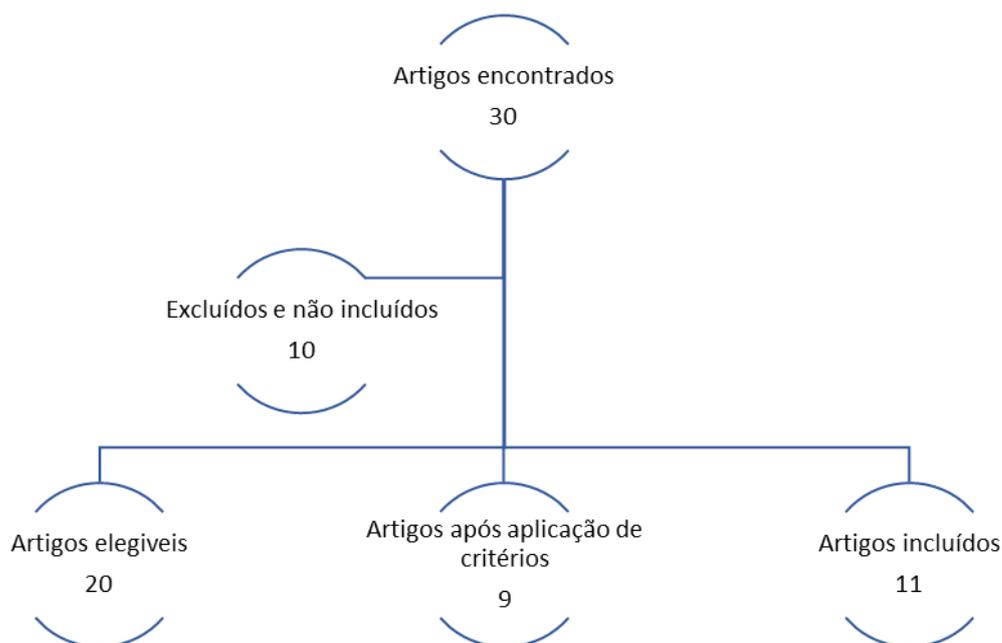
Trata-se de uma revisão integrativa, possuindo características de abordagem clínica, através da definição, procura de artigos dispostos nas bases de dados bem como a avaliação desses artigos e a direção da busca por informações relevantes, através da metodologia descrita por Mendes, et al., (2008). Essa revisão foi baseada nas publicações constantes nas bases de dados PUBMED e SCIELO, com artigos no espaço temporal dos primeiros 5 meses do ano de 2020, sendo de janeiro a maio, todos os artigos foram encontrados utilizando-se as combinações dos seguintes descritores dispostos no DECs: COVID-19, infections, Vitamin D, infecção e Vitamina D, utilizando-se os operadores booleanos, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol.

Foram incluídos estudos dos idiomas inglês, português e espanhol, os quais dispunham de texto integral e acesso aberto, e cujo título, resumo ou abstract fizessem referências ao assunto abordado nesse estudo.

Quanto aos aspectos éticos utilizados nessa revisão, as definições e os resultados utilizados pelos autores dos estudos selecionados para a análise foram reproduzidos fidedignamente e sem sofrer nenhum tipo de alteração.

Desenho do estudo:

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Quadro 1. Estudos sobre vitamina D e suas associações.

Autores	Investigações
Jakovac (2020)	COVID-19 e Vitamina D
Silberstein (2020)	Vitamina D e IL-1 e IL-6
Hastie et al., (2020)	COVID-19 e Vitamina D
Hribar, et al., (2020)	COVID-19, Vitamina D e Parkinson
Misra, et al., (2020)	COVID-19, Vitamina D e medicamentos reumatológicos
Ebadi, Montano-Loza (2020)	COVID-19 e Vitamina D

Fonte: Autores.

De acordo com o que está apresentado no Quadro 1 observa-se que 8 dos 11 estudos realizaram associações entre vitamina D, COVID-19 e outros fatores, sendo que a média de estudos que fizeram essa associação foi de $5,5 \pm 0,7$.

Quadro 2. Características dos parâmetros bioquímicos avaliados nos estudos.

Autores	Dados bioquímicos
Hastie, et al., (2020)	25 (OH) D
Silberstein (2020)	IL-1 e IL-6
Caccialanza, et al., (2020)	25 (OH) D

Fonte: Autores.

Conforme apresentado no Quadro 2, sobre as características dos parâmetros bioquímicos avaliados nos estudos, apenas três dos estudos avaliaram a relação entre dados bioquímicos e sua associação com a vitamina D, sendo a média de estudos que avaliaram os parâmetros bioquímicos foi de $5,5 \pm 3,5$.

3.1 Metabolismo da vitamina D

O metabolismo da vitamina D é amplamente estudado pela literatura, a vitamina D₃ é produzida na pele através de exposição dos indivíduos aos raios solares, tanto a vitamina D₃ quanto a oriunda da dieta ou de suplementação, são convertidas em 25 (OH) D no fígado (Ilie, et al., 2020), logo após é convertido para o substrato 1,25 (OH) D, também conhecido por calcitriol, que são transportados no soro através de ligação com proteínas específicas, uma das funções básicas do calcitriol é fazer a regulação de cálcio no organismo (Hribar, et al., 2020).

Uma das funções básicas da vitamina D no organismo é a regulação de cálcio e fósforo, como já citado anteriormente, e sua Hipervitaminose é raro de acontecer, visto que seria necessária uma exposição demasiada aos raios ultravioleta (Jakovac, 2020), e portanto estaria mais relacionada a suplementação, porém há poucos estudos sobre esse assunto disponíveis na literatura (Misra, et al., 2020).

Poucos alimentos são fontes de vitamina D, a síntese dessa vitamina na pele é a principal fonte, sendo assim a vitamina D₃ é sintetizada na pele através de exposição aos raios solares (Marik, et al., 2020).

3.2 Associação entre vitamina D e infecções virais

Segundo Grant et al., (2020), diversos estudos apontam para as ações da vitamina D em redução das atividades microbianas inflamatórias. Essa vitamina auxilia no aumento da imunidade diminuindo a atividade de citocinas, a qual já foi descrita em modelos experimentais como fator de redução para influenza A (Ilie, et al., 2020).

Mesmo com estudos em modelos experimentais, *in vitro* e *in vivo*, alguns autores não acharam associação entre a vitamina D e infecções virais, mas essa hipótese não é descartada, tendo em vista os inúmeros estudos comprovados na literatura (Hribar, et al., 2020).

A vitamina D já foi associada com a redução de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral α e interferon γ , e sua suplementação pode ser moduladora do sistema imune, também auxiliando e atuando como antioxidante (Grant et al., 2020).

Misra et al., (2020), apontam diferentes resultados em relação a vitamina D e seus efeitos sobre as doenças virais, e se utilizam da literatura para aprofundar sobre medicamentos. O potencial da vitamina D já é conhecido por se relacionar a infecções virais e respiratórias por isso também é associado como efeito protetor quando se trata de COVID-19 (Jakovac, 2020).

As concentrações séricas de vitamina D tendem a ser reduzidas conforme o processo de envelhecimento, por isso talvez estaria relacionado a como os idosos estão mais propensos a serem acometidos por COVID-19 (Grant et al., 2020).

A infecção por COVID-19 está fortemente relacionada entre o Sars-Cov-2 e ao sistema imunológico, pois além das atividades virais, ainda há a ativação de citocinas pró-inflamatórias (Hastie, et al., 2020), então foi observado uma associação entre a vitamina D sendo capaz de modular a resposta inflamatória, reduzindo e impedindo a liberação dessas citocinas (Ilie, et al., 2020).

3.3 Infecção aguda do trato respiratório

O resfriado usualmente conhecido por ser comum o surgimento em várias épocas, é causado por diversos vírus, tanto esse resfriado quanto COVID-19 migram gradualmente para apresentação de sintomas semelhantes (Marik, et al., 2020), porém COVID-19 possui alguns sintomas que não são muito característicos nos resfriados comuns, sendo eles tosse e fadiga muscular, já em relação a coriza e congestão nasal não é tão comum em COVID-19 e sim nos resfriados (Kakodkar, et al., 2020).

O foco especial na vitamina D relacionando-a às infecções do trato respiratório se deve pelo aumento dos estudos e seus resultados correlacionando a suplementação com essa vitamina e o aumento da imunidade (Jakovac, 2020), com redução dos níveis de inflamação e ativação do sistema imunológico (Caccialanza, et al., 2020).

COVID-19 tem características correlatas às da influenza, porque as duas são patologias do trato respiratório, nessas duas patologias a forma clínica pode diversificar entre um quadro assintomático de pneumonia até um quadro mais severo (Hastie, et al., 2020), essas duas patologias também têm em comum a sua forma de contágio, uma condição que caracteriza a taxa de contágio em infecções é o número principal de reprodução (Hribar, et al., 2020), sendo que as taxas de reprodução por COVID-19 são maiores e portanto os pacientes que apresentam essa patologia transmitem cerca de 1,5 mais vezes que os indivíduos acometidos por influenza (Kakodkar, et al., 2020).

3.4 Vitamina D e COVID-19

Estudos avaliando os pacientes que evoluíram para óbito com complicações de COVID-19 e a deficiência de vitamina D, observaram uma correlação entre o maior número de pacientes que apresentaram deficiência para essa vitamina, associada a diversas patologias (Hastie, et al., 2020), alguns fatores podem contribuir para que a vitamina D não esteja ativa no organismo, dentre eles podem ser citados, a etnia, a menor exposição aos raios solares e a localização geográfica a qual se reside (Ebadi, Montano-Loza, 2020).

Ilie, et al., (2020), não encontraram correlação entre as concentrações médias de vitamina D e a eventualidade de COVID-19 na população, assim como não encontram nenhuma associação entre as médias de vitamina D e o número de óbitos provocado por COVID-19.

A vitamina D tem sido sugerida por diversos estudos como sendo benéfica e possuindo efeitos protetores relacionados aos riscos de COVID-19 (Jakovac, 2020), no entanto também há estudos que não fazem nenhuma associação entre essa vitamina e os efeitos positivos no trato respiratório (Ilie, et al., 2020), visto que como se trata de uma doença nova, ainda são necessários mais estudos que comprovem a real eficácia dessa vitamina quando associada a infecção de COVID-19 (Hastie, et al., 2020).

A vitamina D tem sido apontada como um dos fatores de proteção para o risco de COVID-19, pois os receptores dessa vitamina se encontram amplamente distribuídos no trato respiratório (Hribar, et al., 2020), a ativação da vitamina D é conduzida por processos de estimulação, portanto as concentrações adequadas de 25 (OH) D é importante para evitar complicações e replicações virais no organismo (Ebadi, Montano-Loza, 2020).

4. Considerações Finais

Portanto, no presente estudo após fazer um levantamento da literatura em relação a associação entre vitamina D e os riscos associados a infecção por COVID-19, observou-se que estudos estão sendo realizados buscando essa correlação entre a deficiência de vitamina D e as infecções virais e como podem impactar como fator de risco para COVID-19.

A vitamina D tem sido associada com infecções virais e sua importância aumentou durante a pandemia de COVID-19, mesmo com estudos in vitro e em modelo experimental, são necessários mais estudos que investiguem sobre as dosagens dessa vitamina em indivíduos de faixas etárias diferentes, porque sabe-se que a vitamina D tem sido um alvo

promissor para redução de complicações de doenças do trato respiratório, incluindo COVID-19.

Referências

Caccialanza, R., Laviano Alessandro, L. F., Montagna, E., Bruno, R., Ludovini, S., Corsico, A. G., Sabatino, A. D., Belliato, M., Calvi, M., Lacona, I., Grugnetti, G., Bonadeo, E., Muzzi, A., & Cereda, E. (2020). Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*. 74. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>.

Ebadi, M., Montano-Loza, A. J. (2020). Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European Journal of clinical nutrition*. 12, 1-4. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0661-0>.

Grant, W. B., Lahore H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., Bhattoa, & Harjit, P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 12(988). <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.

Hastie, C. E., Mackay, D. F., Hoo, F., Celis-Morales, C., Katikireddi, S. V., Niedzwiedz, C, L., Jani, B. D., Welsh, P., Mair, F. S., Gray, S. R., O'Donnell, C. A., Gill, J. Mr., Sattar, N., & Pell, J. P. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic syndrome: clinical Research & reviews*. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>.

Hrisbar C., Cobbold, P. H., & Church, F. C.. (2020). Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sciences*, 10(5), 284. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050284>.

Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and experimental research*. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>.

Jakovac, H. (2020). COVID-19 and vitamin D – Is there a link and na opportunity for intervention? American Journal of physiology endocrinology and metabolism. 318(5), 589. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>.

Kakodkar, P., Kaka, N., & Baing, M. N. (2020). A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). Cureus. 12 (4), <https://doi.org/10.7759/cureus.7560>.

Marik, P. E., Kory, P., & Varon, J. (2020). Does vitamin D status impact mortality from SARS-Cov-2 infection? Medicine in drug Discovery. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100041>.

Misra, D., Prasanna, A, V., Gasparyan, A. Y., & Zimba, O. (2020). Rheumatologist's perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutics targets. Perspectives in rheumatology. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9>.

Silberstein, M. Vitamin D: a simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? Medical Hypotheses. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109767>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Anne Karynne da Silva Barbosa – 30%

Jessica Marques da Hora Rocha – 20%

Antonia Vanessa Leal de Sousa – 20%

Wenna Lúcia Lima – 30%