



ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE VITAMINA D E A GRAVIDADE DA DOENÇA EM PACIENTES COM COVID-19

Palavras-Chave: vitamina D, COVID-19, gravidade do paciente.

Autores(as):

Micaela Crispim Lopo de Abreu [FCF – UNICAMP]
Carla Regina da Silva Correa da Ronda [FCF – UNICAMP]
Aline de Souza Nicoletti [FCM – UNICAMP]
Marília Berlofa Visacri [FCF – USP]
Julia Tiemi Siguemoto [FCF – UNICAMP]
Rafael Nogueira de Souza [FCM – UNICAMP]
Deise de Souza Ventura [HES – UNICAMP]
Adriana Eguti [HES – UNICAMP]
Prof. Dr. Mauricio Wesley Perroud Junior [FCM – UNICAMP]
Prof. Dr. Rodrigo Ramos Catharino [FCF – UNICAMP]
Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis [FCM – UNICAMP]
Luiz Augusto Dos Santos [Hospital Municipal de Paulínia]
Prof. Dr. Nelson Durán [IB – UNICAMP]
Prof. Dr. Wagner José Fávaro [IB – UNICAMP]
Prof. Dr. Marcelo Lancelotti [FCF – UNICAMP]
Prof. Dr. José Luiz da Costa [FCF – UNICAMP]
Prof. Dr. Eder de Carvalho Pincinato [FCM – UNICAMP]
Prof.^a Dr.^a Patricia Moriel (orientadora) [FCF – UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

A COVID-19 é uma doença infecciosa que se apresenta com amplo espectro de desfechos clínicos, que vão desde quadros assintomáticos, passando por sintomas leves ou moderados do trato respiratório superior, até a condição de síndrome respiratória aguda grave, que pode levar à falência de múltiplos órgãos, culminando em óbito (NILE *et al.*, 2020). A vitamina D (VD) demonstrou desempenhar papéis importantes nas funções imunomoduladora, anti-inflamatória, na indução da apoptose, na

formação de peptídeos antimicrobianos e no receptor da VD por meio da interação da 1,25-dihidroxi vitamina D3, forma ativa da VD (OLIVEIRA, 2017; RONDANELLI *et al.*, 2018). Há evidências crescentes de que a insuficiência de VD está fortemente associada a um risco aumentado de adquirir infecção por COVID-19 (COPERCHINI, 2020). Assim sendo, o presente trabalho tem como objetivo identificar se a concentração plasmática de VD pode ser preditora da gravidade da COVID-19.

METODOLOGIA:

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (CAAE 36041420.0.000.5404 e CAAE 31049320.7.1001.5404). Todos os pacientes ou seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) permitindo sua participação no estudo.

Este é um estudo observacional, analítico, coorte retrospectivo, cuja amostragem é não-probabilística do tipo consecutiva. Foram incluídos no projeto sujeitos de ambos os sexos, entre 18 e 80 anos de idade que tiveram seu exame para SARS-CoV-2 positivo no teste referência (RT-PCR), que estiveram internados no Hospital Estadual de Sumaré (HES) no ano de 2020, com plasma e sangue total coletado durante a internação (armazenado em soroteca) e que aceitaram participar do estudo assinando o TCLE. Foram excluídos os sujeitos cujos dados estavam incompletos nos prontuários.

Amostras de sangue dos pacientes foram coletadas em tubos contendo EDTA, e o procedimento foi realizado preferencialmente até o 10º dia após o início dos sintomas de COVID-19. A partir dos prontuários foram coletados os dados demográficos dos pacientes como idade, sexo e comorbidades. A gravidade da COVID-19 foi classificada segundo o critério de Falavigna *et al.* (2020), como indica a Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da gravidade da COVID-19 (Falavigna *et al.* (2020) - adaptado de www.covid19treatmentguidelines.nih.gov)

Classificação	Descrição
<i>Infecção assintomática ou pré-sintomática</i>	Teste positivo para SARS-CoV-2, sem apresentar sintomas.
<i>Doença leve</i>	Presença de quaisquer sinais ou sintomas (por exemplo: febre, tosse, fadiga, dor muscular e cefaleia), mas não apresenta dispneia ou exame de imagem anormal.
<i>Doença moderada</i>	Evidência de doença do trato respiratório inferior (por avaliação clínica ou exame de imagem) e possui SaO ₂ > 93% em ar ambiente.
<i>Doença grave</i>	Presença de um dos seguintes fatores: <ul style="list-style-type: none">• Frequência respiratória > 30 movimentos por minuto• SpO₂ ≤ 93% em ar ambiente• PaO₂ / FiO₂ < 300

	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltração pulmonar > 50%
<i>Doença crítica</i>	Presença de falência respiratória, choque séptico, e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

SARS-CoV-2 – síndrome respiratória aguda grave 2; SpO₂ – saturação de oxigênio; PaO₂ / FiO₂ – pressão parcial de oxigênio / fração inspirada de oxigênio.

Realizou-se a determinação da concentração plasmática da VD pelo método de ELISA através do kit ELISA EUROIMMUN-BRASIL. Devido à sua meia-vida longa (de 2 a 3 semanas), a concentração circulante de 25(OH)D é o melhor indicador do status de VD (HENGIST *et al.*, 2019; HOLICK *et al.*, 2009; JONES *et al.*, 2014). Há um longo debate sobre os pontos de corte de 25(OH)D usados para diagnosticar a deficiência de VD. A controvérsia se reflete na diversidade de recomendações das autoridades brasileira e europeias. A Tabela 2 demonstra como é essa diferença de valor de referência entre diferentes fontes.

Tabela 2 - Valores de referência utilizados para classificação do status de vitamina D (Adaptado de Bouillon, *et al.*, 2017 e Maeda *et al.*, 2014)

Status Vitamina D	Valores de Referência (ng/mL)				
	SBEM	ES	IOF	IOM	AWG
Suficiência	30-100	> 30	> 30	> 20	≥ 20
Insuficiência	20-29	20-30	20-30	12-20	12-19,6
Deficiência	< 20	< 20	< 20	< 12	< 11,6

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM); Endocrine Society (ES); International Osteoporosis Foundation (IOF); Institute of Medicine (IOM); e Australian Working Group (AWG)

Com base nesses estudos e os valores de referência do método utilizados neste trabalho, os pontos de corte para classificar as concentrações de 25(OH)D nesta pesquisa são:

- Suficiência de 25(OH)D: > 30 ng/mL (> 75 nmol/L)
- Insuficiência de 25(OH)D: 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L)
- Deficiência de 25(OH)D: < 20 ng/mL (< 50 nmol/L)

As informações foram documentadas inicialmente em formulários padronizados e em seguida armazenadas em planilha do Excel® periodicamente. As frequências dos dados clínicos/demográficos e a caracterização da gravidade são apresentadas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%) e medidas descritivas (média, desvio padrão).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram incluídos 126 pacientes no estudo, classificados em dois grupos (leve/moderado e grave/crítico). Os dados demográficos dos grupos estudados estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados demográficos e clínicos dos pacientes

Dados demográficos	Pacientes com quadro leve ou moderado (n = 41)	Pacientes com quadro grave ou crítico (n = 85)
Idade (média ± desvio padrão, anos)	41,00 ± 11,13	59,99 ± 13,96
Sexo (n, %)		
Masculino	20 (48,78%)	53 (62,35%)
Feminino	21 (51,22%)	32 (37,65%)
Evolução (n, %)		
Recuperado	41 (100%)	43 (51%)
Óbito	0 (0%)	42 (49%)

Os resultados sugerem que homens com idade elevada estão mais propensos a desenvolver o quadro grave/crítico da COVID-19, em comparação com os demais grupos demográficos.

A concentração plasmática de VD foi realizada por ELISA e observamos uma menor concentração desta nos pacientes com quadro grave ou crítico (Figura 1). Também foi classificado pelo status de VD (Figura 2).

Observou-se que os indivíduos do grupo classificado com quadros graves ou críticos possuem uma concentração plasmática de VD inferior ao grupo com quadros leves ou moderados. Ademais, somente 5,88% dos pacientes deste grupo apresentavam suficiência de VD, porcentagem muito inferior ao grupo de casos leves e moderados (34,15%).

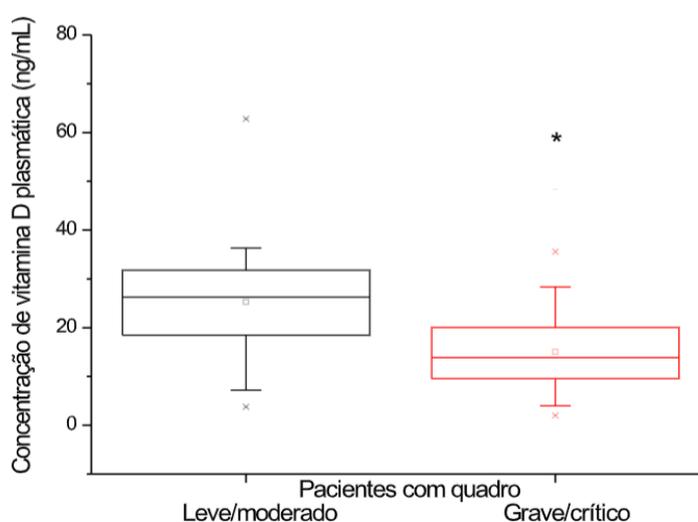


Figura 1 - Concentração plasmática de vitamina D nos grupos de pacientes com quadro leve/moderado e grave/crítico. * $p < 0,01$ pelo teste T não pareado.

CONCLUSÕES:

A concentração plasmática da VD em sujeitos com COVID-19 é um possível preditor da gravidade da doença causada pelo SARS-CoV-2, podendo estar relacionada com as vias de infecção do vírus. Estes achados devem ser validados em um número maior de sujeitos e em comparação com a técnica de quantificação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

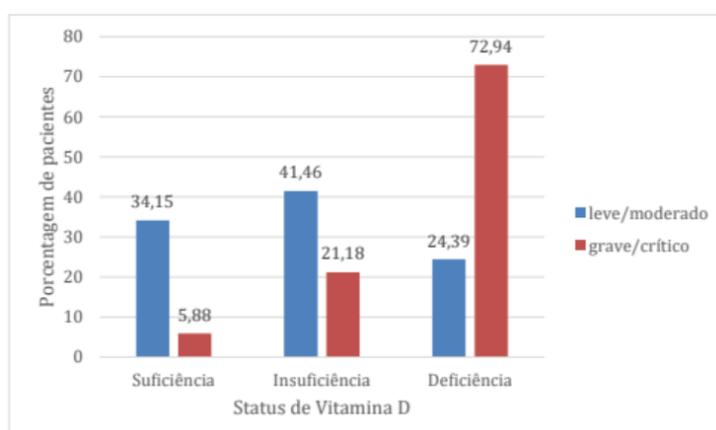


Figura 2 - Status de vitamina D nos grupos com caso leve e moderado e grave crítico da doença COVID

BIBLIOGRAFIA

Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Aug;13(8):466-479.

Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun; 53:25-32.

Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020 Jun;32(2):166-196. HENGIST, A. et al. Mobilising vitamin D from adipose tissue: the potential impact of exercise. *Nutrition Bulletin*, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 25-35, mar. 2019. Wiley.

Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73-8..

Jones KS, Assar S, Vanderschueren D, Bouillon R, Prentice A, Schoenmakers I. Predictors of 25(OH)D half-life and plasma 25(OH)D concentration in The Gambia and the UK. *Osteoporos Int*. 2015 Mar;26(3):1137-46.

Maeda SS. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [S.L.], v. 58, n. 5, p. 411-433, jul. 2014. FapUNIFESP (SciELO).

Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun; 53:66-70.

Oliveira, A. Avaliação dos níveis plasmáticos de vitamina D e polimorfismos no gene do seu receptor em pacientes com distúrbios cognitivos. 2017. 112 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Genética, UFMG, Belo Horizonte, 2017.

Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Apr 29; 2018:5813095.