

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19

Maio/2020 - Atualização A

**Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias
e Inovação em Saúde - DGITIS/SCTIE**

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19

Brasília – DF
Maio/2020

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo apresentar informações sobre o uso da vitamina D na prevenção e no tratamento de pacientes com COVID-19.

2. DOS FATOS

Trata-se de despacho proveniente do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública (COE) e encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O referido documento apresenta um e-mail encaminhado pelo profissional Dr. Ronaldo Amaral de Paiva, vinculado à Universidade Federal de Viçosa, intitulado “Ações técnicas efetivas para o combate a Covid-19”. No corpo da mensagem são apresentadas, para análise no âmbito de suas competências e medidas julgadas pertinentes, as informações acerca do uso da vitamina D no tratamento da COVID-19.

3. DA ANÁLISE

Condição clínica

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), é um vírus zoonótico, recém-emergente, primariamente identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. Oficialmente nomeada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como COVID-19, a doença causada pelo vírus se caracteriza como uma doença respiratória grave como pneumonia e insuficiência pulmonar, além de incluir manifestações digestivas e sistêmicas (1,2).

Não há informações consistentes sobre a história natural do vírus, tampouco sobre as medidas eficazes para manejo clínico dos pacientes infectados. Entretanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade e que pode persistir em diferentes tipos de superfície durante considerável espaço de tempo (3).

Em uma recente revisão sistemática com meta-análise de 19 estudos publicados entre 1º de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, foram sumarizadas as características clínicas e laboratoriais da COVID-19. As manifestações clínicas mais prevalentes foram febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%). Entre os achados laboratoriais, foram relatados: a diminuição da albumina (75,8%), a elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%), como mais prevalentes (4).

Tecnologia

A vitamina D é um medicamento aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com indicação para o tratamento auxiliar da desmineralização óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e para a prevenção de fraturas resultantes de quedas em idosos com deficiência de vitamina D. Seu mecanismo de ação atua para regular positivamente a homeostasia do cálcio e do fosfato, facilitando a absorção desses íons no intestino delgado, o que potencializa sua mobilização nos ossos e diminui sua excreção renal. A dosagem terapêutica varia entre uma faixa de 1.000U.I. a 50.000U.I., a depender da patologia e da deficiência sérica de vitamina D (5).

Pergunta de pesquisa

O objetivo desta nota técnica é analisar evidências científicas sobre o uso da vitamina D na prevenção e no tratamento de pacientes com COVID-19.

Para nortear a busca na literatura, foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e *Outcomes* [desfechos]), conforme o **Quadro 1**. Como se trata da análise de evidências acerca do uso de um tipo de tecnologia que contribuiria para a melhora dos parâmetros imunológicos de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, não foram utilizados termos estruturados que especificassem comparadores, desfechos e tipos de estudo.

Quadro 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO).

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)
Intervenção	Vitamina D
Comparador	Sem restrição
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Sem restrição
Tipo de estudo	Sem restrição

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 04 de maio de 2020. As estratégias de busca estão descritas conforme o **Quadro 2** abaixo.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados	Incluídos
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid19 virus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('vitamin d'/exp OR 'vitamin d' OR 'colecalfiferol'/exp)	16	2
Medline (via Pubmed)	(((((COVID-19) OR 2019 novel coronavirus disease) OR SARS-CoV-2) OR 2019 novel coronavirus disease) OR coronavirus disease 2019) OR 2019-nCoV) OR severe acute respiratory syndrome) OR SARS virus) AND (vitamin d OR Cholecalciferol))	20	1

As plataformas de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrial.gov* e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), da Organização Mundial de Saúde (OMS) também foram consultadas. Em ambas, foram utilizados os termos de busca: *SARS-COV-2*, *COVID-19*, *2019 novel coronavirus*, *2019-nCoV*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, *Wuhan coronavirus*, *COVID* e *vitamin D*.

Três estudos foram identificados na plataforma *ClinicalTrial.gov*, dentre eles, apenas um está atualmente recrutando pacientes. O estudo em questão (NCT04344041) é um ensaio clínico randomizado multicêntrico de fase 3 que abordará a progressão da infecção em uma população de 260 pacientes diagnosticados com COVID-19 severa, de 70 anos de idade ou mais, submetidas à superdosagem de vitamina D (400,000 IU) *versus* dosagem padrão da intervenção (50,000 IU). O estudo ainda não possui resultados disponíveis.

Na plataforma de registros da OMS, foram identificados seis registros: um estudo foi apenas autorizado (EUCTR2020-001435-27-FR), dois não iniciaram recrutamento de pacientes (ChiCTR2000031163, ChiCTR2000029732) e três estão em recrutamento. Dois desses estudos (IRCT20200401046909N2, IRCT20200401046909N1) são ensaios clínicos randomizados e têm como objetivos avaliar a eficácia da suplementação da dieta de pacientes recém-infectados por SARS-CoV-2 com 1000 IUs/dia de vitamina D e investigar os seguintes desfechos: diminuição da incidência de infecção, diminuição do tempo de infecção, diminuição da duração da internação hospitalar, diminuição da admissão em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), diminuição do período de incubação, diminuição de linfopenia e diminuição da mortalidade durante os 60 dias de estudo. Nenhum estudo possui resultados disponíveis.

Considerando que nenhum estudo identificado nas plataformas de registro de ensaios clínicos possui resultados disponíveis para análise, o processo de seleção de estudos foi aplicado apenas às referências identificadas nas bases Medline (via Pubmed) e Embase por meio da plataforma Rayyan (6), em duas etapas. Na primeira, foram triados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, de forma que foram pré-selecionados os estudos potencialmente elegíveis. Já na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra para a confirmação da elegibilidade. Foram considerados elegíveis os estudos que fossem ensaios em humanos e medissem os parâmetros imunológicos em resposta a infecções virais e respiratórias.

Dentre as 36 referências recuperadas, foram consideradas elegíveis para análise crítica três publicações: um estudo observacional (7), cujo objetivo foi apresentar um protocolo pragmático para suplementação nutricional precoce de pacientes não críticos internados por doença de COVID-19; uma revisão sistemática (8), cujo objetivo foi fornecer evidências de ensaios clínicos que avaliaram intervenções baseadas em suplementação nutricional para outros tipos infecções virais, com fins a auxiliar na prevenção e cuidado da COVID-19; e uma revisão de literatura abrangente (9) que reportou como um de seus objetivos avaliar o envolvimento da vitamina D na profilaxia e tratamento da COVID-19.

Análise crítica dos estudos incluídos

Caccialanza et al. (2020) (7)

Trata-se de um estudo observacional, cujo objetivo é apresentar um protocolo pragmático para suplementação nutricional precoce de pacientes não críticos internados por COVID-19. O estudo baseia-se na observação de que a maioria dos pacientes com COVID-19 tem reportado na admissão quadro inflamatório e anorexia graves, o que leva a uma redução drástica da ingestão de alimentos e resulta em aumento percentual do desenvolvimento de insuficiência respiratória que requer ventilação não invasiva ou até pressão positiva contínua nas vias aéreas. O método sugerido pelos autores consiste em uma intervenção dietética altamente calórica em uma variedade de consistências diferentes, altamente digeríveis. Propõe ainda que seja ofertada suplementação oral de proteínas de soro de leite, bem como infusão intravenosa de soluções multivitamínicas e oligoelementos multiminerais. Se constatado o déficit de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D), o principal metabólito da vitamina D após conversão no fígado, é recomendado que a vitamina D também seja fornecida aos pacientes de acordo com a necessidade: 50 000 UI de vitamina D/semana se o déficit de 25 (OH) D <20 ng/mL e 25 000 UI/semana se 25 (OH) D ≥20 a <30 ng/mL).

De acordo com os autores do estudo (7), a inclusão da vitamina D na suplementação alimentar dos pacientes com COVID-19 justifica-se pelo surgimento de evidências (10–23) de que sua restauração aos valores normais pode melhorar a

recuperação imunológica durante o tratamento de pacientes com infecção viral, reduzir os níveis de inflamação e ativação imune e aumentar a imunidade contra patógenos. Os autores assumem que estão cientes de que a abordagem empregada no estudo não é precisa, pois deveria ser idealmente guiada por uma avaliação singular de vitaminas e micronutrientes para limitar o risco de danos secundários à superdosagem em consideração às dosagens utilizadas.

Cumprе ressaltar que o estudo não apresenta evidências advindas do uso da vitamina D em tratamento antirretroviral, mas sugere um protocolo de cuidado clínico baseado em evidências advindas de outros estudos com o uso da vitamina D somada a diferentes suplementos alimentares no cuidado de diversos quadros de infecção viral. Portanto, não há evidências da eficácia do protocolo sugerido no tratamento da COVID-19 neste estudo, tampouco na literatura sugerida pelos autores.

Jayawardena et al. (2020) (8)

Nesta revisão sistemática, foram avaliados 43 estudos do tipo ensaio controlado em humanos, que mediram parâmetros imunológicos em infecções virais e respiratórias em resposta ao uso de vitaminas, minerais, nutracêuticos e probióticos. Entre as vitaminas avaliadas, as vitaminas A e D mostraram um benefício potencial, especialmente em populações deficientes dessas substâncias. Foram compiladas evidências de que a vitamina D desempenha mecanismos moduladores da resposta imune inata em infecções virais respiratórias causadas pelos seguintes vírus: influenza A e B, parainfluenza 1 e 2 e vírus sincicial respiratório. Também foram feitas associações estatisticamente significativas entre o baixo status de vitamina D e o aumento do risco de infecções do trato respiratório superior e inferior. Um compilado de evidências também demonstrou que a vitamina D reporta um efeito benéfico em adição à terapia convencional de Peg- α -2b coadministrada com ribavirina em pacientes sem tratamento prévio e com infecção crônica pelo vírus da hepatite V.

Embora essa revisão sistemática reporte evidências positivas de que os princípios nutricionais analisados podem ser úteis na prevenção e no gerenciamento da COVID-19, nenhuma evidência direta reportou o uso da vitamina D na prática clínica preventiva ou no tratamento da doença.

Kakodkar et al. (2020) (9)

O objetivo desta revisão da literatura foi explicar o envolvimento de diferentes micronutrientes, incluindo a vitamina D, na profilaxia e tratamento de infecções virais. Com base em evidências de que a vitamina D atenua o escopo da imunidade adquirida e regenera o revestimento endotelial, este estudo reportou que esse medicamento pode ser benéfico para minimização dos danos alveolares causados pela COVID-19 (9).

Foi apresentada uma evidência de nível I (N = 11.321) de um efeito protetor geral de 12% da suplementação de vitamina D contra infecções bacterianas e virais do trato respiratório agudo (DO ajustado = 0,88, p < 0,001). De acordo com a análise crítica

da revisão, esses efeitos protetores chegariam a 19% naqueles indivíduos no regime diário ou semanal de vitamina D em comparação com aqueles que administravam bolus mensais de vitamina D ($p < 0,001$). Além disso, há um efeito protetor de 70% quando a deficiência de vitamina D é corrigida com suplementação ($p = 0,006$).

Considerando que a evidência apresentada se limita a reproduzir resultados de uma outra revisão (24), que, por sua vez, se trata de uma revisão sistemática com meta-análise, cujo objetivo foi avaliar o efeito geral da suplementação de vitamina D sobre o risco de infecção aguda do trato respiratório e identificar os fatores que modificam esse efeito. Não foram apresentadas evidências do uso da vitamina D para o tratamento ou prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2, causador da COVID-19.

Considerações

Há uma variação muito grande da gravidade, das características clínicas e da progressão da COVID-19 que ainda não foram bem elucidadas. Embora parte dessa variabilidade possa ser explicada por condições pré-existentes e outros fatores de risco, como tabagismo e idade avançada (25), não há explicação atual para a variação na gravidade de pacientes previamente saudáveis e a taxa significativa de infecções graves entre os pacientes mais jovens. Tampouco há evidências de que a deficiência de vitamina D poderia explicar essa variabilidade. A hipótese parece ser promissora, considerando os mecanismos de ação potenciais pelos quais a vitamina D auxilia na prevenção de diferentes infecções virais (26,27), no entanto, deve ser melhor investigada.

4. CONCLUSÕES

Não foram identificadas nos estudos identificados por busca sistemática, evidências robustas e conclusivas quanto à eficácia do uso da vitamina D na prevenção ou tratamento de pacientes com COVID-19.

Em razão da falta de ensaios clínicos do uso da vitamina D em pacientes diagnosticados com COVID-19, os estudos identificados relatam resultados baseados em evidências de tratamentos antirretrovirais com diferentes tecnologias, mas não para o SARS-CoV-2. Além disso, os estudos analisados apresentam limitações do desenho e metodologias adotadas, o que configura um alto risco de viés.

É importante aguardar a divulgação dos resultados dos estudos mais robustos com maior qualidade e rigor metodológicos. Assim, será possível estimar o real benefício da vitamina D na prevenção e/ou tratamento de pacientes com a COVID-19.

O presente documento será atualizado à medida que novas evidências forem encontradas.

5. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Katterine Bonilla-Aldana D, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A Look into the Ecology of this Emerging Disease [Internet]. Vol. 8, Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.3.234.237>
2. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol [Internet]. 28 de março de 2020;30(3):313–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>
4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis [Internet]. 13 de março de 2020;101623. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
5. ADDERA D3 - Mantecorp Farmasa [Internet]. Consulta Anvisa. Bula de medicamento. [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351651342200927/?substancia=3337>
6. Rayyan QCRI [Internet]. [citado 5 de maio de 2020]. Disponível em: <https://rayyan.qcri.org>
7. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, et al. 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 [Internet]. 3 de abril de 2020;110835. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>
8. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 16 de abril de 2020;14(4):367–82. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
9. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Cureus [Internet]. 6 de abril de 2020;12(4):e7560. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.7560>
10. Liu M, Chen F, Liu T, Chen F, Liu S, Yang J. The role of oxidative stress in influenza virus infection. Microbes Infect [Internet]. dezembro de 2017;19(12):580–6.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2017.08.008>

11. Beck MA. Antioxidants and viral infections: host immune response and viral pathogenicity. *J Am Coll Nutr* [Internet]. outubro de 2001;20(5 Suppl):384S – 388S; discussion 396S – 397S. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2001.10719172>
12. Camini FC, da Silva Caetano CC, Almeida LT, de Brito Magalhães CL. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Arch Virol* [Internet]. abril de 2017;162(4):907–17. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-016-3187-y>
13. Weger-Lucarelli J, Carrau L, Levi LI, Rezelj V, Vallet T, Blanc H, et al. Host nutritional status affects alphavirus virulence, transmission, and evolution. *PLoS Pathog* [Internet]. novembro de 2019;15(11):e1008089. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008089>
14. Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status [Internet]. Vol. 85, *British Journal of Nutrition*. 2001. p. S67. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1079/bjn2000296>
15. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The Role of Micronutrients in the Infection and Subsequent Response to Hepatitis C Virus. *Cells* [Internet]. 17 de junho de 2019;8(6). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8060603>
16. Beck MA. The influence of antioxidant nutrients on viral infection. *Nutr Rev* [Internet]. janeiro de 1998;56(1 Pt 2):S140–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.1998.tb01632.x>
17. Meyer M, Jaspers I. Respiratory protease/antiprotease balance determines susceptibility to viral infection and can be modified by nutritional antioxidants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 15 de junho de 2015;308(12):L1189–201. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00028.2015>
18. Baum MK, Campa A, Lai S, Sales Martinez S, Tsalale L, Burns P, et al. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naïve, HIV-infected adults in Botswana: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 27 de novembro de 2013;310(20):2154–63. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280923>
19. Levett-Jones T. Micronutrient Supplementation in Adults with HIV Infection: Cochrane Nursing Care Field - Cochrane Review Summary. *J Assoc Nurses AIDS Care* [Internet]. novembro de 2017;28(6):984–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2017.08.007>
20. Tasca KI, Caleffi JT, Correa CR, Gatto M, Tavares FC, Camargo CC, et al. Antiretroviral Therapy Initiation Alters the Redox System of Asymptomatic HIV-Infected Individuals: A Longitudinal Study. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 21 de março de 2017;2017:9834803. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9834803>

21. Isanaka S, Mugusi F, Hawkins C, Spiegelman D, Okuma J, Aboud S, et al. Effect of high-dose vs standard-dose multivitamin supplementation at the initiation of HAART on HIV disease progression and mortality in Tanzania: a randomized controlled trial. JAMA [Internet]. 17 de outubro de 2012;308(15):1535–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.13083>
22. McGill JL, Kelly SM, Guerra-Maupome M, Winkley E, Henningson J, Narasimhan B, et al. Vitamin A deficiency impairs the immune response to intranasal vaccination and RSV infection in neonatal calves. Sci Rep [Internet]. 22 de outubro de 2019;9(1):15157. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-51684-x>
23. Lee H, Ko G. Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. Sci Rep [Internet]. 16 de maio de 2016;6:25835. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/srep25835>
24. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ [Internet]. 15 de fevereiro de 2017;356:i6583. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>

6. ATUALIZAÇÃO

Versão	Data da atualização	Responsável
A	05/05/2020	Stefáni Souza Borges

Mais informações, acesse:
saude.gov.br/coronavirus

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL