

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE MEDICINA

NÍCOLAS APRATTO DE ALMEIDA

**VITAMINA D E A COVID-19 IMPACTOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E  
OS RISCOS DA AUTO-SUPLEMENTAÇÃO**

MACEIÓ

2023

NÍCOLAS APRATTO DE ALMEIDA

VITAMINA D E A COVID-19 IMPACTOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E OS  
RISCOS DA AUTO-SUPLEMENTAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado a coordenação do curso de  
Medicina da Universidade Federal de  
Alagoas

Orientador: Edoarda Vasco De  
Albuquerque Albuquerque

MACEIÓ

2023



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE MEDICINA

## DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o discente Nícolas Apratto de Almeida (matrícula número: 18110615), cumpriu todas as exigências para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), conforme “Normas para Produção do TCC”, aprovadas pelo colegiado do curso em 24 de julho de 2019. O TCC realizado pelo discente acima, concluído em 17/01/2023, intitula-se: **VITAMINA D E A COVID-19 IMPACTOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E OS RISCOS DA AUTO-SUPLEMENTAÇÃO**, que faz parte do livro **COVID – A DOENÇA QUE MOVIMENTOU A CIÊNCIA. II VOL.II.**

Maceió, 17 de abril de 2023

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** DAVID COSTA BUARQUE  
Data: 21/04/2023 11:51:49-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Ms. David Costa Buarque  
Coordenador do Curso de Medicina  
Faculdade de Medicina - FAMED/UFAL.  
SIAPE: 1890810



# COVID-19

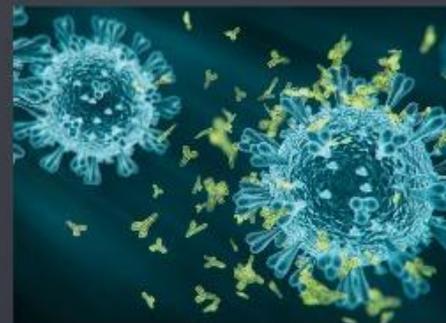
A DOENÇA QUE  
MOVIMENTOU A  
CIÊNCIA

II Edição

Volume 02

Organizadores

Guilherme Barroso L De Freitas  
Sophia Maria Rocha Campos



EDITORA PASTEUR

2021 by Editora Pasteur  
Copyright © Editora Pasteur  
Texto e conteúdo de responsabilidade dos seus respectivos autores

**Editor Chefe:**

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

**Corpo Editorial:**

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira  
Dra. Aldenora Maria X Rodrigues  
Bruna Milla Kaminski  
Dr. Daniel Brustolin Ludwig  
Dr. Durinézio José de Almeida  
Dr. Everton Dias D'Andréa  
Dr. Fábio Solon Tajra  
Francisco Tiago dos S Silva Júnior  
Dra. Gabriela Dantas Carvalho  
Dr. Geison Eduardo Cambri  
MSc. Guilherme Augusto G. Martins

Dr Guilherme Barroso L de Freitas  
Dra. Hanan Khaled Sleiman  
MSc. Juliane Cristina de A Paganini  
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz  
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira  
Dra. Márcia Astrês Fernandes  
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli  
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales  
MSc. Raul Sousa Andreza  
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.  
COVID-19 a doença que movimentou a ciência/ Guilherme  
Barroso Langoni de Freitas- 2 ed., 2 v. - Irati: Pasteur, 2021.  
1 livro digital; 314 p.; il.

Modo de acesso: Internet

<https://doi.org/10.29327/544492>

ISBN: 978-65-867-0063-3

1. Medicina 2. Covid-19 3. Ciências da Saúde

I. Título.

CDD 610

CDU 601/618

# CAPÍTULO 31

## VITAMINA D E A COVID-19: IMPACTOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E RISCOS DA AUTO- SUPLEMENTAÇÃO

*Palavras-chave: Covid-19; Sars-cov 2; Vitamina D*

BRENA LETICIA RAMOS DE MELO<sup>1</sup>  
ALINE VITAL CAVALCANTE<sup>1</sup>  
EDUARDO LUCAS DAS NEVES LIMA<sup>1</sup>  
FABIANA TORRES VALADARES<sup>1</sup>  
IGOR DE HOLANDA ARGOLLO CERQUEIRA<sup>1</sup>  
JÚLIA GUIMARÃES LIMA<sup>1</sup>  
LIZIANNY NADIR TENÓRIO DE ARAÚJO TOLEDO<sup>1</sup>  
MARIA AUGUSTA OLIVEIRA AMANDO<sup>1</sup>  
MARYLÂNIA BEZERRA BARROS<sup>1</sup>  
NÍCOLAS APRATTO DE ALMEIDA<sup>2</sup>  
RAFAEL ALVES DE MENDONÇA<sup>2</sup>  
EDOARDA V. DE A. ALBUQUERQUE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Discente - Medicina do Centro Universitário Tiradentes.

<sup>2</sup>Discente - Medicina da Universidade Federal de Alagoas.

<sup>3</sup>Docente - Centro Universitário Tiradentes.

## INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio esteróide cuja principal função biológica é a manutenção dos níveis séricos de cálcio e fósforo dentro da normalidade, atuando ativamente no metabolismo ósseo. Cerca de 80 a 90% da principal fonte de vitamina D é a sua formação através da pele durante a exposição à luz solar e, apenas 10% a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta (CASTRO, 2011). Pela sua ação tradicionalmente conhecida no metabolismo do cálcio, sua deficiência na infância está associada ao raquitismo, doença que causa deformidades esqueléticas e fraqueza muscular (CDC, 2021). No entanto, estudos experimentais têm mostrado relação entre a vitamina D com a modulação do sistema imunológico, associando-a a ações antiproliferativas, pró-diferenciativas e imunomoduladoras, com possíveis repercussões em doenças como câncer, doenças cardiovasculares e autoimunes (NAGPAL, 2005).

Trazendo ao contexto da infecção por COVID-19, uma série de estudos tem examinado o papel potencial da vitamina D na proteção contra infecções do trato respiratório superior e inferior (PEREZ *et al.*, 2017). Considerando-se a expressão de receptores de vitamina D em macrófagos e linfócitos, é amplamente especulada a hipótese de ações não calcêmicas deste hormônio e a relação entre níveis de vitamina D e o prognóstico pós-infecção por coronavírus (BILEZIKIAN *et al.*, 2020).

As altas taxas de mortalidade devido a infecção pelo SARS-COV-2, aliada a uma disseminação e fácil acesso às informações de carácter científico à população leiga, reflete em maiores questionamentos sobre o possível papel da suplementação de vitamina D na prevenção e combate à infecção pelo novo coronavírus. De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

(SBEM) e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), não existem evidências clínicas para a solicitação do nível sérico de vitamina D, 25(OH)D, para a população adulta sem comorbidades, portanto a triagem populacional indiscriminada não está indicada. Da mesma forma, a reposição da vitamina D deve ser considerada em indicações clínicas específicas e deve ser orientada por profissionais.

Nas últimas décadas se evidenciou um expressivo aumento em estudos envolvendo a vitamina D e seu reconhecimento na homeostase sistêmica. Nesse contexto, estudos epidemiológicos mostram que grande parcela da população mundial apresenta níveis baixos de vitamina D, independente de aspectos intrínsecos populacionais que podem interferir nos seus níveis. No entanto, há muito a ser consolidado como quais fatores estariam envolvidos em significativa parcela da população apresentar níveis baixos, as repercussões desta e quais seriam os pontos de corte ideais para o ensaio laboratorial para orientar uma pesquisa epidemiológica mais precisa.

Estudos de revisão sistemática sugerem a correção da deficiência como fator protetor de doenças crônicas e redução da mortalidade (ROSEN, 2012; BOUILLON *et al.*, 2013). Entretanto, são estudos escassos e incapazes de demonstrar evidências sobre outros efeitos que vêm sendo descritos, o que não justifica a suplementação (FERREIRA *et al.*, 2018). Assim, o uso de suplementos alimentares e automedicação deve ser considerado com maior cautela, pois há riscos inerentes, como a intoxicação por alta dosagem, que pode apresentar um espectro de complicações assintomáticas agudas, com risco de vida. Por fim, o objetivo desta revisão é unir atualizações e evidências que relacionam o papel da vitamina D com o COVID-19, assim como, as repercussões da suplementação em sistemas diversos, dando ênfase ao sistema imunológico.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, realizada no período de junho a agosto de 2021, por meio de pesquisas em livros disponíveis em bibliotecas virtuais e nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: COVID-19, SARS-CoV-2 e Vitamina D. Desta busca foram encontrados 969 artigos que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol publicados em 2020 e 2021 para a temática vitamina D e COVID-19, e dos últimos 08 anos para o tema Vitamina D e Sistema imunológico. Estudos do tipo revisão bibliográfica, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 18 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Fisiologia da Vitamina D, tendo como subtópicos síntese da vitamina D, ações da Vitamina D, evidências entre vitamina D e o sistema imunológico e níveis da Vitamina D; Vitamina D e COVID-19 o que a literatura nos mostra e Auto-suplementação da vitamina D.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiologia da vitamina D

### Síntese da vitamina D

A vitamina D ativa (1,25-dihidroxi-vitamina D ou calcitriol) é um hormônio lipossolúvel intimamente relacionado com a

homeostasia do cálcio e do fósforo. É resultado de duas etapas consecutivas de hidroxilação, que ocorrem no fígado e no rim, respectivamente. Seus precursores podem ser obtidos principalmente a partir de duas fontes: pró-Vitamina D (7-deidrocolesterol) e ergocalciferol (MOLINA, 2021).

A pró-Vitamina D é um precursor da vitamina D derivado do colesterol encontrado na pele que, ao entrar em contato com a radiação ultravioleta sofre isomerização formando a vitamina D3 (7-deidrocolesterol ativado ou colecalciferol). Já o ergocalciferol (vitamina D2) é obtido a partir da dieta com a ingestão de derivados vegetais e peixes como atum e salmão. Em menor quantidade, a vitamina D também pode ser obtida a partir de óleo de peixe, leite fortificado e ovos. (MOLINA, 2021). Tanto o colecalciferol quanto o ergocalciferol serão transportados até o fígado para a primeira etapa de hidroxilação, formando, assim, a 25-hidroxivitamina D. Esse metabólito é a forma principal circulante de vitamina D, transportada ao rim por meio da proteína de ligação à vitamina D (DBP), onde será filtrada. (CHRISTAKOS *et al.*, 2016).

No túbulo renal proximal, a 25-hidroxivitamina D sofre a segunda etapa de hidroxilação, formando a partir da ação da 1 alfa-hidroxilase a 1,25-dihidroxivitamina D, forma ativa do hormônio. (CHRISTAKOS *et al.*, 2016). Esse processo é bastante sensível e regulado, com sua intensificação em níveis baixos de  $Ca^{2+}$  e sua diminuição na presença de níveis elevados de  $Ca^{2+}$ . (MOLINA, 2021)

Os níveis séricos de vitamina D são influenciados por diversos fatores, como a obesidade, exposição solar, atividade física, estado nutricional, pigmentação da pele e medicações. Pacientes que sofreram cirurgia bariátrica e indivíduos com insuficiência renal crônica têm maior risco de apresentar deficiência de vitamina D. Pessoas de etnia negra necessitam de 3-5 vezes mais exposição ao sol que as de etnia branca para produzirem

as mesmas quantidades de vitamina D. O uso de protetor solar de fator 30 diminui a produção de vitamina D em mais de 95%. Anticonvulsivantes e drogas antirretrovirais aceleram o catabolismo da vitamina D. Fontes endógenas de vitamina D duram duas vezes mais tempo no organismo que as exógenas. (MOLINA, 2021).

### **Ações da Vitamina D**

Apesar de sua importante função na regulação do metabolismo do cálcio, a vitamina D em sua forma ativa possui diversos outros efeitos sistêmicos.

**Ossos:** os efeitos da vitamina D no osso estão intimamente relacionados com o balanço de cálcio no organismo. No balanço negativo de cálcio, a vitamina D, em ação conjunta com o paratormônio (PTH), promoverá o aumento da reabsorção e redução da mineralização óssea. Já no balanço positivo de cálcio, ocorrerá reabsorção e formação de matriz óssea por meio da ação da vitamina D sobre o receptor de vitamina D (VDR) em células osteoprogenitoras, por meio do aumento da expressão de RANKL e formação dos osteoclastos, e osteoblastos maduros que diminuem a expressão de RANKL, promovendo os efeitos anabólicos (CHRISTAKOS *et al.*, 2016).

**Intestino:** ocorre principalmente o aumento da absorção de cálcio a partir da estimulação do transporte transcelular de cálcio intestinal, aumentando a expressão do canal de cálcio da membrana apical (TRPV6) (*transient receptor potential vanilloid 6*) e da proteína ligadora de cálcio, calbindina-D9k. É possível que a calbindina atue modulando o influxo de cálcio mediado pelo TRPV6. A calbindina também pode atuar para tamponar o cálcio, evitando que os níveis tóxicos se acumulem nas células intestinais (CHRISTAKOS *et al.*, 2016).

**Rim:** promove aumento da reabsorção renal de cálcio no túbulo contorcido distal a partir da entrada de cálcio pelo TRPV5 (*transient receptor potential vanilloid 5*). O transporte de cálcio no túbulo contorcido proximal corresponde à reabsorção de 65% do cálcio filtrado e é um processo passivo e independente (CHRISTAKOS *et al.*, 2016).

### **O que há de evidências entre Vitamina D e o sistema imunológico?**

O interesse acadêmico nas ações da vitamina D para além da sua atuação no metabolismo do cálcio tem crescido nas últimas décadas, à medida em que houve a descoberta da expressão do receptor de vitamina D em praticamente todos os tecidos do corpo, fato que suscita a busca por ações desta molécula que não a homeostase do cálcio. Assim, diversas hipóteses passaram a ser formuladas e estudadas, como que a suplementação de vitamina D pudesse evitar infecções respiratórias agudas, uma vez que a sua incidência é muito maior quando os níveis de vitamina D tendem a ser menores pela exposição solar insuficiente (BERGMAN, 2020). Desde então, cada vez mais estudos apontam relações consistentes entre a vitamina D e a resposta normal a infecções, notadamente virais e bacterianas.

Desta forma, é necessário diferenciar duas populações gerais, sendo a primeira composta por indivíduos os quais têm níveis considerados suficientes de vitamina D circulantes, e a segunda, por indivíduos em insuficiência, seja ela franca ou mais próxima ao limite inferior da normalidade.

Posto isso, é notório que pessoas sob certas condições ou localidades, tais como gravidez, infância e moradores de regiões de maior latitude estão em maior risco de insuficiência de vitamina D, sendo objetos especialmente interessantes de estudos neste sentido (MAILHOT, 2020). Corroborando

estes dados, no estudo de Martineau *et al* em que houve a compilação de dados de 11.000 pacientes em 25 ensaios clínicos randomizados, foi demonstrado um efeito geral preventivo da vitamina D contra infecções respiratórias agudas. Este resultado foi mais importante em indivíduos em insuficiência ou deficiência de vitamina D, notando-se menor efeito naqueles com níveis adequados do hormônio.

A partir disto, pode-se discorrer acerca das funções moleculares e celulares desta substância. A observação dos receptores de vitamina D intracelulares em células do sistema imunológico suporta a tese de que esta vitamina tem papel regulador da imunidade inata e adquirida. Além disso, a detecção de patógenos pelo sistema imunológico desencadeia a produção e atividade da enzima CYP-27B1, a qual intermedia a produção local de vitamina D, sendo inferida a possibilidade de que ela possa exercer atividade parácrina para além da homeostase do cálcio (MAILHOT, 2020). De fato, o VDR atua como fator de transcrição e é expresso em quase todos os tipos celulares, estimando-se que cerca de 500 a 1000 genes são ativados por ele, muitos destes relacionados ao sistema imunológico.

Assim sendo, pode-se notar a expressão diferencial de genes nos linfócitos, macrófagos e células apresentadoras de antígenos em situações de normalidade e de deficiência da vitamina D (MAILHOT, 2020). Desse modo, observa-se a mudança no perfil de liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) IL-6 e TNF- $\alpha$ , ocorrendo a redução destas, algo que implica em um estado possivelmente menos inflamatório e mais eficiente do ponto de vista do combate à infecção, com melhor resposta do hospedeiro e recuperação mais veloz (MAILHOT, 2020). Em particular, a atividade antimicrobiana do sistema imunológico, destacadamente pelas catelicidinas e interleucinas, é influenciada fortemente pela vitamina D. As

catelicidinas são substâncias antimicrobianas que agem destruindo a membrana celular de patógenos e estão presentes na forma do hCAP 18 (molécula antimicrobiana 18), expressa em neutrófilos, macrófagos, monócitos e células epiteliais (MOISE, 2020).

### **Níveis de Vitamina D**

A hipovitaminose D é um problema mundial de saúde pública e o Brasil apresenta uma elevada prevalência dessa deficiência. Apesar disso, a recomendação da avaliação laboratorial é restrita aos indivíduos com risco para ela como idosos acima de 60 anos, pacientes com raquitismo ou osteomalácia, obesos, gestantes e lactentes, pacientes com síndrome de má-absorção, idosos com história de queda e fratura, insuficiência renal ou hepática, hiperparatireoidismo, neoplasias, dentre outras comorbidades (MAEDA *et al.*, 2014). Não existem evidências para solicitação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D para a população adulta sem comorbidades, portanto, a triagem populacional indiscriminada não está indicada (FERREIRA *et al.*, 2018).

No entanto, o número de solicitações desse exame laboratorial aumenta progressivamente. No hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) houve um aumento, entre 2007 e 2011, de 700% no número de dosagens, sem aumento equivalente no número de pacientes. Estima-se que isso está altamente relacionado com o aumento dos estudos que demonstraram baixas concentrações de vitamina D em populações estadunidenses (LICHTENSTEIN *et al.*, 2013).

Para título de mensuração, utiliza-se a dosagem de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) baseado em cromatografia, que é o padrão-ouro, com objetivo de avaliar o quadro do paciente, pois é o metabólito mais abundante desse hormônio. (MAEDA *et al.*, 2014)

O posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial em 2018 sugere os seguintes intervalos com relação aos valores ideais de 25-hidroxivitamina D (FERREIRA *et al.*, 2018):

1. Acima de 20 ng/mL: população saudável até 60 anos
2. Entre 30-60 ng/mL: populações de risco

Não existe um consenso quanto ao valor de corte para a “suficiência em vitamina D” (MAEDA *et al.*, 2014), no entanto, valores acima de 100 ng/mL trazem risco de toxicidade e hipercalcemia (FERREIRA *et al.*, 2018). Dentre os sintomas da intoxicação, encontram-se vômitos recorrentes, dor abdominal, poliúria, desidratação, apatia e confusão mental (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA *et al.*, 2018).

Com relação às doses de manutenção diárias de vitamina D, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda de acordo com a faixa etária e/ou comorbidades. Para adultos, doses de 400 a 2000 UI/dia. Para idosos, doses de 1000 a 2.000 UI/dia ou 7.000-14.000 UI/semana. Já para indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes, podem ser necessárias doses cerca de duas a três vezes maiores (MAEDA, 2014). Interessante notar que as maiores doses são destinadas a indivíduos considerados população de risco, enquanto as doses do limite inferior são as recomendadas para a população geral.

No caso de um nível inferior ao desejado de 25-hidroxivitamina D, normalmente abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L), é necessário realizar um esquema de ataque com 7.000 UI/dia (50.000 UI/semana) de vitamina D por 6 a 8 semanas. Após esse período, faz-se o protocolo de manutenção com as doses supracitadas. Caso a meta não tenha sido atingida após a dose de ataque, é possível

propor um novo ciclo a fim de normalizá-lo (MAEDA, 2014).

### **Vitamina D e COVID-19 - o que a literatura nos mostra?**

Com o surgimento da pandemia da COVID-19, esforços globais voltaram-se para a contenção do vírus. Nesse ponto, além das medidas de isolamento e higienização, diversos estudos foram realizados na tentativa de encontrar evidências de medicamentos que poderiam ser utilizados na cura ou impedir o agravamento do quadro, como remdesivir, favipiravir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, dentre outros (ATZRODT *et al.*, 2020).

Tendo em vista os resultados positivos da suplementação de vitamina D na prevenção de síndromes respiratórias agudas, é natural supor que esta poderia exercer efeito sobre a infecção pelo vírus pandêmico. De fato, um estudo conduzido por Rhodes *et al.* apresentou uma ligação clara entre a mortalidade por COVID-19 e a latitude de diferentes países, observando-se 4,4% de aumento na mortalidade após a latitude de 28°N, que permaneceu mesmo após o ajuste por idade. No entanto, alguns outros fatores relacionados à exposição aos raios ultravioleta poderiam contribuir para este efeito como a supressão da ativação de linfócitos T na pele. Assim, a vitamina D, partindo da premissa do seu papel na re-gulação do sistema imune, poderia garantir imunidade antiviral por meio de mecanismos que se sobrepõem às respostas antibacterianas como a indução de catelicidina e defen-sinas, que podem bloquear a entrada do vírus nas células, bem como suprimir a replicação viral (BILEZIKIAN *et al.*, 2020).

Pensando nos pulmões, principal alvo do SARS-CoV-2, a vitamina D poderia modular a tempestade de citocinas, uma reação que ocorre pelas células epiteliais pulmonares infectadas, que liberam uma série de citocinas e

quimiocinas, atraindo células do sistema imune inato e adaptativo e leva a uma disfunção da barreira epitelial e vascular, situação que está relacionada com uma maior morbimortalidade (BILEZIKIAN *et al.*, 2020). Apesar de não ter sido demonstrado para o SARS-CoV-2, em outros patógenos respiratórios, a ação da vitamina D sobre macrófagos alveolares pulmonares está relacionada a um aumento da neutralização viral e modulação de resposta pró-inflamatória (BILEZIKIAN *et al.*, 2020).

Uma metanálise que envolveu 26 estudos observacionais e comparou a prevalência da deficiência de vitamina D de acordo com a gravidade da doença em indivíduos adultos com COVID-19, demonstrou uma alta prevalência de deficiência de vitamina D, especialmente idosos, e, apesar de não estar associada com a infecção por COVID-19 propriamente dita, observaram uma associação positiva entre a deficiência e a gravidade da doença (PEREIRA *et al.*, 2020). Isso também pode estar associado com fatores confundidores como idade, sexo, comorbidades prévias e a falta de clareza nos métodos de análise de vitamina D utilizada pelos estudos, o que representam grande risco de viés (PEREIRA *et al.*, 2020).

Ainda com a análise de prognóstico entre infecção da COVID-19 e nível de vitamina D, a metanálise conduzida por Yisak *et al.*, que analisou 09 estudos com diversos desenhos, demonstrou uma possível correlação entre os dois fatores. No entanto, não é possível conferir causalidade a partir dos dados encontrados, pois seria necessário afastar possíveis confundidores que já indicariam um pior prognóstico de base.

Por fim, outra metanálise que investigou a suplementação de vitamina D nos desfechos de pacientes com COVID-19 e envolveu 05 estudos, sendo 3 deles ensaios clínicos randomizados e 2 do tipo quase-experimental, não encontrou diferenças significativas no uso da vitamina D em desfechos como mortalidade,

taxa de admissão em UTI ou ventilação mecânica (RAWAT *et al.*, 2021). No entanto, mostram a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados bem elaborados para determinar com mais precisão a eficácia do tratamento.

### **Auto-suplementação da vitamina D**

Nos últimos quase 100 anos que sucederam as políticas de fortificação de alimentos com vitamina D, foi possível observar a grande redução global do raquitismo, sendo erradicado em alguns países, como os Estados Unidos (LIM, 2020; THADHANI, 2020). Por outro lado, o aumento da disponibilidade de suplementos vitamínicos de livre venda, na maioria das vezes ausentes de instruções para uma administração segura, tem levado ao aumento da ocorrência de toxicidade por vitamina D. (LIM, 2020). Esta condição, que compreende um espectro de complicações assintomáticas a agudas, pode oferecer risco de vida, e o seu reconhecimento faz-se cada vez mais necessário na prática médica.

Apesar do fato de cerca de 1 milhão de pessoas se encontrarem em situação de deficiência ou insuficiência de vitamina D, a maioria delas em países menos desenvolvidos ou em regiões de maior risco, como abordado anteriormente, um número crescente de indivíduos está exposto a níveis tóxicos de vitamina D, principalmente pelo uso excessivo de suplementos vitamínicos. Dados do Sistema Nacional de Dados de Toxicidade dos Estados Unidos (NPDS) demonstram que entre 2005 e 2011 foram registrados 4535 casos de intoxicação por vitamina D anualmente, em contraste aos anuais 196 casos entre 2000 a 2005 (LIM, 2020).

A toxicidade por vitamina D é geralmente iatrogênica ou devido a overdose por auto-suplementação, especialmente quando é possível encontrar tais suplementos em farmácias, supermercados e lojas de suplementos *online*. Seu mecanismo se dá, na maioria das

vezes, por excesso de 25(OH)D, a ser convertida em sua forma ativa pela 1<sup>a</sup> hidroxilase renal. Em raros casos, a produção endógena pode estar aumentada e causar toxicidade. A toxicidade por suplementação é potencializada pela ingestão maior que 4000 IU diários por longos períodos, usualmente anos, valor acima do recomendado pela SBEM para doses de manutenção, na casa de 2000 UI diários resultando em concentrações de 25(OH)D na faixa entre 50-150 ng/mL. (MAEDA,2014) Desta forma, o excesso de vitamina D circulante leva a super ativação do receptor VDR, com aumento da expressão dos genes por ele regulados (LIM, 2020).

Três hipóteses foram formuladas para descrever este fenômeno, sendo (1) aumento da ingestão de vitamina D aumenta a concentração sérica da forma ativa, por um excesso de substrato, (2) a ingestão aumentada satura a capacidade da proteína ligadora de vitamina D, e o excesso de 25(OH)D acaba por ter maior afinidade com o VDR do que os demais metabólitos ou (3) a saturação da VDBP pelos metabólitos da vitamina D acarreta a liberação de 1,25(OH)2D, proporcionando maior estimulação do VDR. (ALSHAHRI, 2013).

Quanto a sua apresentação clínica, pode ser variável entre disfunções assintomáticas até um distúrbio neuropsiquiátrico ameaçador à vida. A principal alteração encontrada é a hipercalcemia grave, que pode persistir por prolongados períodos. Sua sintomatologia inclui rebaixamento do nível de consciência, coma, psicose, confusão mental, dor abdominal, êmese, polidipsia, anorexia, constipação, pancreatite, hipertensão, redução do

intervalo QT, elevação do segmento ST, desidratação e nefrocalcinose (LIM, 2020).

Sendo assim, o tratamento desta situação se dá pela estabilização clínica e redução dos níveis calcêmicos, algo que pode ser demorado pela característica lipossolúvel da vitamina D, acumulando-se no tecido adiposo. (ABBAS, 2016) Hemodiálise pode se fazer necessária, assim como o uso de outras medicações como fenobarbital, cetoconazol que objetivem, neste caso, a redução dos níveis de vitamina D ativa circulantes (LIM, 2020)

## CONCLUSÃO

A vitamina D tem chamado a atenção nos últimos tempos devido à sua importância na saúde humana e sua deficiência generalizada na população global. Junto a isso, evidências sugerem que a deficiência de vitamina D pode ter relação com o SARS-CoV 2, no entanto sem tradução em evidências clínicas para seu uso indiscriminado em humanos até o momento.

Tal assunto em destaque, torna obrigatória a realização de mais estudos para compreender esta relação, os impactos e a necessidade da suplementação nesse contexto. É essencial que as informações dadas ao público sejam baseadas em evidências, precisas e oportunas; o que foge disso tem potencial para causar danos. Portanto, é importante cuidado no que se refere à disseminação de notícias sem embasamento científico, auto-suplementação e os seus possíveis riscos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, M. A. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 165, p. 369, 2017.
- ALSHAHRANI, F. & ALJOHANI, N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*, v. 5, p. 3605, 2013.
- ATZRODT, C. L. *et al.* A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *The FEBS Journal*, v. 287, p. 3633, 2020.
- BERGMAN, P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *Journal of Internal Medicine*, v. 289, p. 131, 2020.
- BILEZIKIAN, J. P. *et al.* MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*, v. 183, p. R133, 2020.
- BOUILLON, R. *et al.* Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 98, p. E1283, 2013.
- CASTRO, L. C. G. DE. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 55, p. 566, 2011.
- CHAROENNGAM, N. & HOLICK, M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, v. 12, n. 7, p. 2097, 2020.
- CHRISTAKOS, S. *et al.* Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*, v. 96, p. 365, 2016.
- FERREIRA, E. DOS S. F. *et al.* Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D - Atualização 2018. Biblioteca Digital SBPC/ML, 2018. Disponível em: <<http://bibliotecasbpc.org.br/index.php?P=4&C=0.2>>. Acesso em: 16 set. 2021.
- LICHTENSTEIN, A. *et al.* Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 59, p. 495, 2013.
- LIM, K. & THADHANI, R. Vitamin D Toxicity. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 42, p. 238, 2020.
- MAEDA, S. S. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 58, p. 411, 2014.
- MAILHOT, G. & WHITE, J. H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*, v. 12, p. 1233, 2020.
- MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA, E. *et al.* Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, p. 550, 2018.
- MARTINEAU, A. R. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *British Medical Journal*, v. 356, p. i6583, 2017.
- MOISE, A. & BALESCU-ARION, C. Vitamin D and the Immune System. When? Why? How? *CEACR*, v. 2, p. 0, 2020.
- MOLINA, P. E. *Fisiologia Endócrina*. Porto Alegre: ARTMED; 2021.
- NAGPAL, S. & NA, S.; RATHNACHALAM, R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*, v. 26, p. 662, 2005.
- PEREIRA, M. *et al.* Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, p. 1, 2020.
- PEREZ, M. O. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with Granulomatosis with Polyangiitis: association with respiratory infection. *Clinics*, v. 72, p. 723, 2017.
- RAWAT, D. *et al.* “Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis”. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 15, p. 102189, 2021.
- ROSEN, C. J. *et al.* The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, v. 33, p. 456, 2012.
- YISAK, H. *et al.* Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk Management and Healthcare Policy*, v. 14, p. 31, 2021.