

Tramitação Editorial:

ISSN: **2595-1661**

Data de submissão: **22/11/2020**

Data de reformulação: **25/11/2020**

Data do aceite: **10/12/2020**

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4361677>

Publicado: **2020-12-18**

ANÁLISE DA EFICÁCIA IMUNOLÓGICA DA UTILIZAÇÃO DA VITAMINA D EM PACIENTES INFECTADOS COM NOVO COROVAVÍRUS (SARS-CoV-2) E TAMBÉM PARA FINS PROFILÁTICOS CONTRA A INFECÇÃO DE COVID-19¹

ANALYSIS OF THE IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF THE USE OF VITAMIN D IN PATIENTS INFECTED WITH NEW COROVAVIRUS (SARS-CoV-2) AND ALSO FOR PROPHYLATIC PURPOSES AGAINST COVID-19 INFECTION

*Ananias Alves Cruz²
Johnson Pontes de Moura³
Ranni Pereira Santos Dantas⁴*

RESUMO

O novo surto de novo coronavírus (SARS-COV-2) desencadeou uma resposta rápida de médicos e pesquisadores de ciências biológicas em todo o mundo. Os avanços resultantes na pesquisa mostram-se promissores não apenas para lidar com a pandemia atual, mas também para informar futuros diagnósticos de doenças

¹ A revisão linguística e metodológica deste artigo foi realizada pelos autores.

² Professor Adjunto dos cursos de Enfermagem, Odontologia e Medicina da Universidade do Estado do Amazonas – UEA (AM-Brasil). Doutor em Ciências em Fitopatologia - USP. CV: <http://lattes.cnpq.br/9797518197596289>. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9674-6952>. E-mail: aacruz@uea.edu.br.

³ Engenheiro químico e Mestre em engenharia química pela UFM. Discente do curso de Odontologia da Universidade do Estado do Amazonas – UEA (AM-Brasil). CV: <http://lattes.cnpq.br/1187343050007168>. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9674-6952>. E-mail: aacruz@uea.edu.br.

⁴ Médica oftalmologista CRM PR 39762. Especialização em oftalmologia pela Clínica Oftalmológica de Pernambuco com conclusão em 2005, *Fellow* em Catarata e glaucoma pela Fundação Leiria de Andrade em 2006, *observership* em glaucoma pelo Jules Stein Eye Institute em UCLA/Califórnia/USA em 2006, Membro do Conselho Brasileiro de Oftalmologia e da Academia Americana de Oftalmologia. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2793-7269>. E-mail: rpsdantas@yahoo.com.br.

infecciosas. Estamos passando por um momento difícil. COVID-19 ou SARS CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Coronavírus 2) causa pandemia em todo o mundo. Além da quarentena, algumas medidas de saúde precisam ser desesperadamente tomadas também. A mortalidade por COVID-19 é mais alta em alguns países do que em outros. Muitos fatores estão desempenhando um papel essencial nessa disparidade, incluindo idosos na população, saúde geral, qualidade e acessibilidade aos cuidados de saúde, status socioeconômico e, mais importante, status de vitamina D na população. Neste artigo, daremos informações sobre os papéis da vitamina D na redução da infecção do trato respiratório, conhecimento sobre a influenza e a epidemiologia do COVID-19 e como a vitamina D pode reduzir o risco. A vitamina D pode reduzir o risco por meio de vários mecanismos, como a indução de catelicidinas e defisinas, que podem diminuir a taxa de replicação viral, reduzindo a concentração de citocinas pró-inflamatórias que podem lesar o revestimento dos pulmões, levando à pneumonia e aumentando a concentração de citocinas anti-inflamatórias. A vitamina D pode reduzir o risco de surto de COVID-19 no inverno, quando a concentração de 25 hidroxí vitamina D ou 25 (OH) D será mais baixa. A deficiência de vitamina D pode causar síndrome do desconforto respiratório agudo e aumentar a taxa de letalidade em idosos quando a concentração de 25 (OH) D é menor. Portanto, é necessário tomar 10.000 UI / d de vitamina D₃ para aumentar a 25 (OH) D por algumas semanas, seguido de 5.000 UI / d. A concentração de 25 (OH) D no corpo deve ser superior a 40-60 ng / ml (100-150 nmol / L) para diminuir o risco de COVID-19.

Palavras -Chave: Doenças infecciosas; situação pandêmica; COVID-19; Vitamina D; Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda; Pneumonia; Citocinas; Infecções do Trato Respiratório.

ABSTRACT

The novel coronavirus outbreak has triggered a rapid response from clinicians and life sciences researchers globally. Resultant advances in research show promise not only for tackling the current pandemic but also for informing future infectious disease diagnostics. We are going through a tough time. COVID-19 or SARS CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) causes pandemic in the whole world. Apart from quarantine some health measures are desperately needed to be taken as well. Mortality from COVID-19 is higher in some countries than the others. Many factors are playing essential role in this disparity including elderly people in population, general health, quality and accessibility of healthcare, socioeconomic status and most importantly Vitamin D status in the population. In this article we will be giving insights to the roles of Vitamin D in reducing respiratory tract infection, knowledge about influenza and COVID-19 epidemiology and how Vitamin D can reduce the risk. Vitamin D can reduce the risk via several mechanisms such as inducing cathelicidins and defisins which can lower the rate of viral replication, reducing pro inflammatory cytokines concentration which can injure the lining of the lungs leading to pneumonia and increasing the anti-inflammatory cytokines concentration. Vitamin D can lower the risk of COVID-19 outbreak in winter when the concentration of 25 Hydroxy Vitamin D or 25(OH) D will be lowest. Deficiency of vitamin D can cause acute respiratory distress syndrome, increase fatality rate in aged people when 25(OH) D concentration is lower. So it is required to take 10,000 IU/d of Vitamin D₃ to raise 25(OH) D for few weeks followed by 5,000 IU/d. The concentration of 25(OH) D in the body should be higher than 40-60 ng/ml (100-150 nmole/L) to lower the risk of COVID-19.

Keywords: *Infection Diseases; pandemic situation; COVID-19; Vitamin D; Acute Respiratory Distress Syndrome; Pneumonia; Cytokines; Respiratory Tract Infections.*

1. INTRODUÇÃO

Na ausência de tratamento e vacinas, a projeção é que até 2022 tenhamos que conviver com medidas de distanciamento físico, isolamento, máscaras, lavar as mãos com frequência e impedir aglomerações. As mudanças necessárias nesse período têm sido chamadas de “novo normal”, que requererá muitas adaptações. A covid-19 acelerou mudanças que já vinham em curso, como trabalho em casa, compras pela internet, uso do carro, uso do celular para funções variadas, filmes e apresentações em casa. E trará muitos outros hábitos. Neste momento de crise, temos a oportunidade de mudar o sistema capitalista de produção e concentração de renda, desigualdade, destruição da natureza. Podemos lutar para reconstruir algo mais justo, onde a natureza e os povos da floresta sejam respeitados e valorizados (OMS, 2020):



Figura 1: Micrografia de SARS-Cov-2 (OMS, 2020).

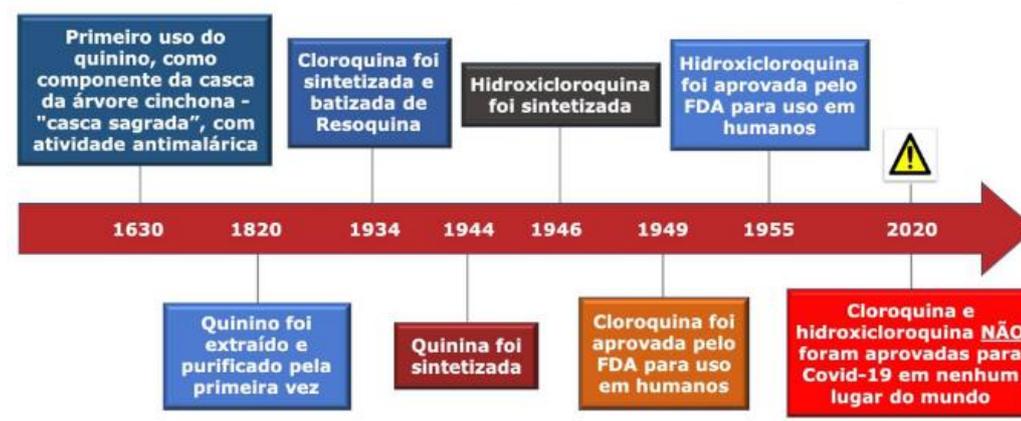
2. REVISÃO DA LITERATURA

“O SARS-CoV-2, um vírus envolto em RNA de fita simples, tem como alvo células através da proteína do pico estrutural (S) viral que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Após a ligação do receptor, a partícula do vírus usa receptores de células hospedeiras e endossomos para entrar nas células. Uma serina protease transmembranar do tipo 2 do hospedeiro, TMPRSS2, facilita a entrada de células através da proteína.

mostram que ela pode ser mais eficaz contra as formas mutantes do vírus, evitando a criação de resistência ao medicamento. Outra molécula semelhante e mais simples, a EIDD-1931, atrapalha o processo de transcrição do material genético do vírus, levando à interrupção da replicação.

São quase 400 anos de História. Os medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina foram aprovados para o tratamento da malária, lúpus e artrite reumatoide. Estes fármacos nunca foram aprovados para o tratamento da Pandemia causada pelo SARS-COV-2. (Linha do tempo- USP, 2020).

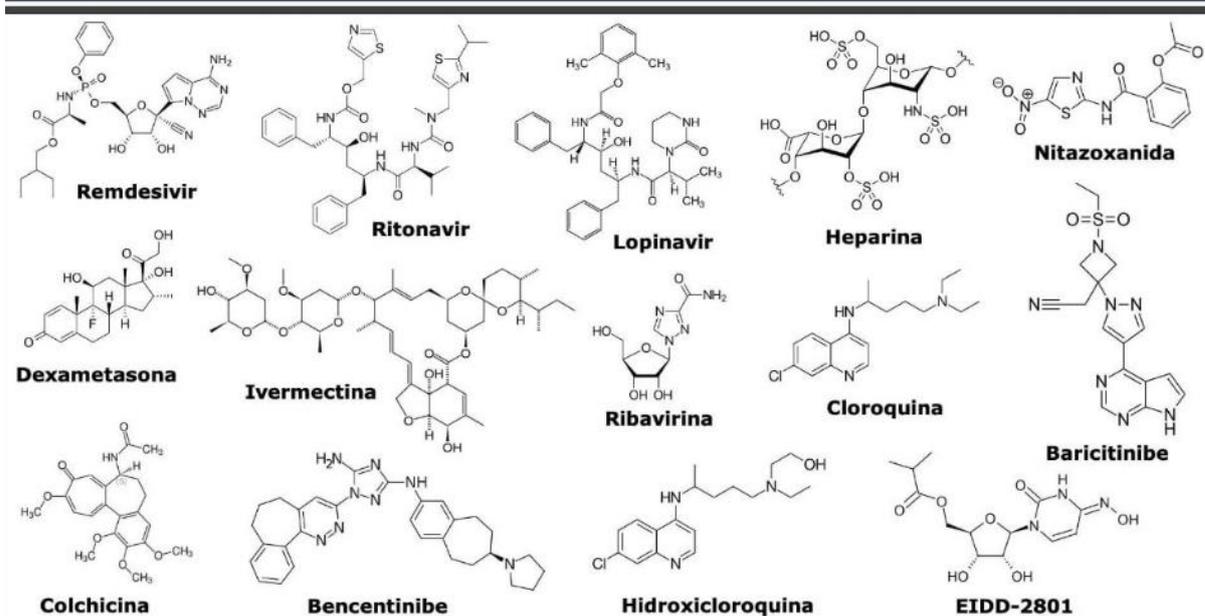
LINHA DO TEMPO DA CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA



Fonte: elaboração própria dos autores.

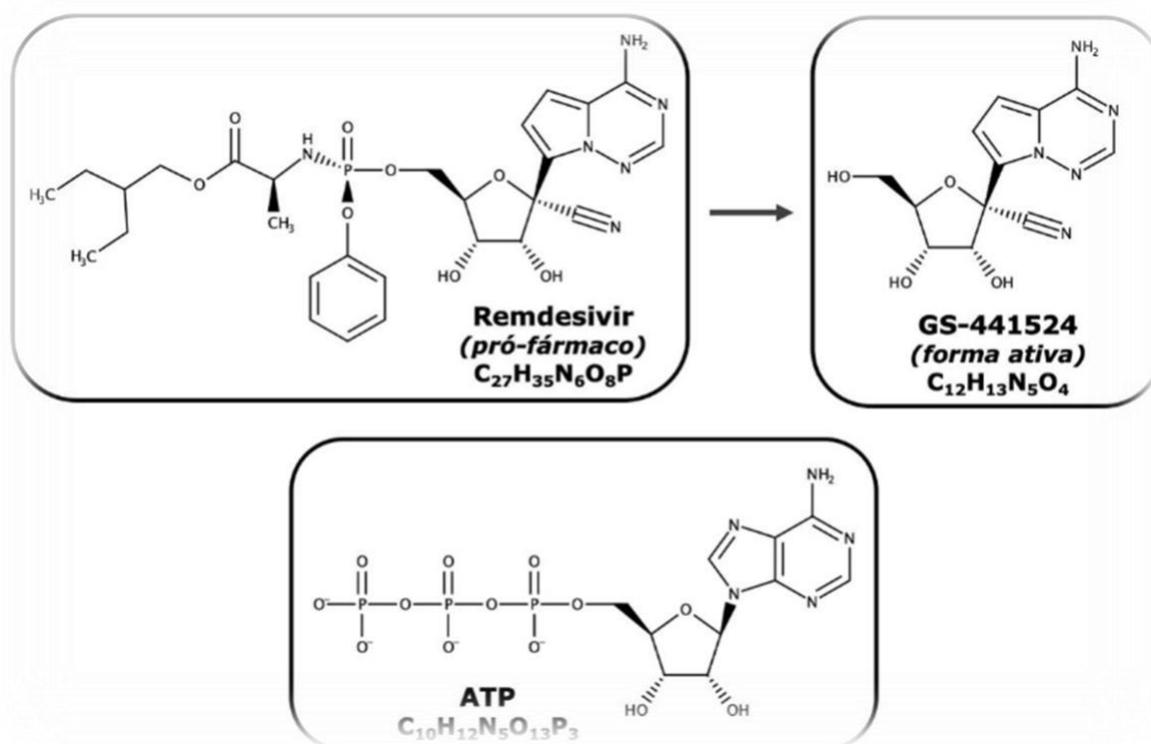
O universo molecular da farmacologia em investigação para o tratamento da pandemia do novo CoronaVirus (SARS-COV-2) é representado na figura a seguir (USP, 2020). Compreendem agentes antivirais, antimaláricos, anticoagulantes, corticoides, imunossuppressores, antibióticos, anti-helmínticos, antitumorais e vermífugos. Esses medicamentos estão atualmente em estudos (i) pré-clínicos, em laboratórios de pesquisa; ou (ii) clínicos de fases II e III, para reposicionamento para o tratamento da Covid-19.

Universo Molecular dos Fármacos para a Covid-19



Fonte: elaboração própria dos autores.

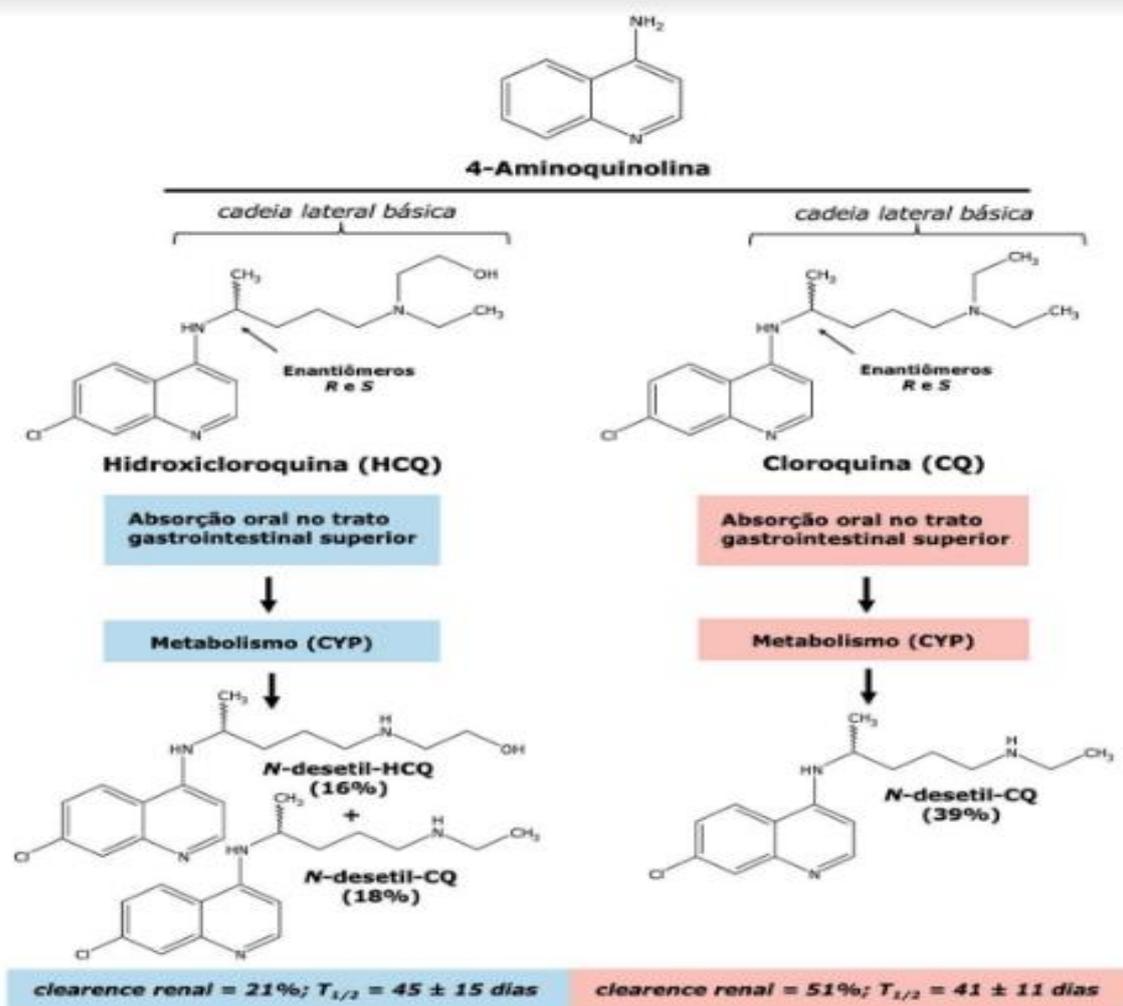
Segundo pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) e do Conselho Federal de Medicina (CFM), o remdesivir é um pró-fármaco, ou seja, uma forma inativa do medicamento. Após administração, o remdesivir é metabolizado gerando a sua forma ativa, GS-441524, um análogo do ATP, que compete com esse pela incorporação ao RNA inibindo a ação da RNA polimerase dependente de RNA viral. Como resultado, ocorre o bloqueio da transcrição de RNA e diminuição da produção de RNA viral conforme esquema proposto pelos cientistas da Universidade de São Paulo (2020):



Fonte: USP (2020).

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) que até a presente data de escrita deste artigo científico (07 de novembro de 2020), não há vacina nem medicamento específico aprovado para o combate da pandemia da COVID-19 e que, por isso, o levantamento acende um sinal de alerta e, portanto, vale ressaltar que ainda estamos distantes de alcançar um tratamento com 100% de eficácia e é pouco provável que isso ocorra no curto prazo. E a pouca eficácia dos medicamentos em investigação clínica sugere que o tratamento da COVID-19 deva ser feito com uma combinação de medicamentos, de acordo com a avaliação do quadro e das condições de cada paciente.

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) pertencem a classe das 4-aminoquinolinas. Possuem uma estrutura central aromática planar comum ligada às correspondentes cadeias laterais básicas. São administradas como fosfato e sulfato, respectivamente, em suas formas racêmicas (misturas equimolares dos enantiômeros R e S). A eficácia, segurança e interações medicamentosas da CQ e HCQ estão associadas às suas estruturas químicas e ao metabolismo estereosseletivo mediado pelas enzimas do citocromo P450, principalmente, CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A1. Conforme esquemas a seguir- USP, 2020:



Fonte: USP (2020).

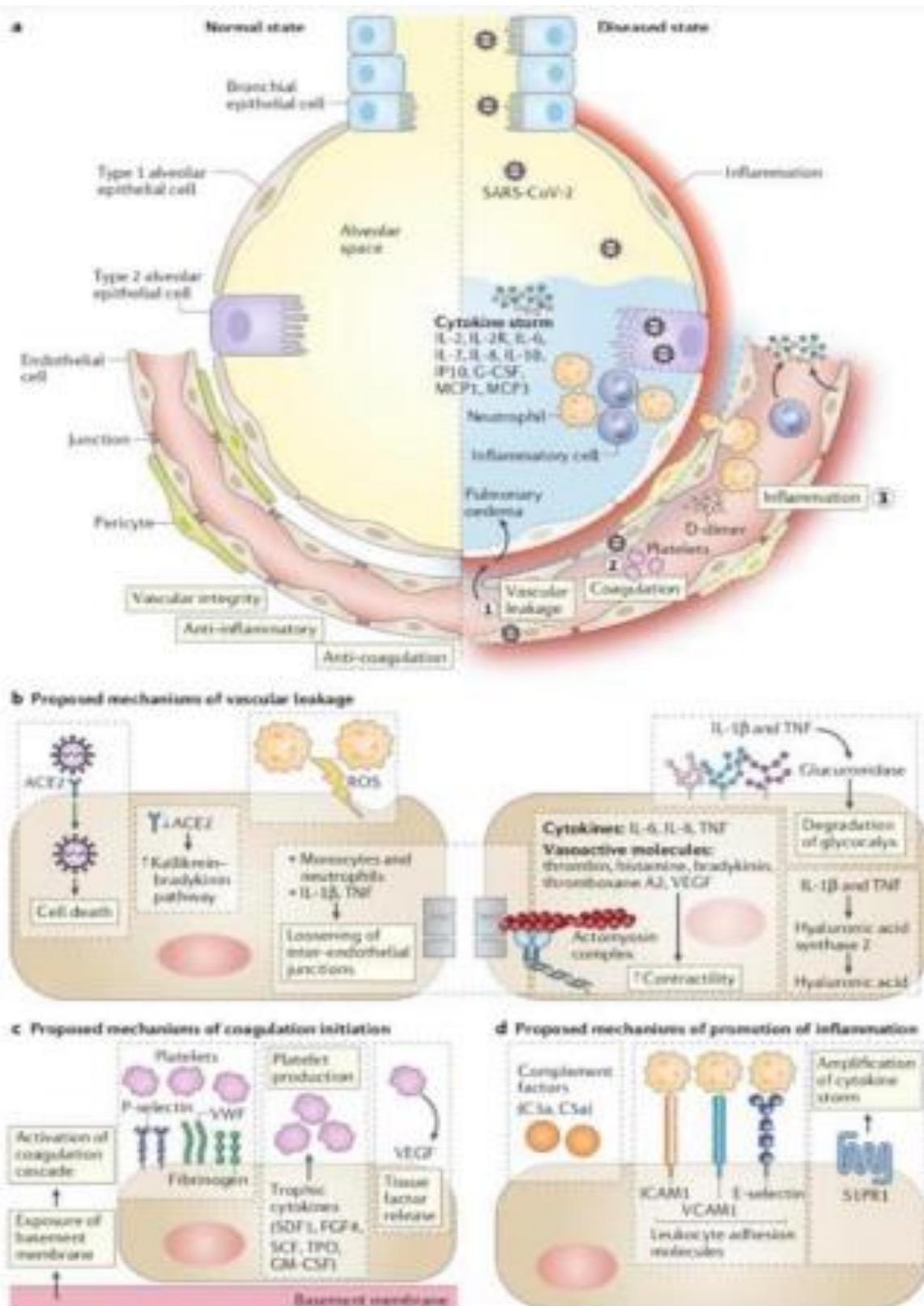


Fig. 1 | Proposed vessel-lung tissue interface in normal state and in COVID-19 disease. **a** | On the left, the normal interface between the alveolar space and endothelial cells is depicted; the right side highlights pathophysiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the lung, including loss of vascular integrity (1), activation of the coagulation pathway (2) and inflammation (3). **b-d** | Proposed contributing endothelial cell-specific mechanisms are detailed. ROS, reactive oxygen species; S1PR1, sphingosine 1 phosphate receptor 1; vWF, von Willebrand factor.

TRATAMENTO PARA PACIENTES INTERNADOS COM CONFIRMAÇÃO DE COVID-19		
Para a realização do tratamento, deve ser preenchido o Termo de Esclarecimento, Ciência e Consentimento para terapia com medicamento sem aprovação e regulamentação pela ANVISA - TT nº 002, disponível na intranet: Departamentos - SCIH.		
Estágio I e II: sintomas leves (febre, tosse, diarreia e cefaleia) ou moderados (dispneia e hipoxemia)		
MEDICAMENTO	DOSE	OBSERVAÇÃO
Hidroxicloroquina	400mg de 12/12 horas por 5 dias	Se clearance creatinina \geq 30 mL/min e/ou insuficiência hepática: 400mg a cada 24 horas por 5 dias Exames de controle: ECG a cada 2 dias e eletrólitos diariamente.
Azitromicina	1g no D1 e 500 mg no D2 a D5	
Heparina baixo peso molecular (enoxaparina) ou heparina convencional (liquemine)	Enoxaparina: 40 a 60 mg SC 1x ao dia; Liquemine: -Peso inferior a 60Kg: 5.000 UI 12/12 h; -Peso igual ou superior a 60 Kg: 5000 UI 8/8h.	Contra-indicação: plaquetas \leq que 25.000/mm ³ ou pacientes com sangramento ativo. Exames de controle: hemograma com contagem de esquizócitos diariamente, TAP, TTPA, fibrinogênio e Dímero D (a cada 2 dias ou a critério médico)
Vitamina D	20.000UI/ semana	Máximo 3 semanas, se dosagem laboratorial normal ou baixa.
Oseltamivir	75 mg 12/12h por 5 dias	Se positivo para Influenza
<p>NOTA 1: Contra-indicação para uso de hidroxicloroquina: a) Pacientes que sabem ser alérgicos a cloroquina (raríssimo); tenham diagnóstico de porfíria, miastenia gravis ou arritmia não controlada no momento da admissão; b) Pacientes em uso de digoxina, amiodarona, verapamil ou metoprolol (alteração do ritmo de condução ou cardiopatias). c) Não usar ou suspender a medicação se houver prolongamento do intervalo QT (verificar controle laboratoriais necessários).</p> <p>NOTA 2: Se pneumonia associada realizar conduta conforme protocolo de Pneumonia - P UI2 - nº 523 - REV 02 (pasta P \geq Qualidade \geq Documentos da Qualidade) ou P UI2 001 - Pneumonia</p>		
Estágio III: sintomas graves (choque, falência cardíaca)		
MEDICAMENTO	DOSE	OBSERVAÇÃO
Dexametasona	8 ou 16mg /dia IV.	Além do tratamento supracitado para estágio I e II, acrescentar:
Tocilizumabe (convênio)	4 a 8mg/Kg/dose - dose máx. de 800 mg/dose - dose única Pode ser repetido a cada 12 horas, máximo de 3 doses, caso não haja melhora.	
EXAMES PARA CONTROLE DO PROGNÓSTICO		
Hemograma completo, TGO, TGP, CPH, DHL, D-dímero, Troponina, Ureia, Creatinina, PCR e Triglicérides		

Fonte: USP (2020).

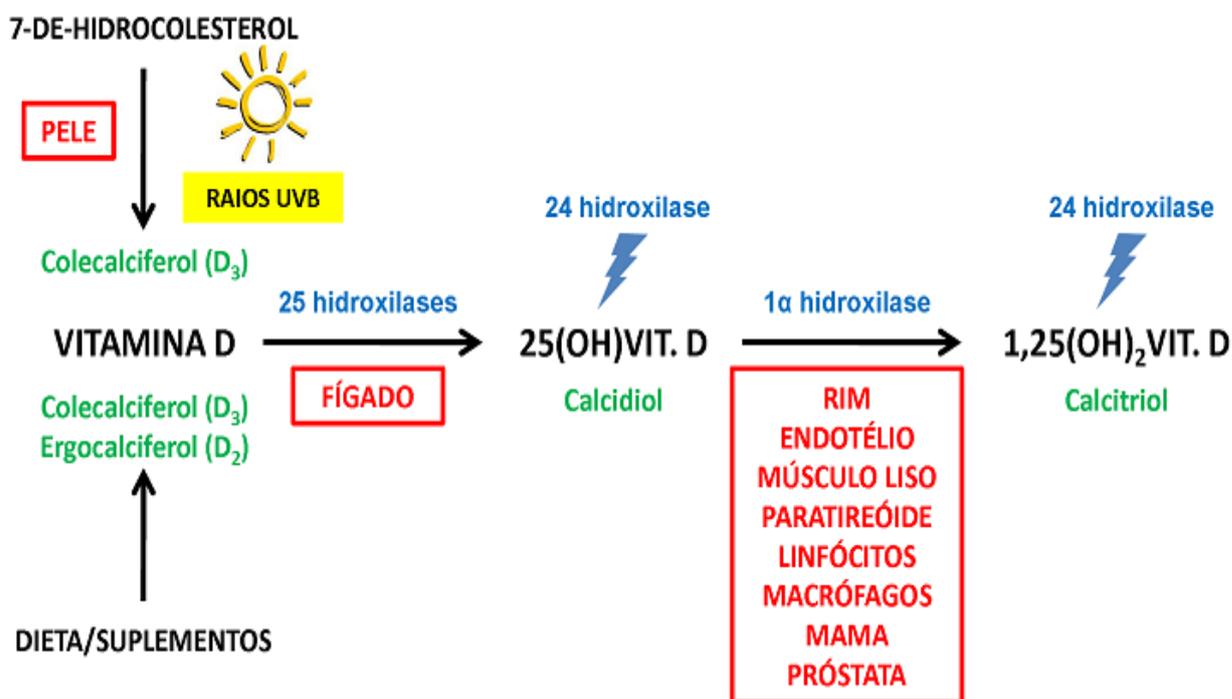
Segundo (OMS, 2020), a sintomatologia inicial mais comum da Covid-19 é febre, tosse, fadiga, anorexia, diarreia e dores musculares. A doença grave inicia geralmente uma semana após o início dos sintomas. A falta de ar é o sintoma mais comum da doença grave e é acompanhada frequentemente de hipoxemia. Uma característica marcante do Covid-19 é a rápida progressão da insuficiência respiratória logo após o início da dispnéia e hipoxemia. A maioria dos pacientes infectados com o novo CoronaVirus no estado grave apresenta linfopenia, e alguns possuem distúrbios do sistema nervoso central ou periférico. Covid-19 grave também pode levar a lesões cardíacas, renais e hepáticas, além de arritmias, rabiomiólise, coagulopatia e choque.



Figura: Linha do tempo para os sintomas graves da COVID-19 (USP, 2020).

Segundo revisão da literatura médica, há uma alça de *feedback* negativo caracterizada pela conversão da pré-vitamina D₃ em metabólitos inativos (lumisterol e taquisterol) que impede a intoxicação de vitamina D secundária à exposição solar. Segundo (Barger-Lux et. Al., 1998), especificamente no fígado, o processo de hidroxilação hepática parece ser inibido pelo aumento da concentração sérica da 25(OH)D. Nos rins, o aumento das concentrações de 1,25(OH)₂D inibe a hidroxilação renal, via redução da transcrição da 1 α -hidroxilase, e aumenta a degradação da 1,25(OH)₂D, via aumento da 24-hidroxilase. Segundo pesquisa realizada por (Bosworth C and de Boer IH., 2013), essa enzima, que degrada tanto a 25(OH)D quanto a 1,25(OH)₂D, é encontrada principalmente em células dos túbulos proximal e distal, mas também em células epiteliais e mesangiais dos glomérulos e em outros órgãos e tecidos que expressam o receptor de vitamina D (VDR). Ao contrário do rim, nos tecidos extrarrenais, a 1,25 (OH)₂D parece não regular a 1 α -hidroxilase. Vale ressaltar, de maneira similar, ela estimula a síntese da 24-hidroxilase. A síntese e também a degradação da vitamina D estão mostradas mostradas na Figura 6, a seguir (Lindh JD, 2012):

Figura 6. Síntese e degradação da vitamina D, adaptado de Lindh e cols (Lindh JD, 2012):

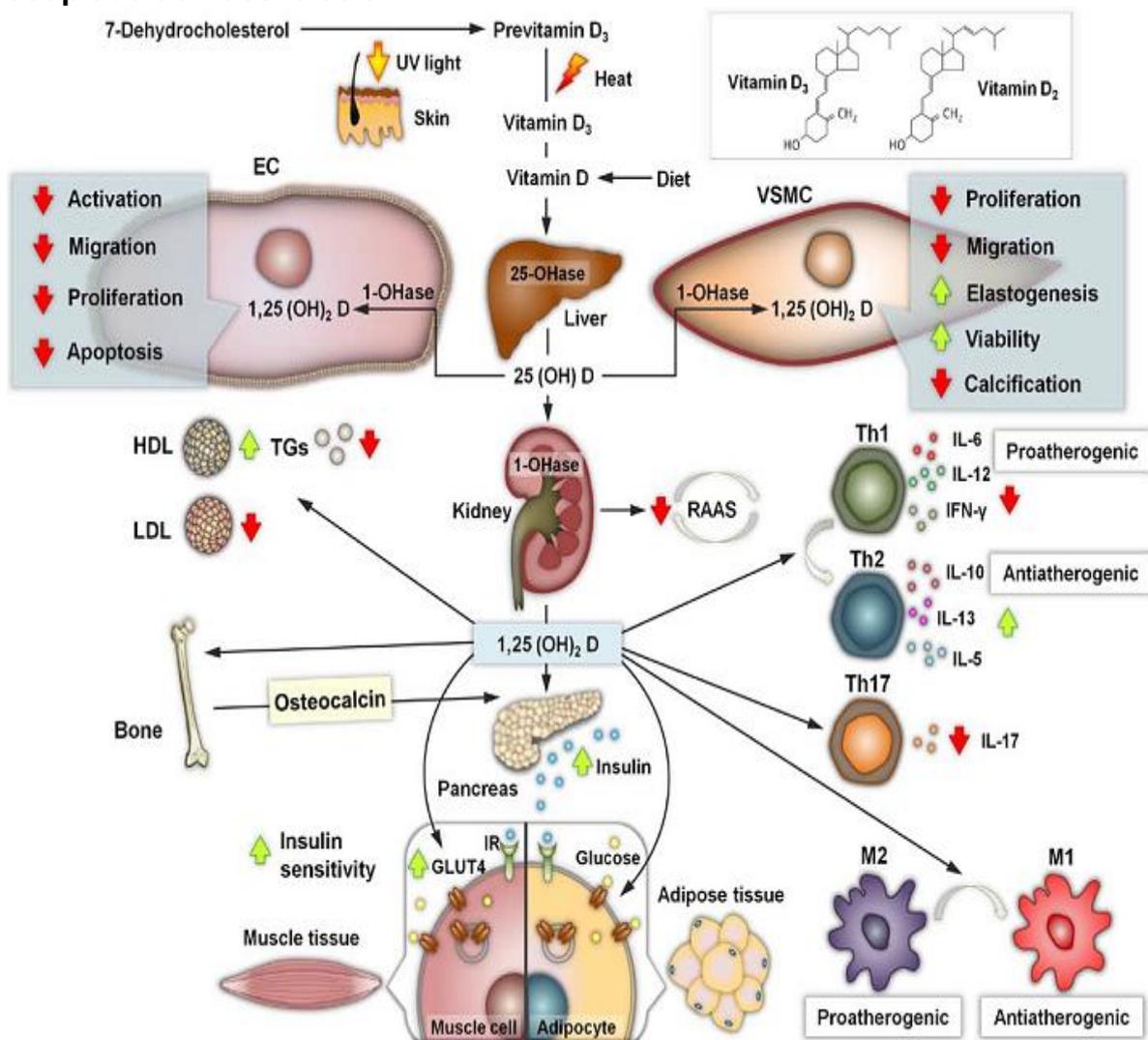


Fonte: Lindh JD, 2012.

Conforme pesquisas propostas por (Antico A, 2012), células do sistema imunológico, assim como as células endoteliais e musculares lisas, possuem a 1 α -hidroxilase e expressam o VDR. Estudos experimentais mostraram a capacidade da vitamina D em inibir inflamação e induzir tolerância nas células do sistema imunológico. A associação entre hipovitaminose D e maior risco de cânceres em órgãos que expressam a 1 α -hidroxilase (mama, cólon, ovário e próstata) tem motivado a pesquisa da participação da vitamina D em várias etapas do ciclo celular. O estímulo à apoptose e a inibição da angiogênese (pela inibição do fator de crescimento endotelial vascular – VEGF) são os dois mecanismos mais estudados para o potencial efeito supressor-tumoral da vitamina D. Segundo os fundamentos de Bases Biológicas, a apoptose é caracterizada pela morte celular programada que permite a remoção de diversos tipos celulares, inclusive células neoplásicas. A angiogênese é um processo fundamental para reparação vascular, mas quando excessiva, participa do crescimento de diversos tumores sólidos.

Portanto, estudos sugerem que mecanismos rápidos não-genômicos estejam envolvidos no impacto positivo da vitamina D no controle da glicemia. Isso se daria através da interação da 1,25(OH)₂D com o VDR na membrana das células beta-pancreáticas promovendo o influxo e reserva de cálcio no citosol, facilitando a clivagem da pró-insulina em insulina e estimulando a exocitose dos grânulos de insulina⁵³. Os principais mecanismos estudados da vitamina D sobre o sistema cardiovascular estão ilustrados na Figura 7.

Figura 7. Efeitos potenciais da vitamina D sobre o sistema cardiovascular, adaptado de Kassi e cols.



Fonte: Kassi, 2013.

Segundo a figura 7 (KASSI, 2013), são definidos: EC, célula endotelial; Glut-4, transportador de glicose-4; IL, interleucina; IR, receptor de insulina; M1, macrófago/monócito 1; M2, macrófago/monócito 2; RAAS, sistema renina angiotensina aldosterona; Tg's, triglicérides; Th, linfócito T helper; e VSMC, célula muscular lisa vascular.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia deste trabalho de cunho científico é composta de três fases:

3.1. REVISÃO TEÓRICA

A metodologia foi de cunho exploratório e segundo Revisão ampla da Literatura Médica, foram percorridos os seguintes pontos com as principais informações sobre a pandemia de SARS-COV-2 e o quadro atual da doença no Brasil e no mundo (Segundo dados recentes em 02/11/2020 da OMS):

CONTÁGIO E CONTAMINAÇÃO. O SARS-COV-2 passa de cada pessoa contaminada para três a cinco pessoas. O que significa que, sem nenhuma medida de contenção, o número de casos tem potencial de dobrar, em média, a cada quatro dias. Em ambientes fechados o contágio é muito maior, sobretudo se se faz uso de ar condicionado, onde a troca de ar é aquém da ideal. O contágio é rápido uma vez que há uma faixa grande de pessoas que são pré-sintomáticas e durante essa fase seguem transmitindo mesmo antes de apresentar os sintomas.

RISCO. Todos nós estamos susceptíveis a infecção, alguns mais vulneráveis.

PREVENÇÃO. São quatro as principais formas de prevenção: a) distanciamento social (de no mínimo 1,5 a 2 metros entre cada pessoa; impedir qualquer tipo de aglomeração); b) o uso correto de máscara; c) lavar as mãos por inteiro com frequência; d) e isolamento social (diminuir ao máximo a saída de casa).

CONSEQUÊNCIAS DO CONTÁGIO. Entre as pessoas que apresentam contato com o vírus, talvez até 20% podem não desenvolver sintomas (são assintomáticas); das pessoas que desenvolvem sintoma, 80% terão quadro brando, 20% precisarão de algum tipo de atendimento no hospital e de 5 a 15% precisarão de UTI (pulmão artificial). A letalidade está variando de 0,6% a 9%, e é mais alta nas populações vulneráveis.

SINTOMAS. O período de incubação da doença varia de 1 a 14 dias, mas a maioria manifesta a infecção do 3º ao 5º dia. A pessoa já começa a transmitir 2 a 3 dias antes de apresentar os sintomas (por isto é recomendado o uso de máscara para todos: "você usa máscara e me protege, eu uso e te protejo").

IMUNIDADE. Não se pode fazer inferências conclusivas sobre a imunidade adquirida por quem foi infectado pelo novo Coronavírus e saber por quanto período esta imunidade é protetora. Isto é, se a pessoa não pega mais a doença, e por quanto tempo ela fica protegida. O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS primeiros casos ainda é curto, mas provavelmente a imunidade deve durar pelo menos 12 meses, mas temos que aguardar novos estudos para comprovação.

SEQUELAS. Todas as enfermidades provocam muitas consequências, mesmo que num índice muito pequeno. Como a covid-19 está atingindo milhões de pessoas, temos tido relatos de várias sequelas em distintos órgãos, de falência pulmonar, cardíaca a cerebral, entre outras mais raras. Isso se dá porque o volume de contágio é muito grande. No entanto, a maioria das pessoas se recupera totalmente, sem sequelas.

TESTES NO BRASIL. O Brasil está na última colocação do mundo em termos de número de testes por milhões de habitantes, junto com Paquistão, Índia, Equador e México. No Brasil só enxergamos quem está indo em busca de atendimento e com o caso grave, em função da ausência de testes, o que significa ver cerca de 1 caso em cada 8. Em grande parte das localidades se testa apenas quem já morreu, o que significa cerca de 1 para cada 20 casos. O número de testes mínimo seria de 15 a 20 para cada 10 mil habitantes. No Brasil teríamos que testar de 300 a 500 mil pessoas por dia. No entanto, até agora não testamos, ao todo, nem em 1 milhão de pessoas. Países como Alemanha, Bélgica, Rússia e EUA estão chegando a 10 milhões de testes, a China, além da enorme quantidade de estes já feito, testará 11 milhões de pessoas só na região de Wuhan. No Brasil, Minas Gerais está na rabeira em números de testes, ou seja, o estado é a rabeira da rabeira do mundo.

GRAVIDADE DA PANDEMIA. A gravidade do SARS-CoV-2 é evidenciada quando se observa que apenas 5% da população da Espanha, onde assistimos a um caos social, se infectou; e apenas 11% da população de Madrid, onde a situação gerou

comoção mundial; nem 5% da população da francesa foi infectada, apesar de todo caos que assistimos no país.

IMUNIDADE POPULACIONAL. Esperar que 60 a 70% da população se contamine para atingir a imunidade em toda população – situação em que o vírus tenderia a sumir daquela população – não é viável. No caso do Brasil, de 210 milhões de habitantes, considerando que 60% venha a ter contato com o vírus, e uma taxa de letalidade de 0,7%. Teríamos, assim, 880 mil mortos, o que atesta que “deixar o vírus circular”, ou tratar como “é normal, algumas pessoas terão que morrer”, não deve ser uma política. O isolamento se faz necessário para que ganhem tempo para desenvolver novos e melhores tratamentos, e para que a capacidade hospitalar tenha condições de atender quem precise.

DESIGUALDADE SOCIAL E SAÚDE. O número de mortes é maior entre os mais pobres, mais vulneráveis e negros, pela exposição maior a outras doenças, menor acesso a saúde, residência em locais insalubres, sem saneamento, mais aglomerados e mais dificuldade de acesso ao tratamento e testagem.

ISOLAMENTO SOCIAL. O isolamento social adequado é aquele em que todo mundo deveria ficar em casa; ao sair para compras ir de máscaras, e ficar o menor tempo possível nos estabelecimentos comerciais. E caso presencie aglomeração, denunciar às autoridades sanitárias e não entrar enquanto mantiver a aglomeração. Quando se consegue parar tudo, com isolamento social rígido, o número de novos casos tende a cair em 70%, como foi na França e em Nova York. Cidades como São Paulo, que está com taxa de ocupação dos leitos de 80 a 90%, já deveriam ter decretado isolamento rígido, pois, uma vez saturado, e com os casos chegando no interior, se demora um bom tempo para conseguir reduzir o índice de contágio.

QUARENTENAS MALFEITAS prolongam o problema de saúde e a recuperação econômica, pois prolongam os períodos de quarentena, e aumentam o número de períodos em que se é obrigado a recorrer a isolamentos rígidos.

CRITÉRIOS PARA SE PENSAR O FIM DO ISOLAMENTO SOCIAL. Para se pensar em flexibilizar o isolamento social é preciso levar em conta: (1) transmissão do vírus controlada; (2) capacidade do sistema de saúde suficiente; (3) ampla testagem da população; (4) medidas preventivas e de esclarecimento da população; (5) controle das fronteiras para se evitar importação de novos casos; (6) medidas de higiene incorporadas ao hábito da população.

DIFUSÃO PELO BRASIL. No Brasil, todas as cidades com mais de 100 mil habitantes já têm casos, e agora já se alcança a maioria daquelas com mais de 50 mil, chegando as cidades com populações menores. O que levará a uma pressão nas grandes cidades e nas capitais. A tendência é um grande crescimento do contágio no interior já que, pela falta de testes, e pelo deslocamento dessas pessoas para tratamento em outras cidades, não se vê o problema no dia a dia.

TRATAMENTOS. Até o momento não temos tratamento que diminua o contágio; nem que evite a necessidade de UTI; temos tratamentos, ainda em teste, que parecem reduzir o tempo de UTI e de internação. Qualidade do cuidado ao paciente é de extrema importância e faz a diferença. Em uma unidade de UTI muito cheia esta qualidade pode ser prejudicada e impactar na letalidade.

COLORQUINA. Sua eficácia ainda não foi comprovada. Os estudos indicam que os efeitos colaterais são muito severos e o número de óbitos de quem usa tende a ser maior do que o de quem não utiliza.

O NEGACIONISMO. O ataque à ciência foi uma constante na história da humanidade sempre que as descobertas científicas – como por exemplo que o

isolamento social é importante para se diminuir o contágio – interferem em interesses econômicos e políticos.

DURAÇÃO E NOVO NORMAL. Na ausência de tratamento e vacinas, a projeção é que até 2022 tenhamos que conviver com medidas de distanciamento físico, isolamento, máscaras, lavar as mãos com frequência e impedir aglomerações. As mudanças necessárias nesse período têm sido chamadas de “novo normal”, que requererá muitas adaptações. A covid-19 acelerou mudanças que já vinham em curso, como trabalho em casa, compras pela internet, uso do carro, uso do celular para funções variadas, filmes e apresentações em casa. E trará muitos outros hábitos. Neste momento de crise, temos a oportunidade de mudar o sistema capitalista de produção e concentração de renda, desigualdade, destruição da natureza. Podemos lutar para reconstruir algo mais justo, onde a natureza e os povos da floresta sejam respeitados e valorizados (OMS, 2020).

“O SARS-CoV-2, um vírus envolto em RNA de fita simples, tem como alvo células através da proteína do pico estrutural (S) viral que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Após a ligação do receptor, a partícula do vírus usa receptores de células hospedeiras e endossomos para entrar nas células. Uma serina protease transmembranar do tipo 2 do hospedeiro, TMPRSS2, facilita a entrada de células através da proteína S. Uma vez dentro da célula, são sintetizadas poliproteínas virais que codificam para o complexo replicase-transcriptase. O vírus então sintetiza o RNA via sua RNA polimerase dependente de RNA. As proteínas estruturais são sintetizadas levando à conclusão da montagem e liberação de partículas virais. Essas etapas do ciclo de vida viral fornecem possíveis alvos para terapia medicamentosa. Alvos de drogas promissores incluem proteínas não estruturais (por exemplo, protease do tipo 3-quimotripsina, protease do tipo papaína, RNA polimerase dependente de RNA), que compartilham homologia com outros novos coronavírus (nCoVs). Alvos de drogas adicionais incluem a entrada viral e vias de regulação imune.” (James M. Sanders, PhD, PharmD ; Marguerite L. Monogue, PharmD ; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD)

A nova pneumonia devido ao COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória aguda contagiosa, cujo sintomas são febre, tosse seca, fadiga, dispnéia, dificuldade respiratória, além do achado de vidro fosco nos pulmões.

O ácido nucleico do novo coronavírus é um RNA de cadeia positiva, cuja as proteínas estruturais são spike Protein (S), proteína de envelope (E), proteína de membrana (M) e fosfoproteína nucleocapsídica, e as proteínas não estruturais são orf1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF10 e ORF8.

Em pacientes com pneumonia por coronavírus existe uma anormalidade dos índices bioquímicos, com diminuição da hemoglobina e aumento dos valores de ferritina sérica, taxa de sedimentação de eritrócitos, proteína C reativa, albumina e desidrogenase lática, dessa forma demonstrando uma elevação do heme.

A hemoglobina consiste em quatro subunidades, 2- α e 2- β , e cada subunidade possui um heme ligado a ferro. O heme é composto por uma porfirina e um íon de ferro.

Sabe-se que a ORF8 e a glicoproteína de superfície do vírus tem uma função de combinar com a porfirina para formar um complexo, enquanto a orf1ab, a ORF10, a ORF3a atacam coordenadamente o heme na cadeia 1-beta da hemoglobina para dissociar o ferro e formar a porfirina.

O vírus ataca a hemoglobina tanto na oxidação como na desoxigenação, dessa forma haverá ação do orf1ab que ficará no meio das cadeias alfa e beta, ORF10 se

posiciona abaixo da cadeia beta e ORF3a se posiciona no meio das cadeias 1-alfa e 2-alfa. Esse mecanismo acontece para que o orf1ab cause alterações nas cadeias alfa e beta, ORF3A force a cadeia 2-alfa a atacar a cadeia beta para desse modo apresentar seu heme e o ORF10 se ligue a cadeia 1-beta, ocasionando a impactação dos átomos de ferro. Tudo isso resultará na dissociação do heme em porfirina e ferro e o orf1ab finalmente poderá se ligar a porfirina.

Esse acontecimento na hemoglobina oxidada levará a diminuição de hemoglobina para o transporte de oxigênio, e no caso da hemoglobina desoxidada ocorrerá declínio de hemoglobina para transportar dióxido de carbono e açúcar no sangue. Devido a isso, nas células pulmonares ocorrerá uma inflamação rigorosa que levará a incapacidade de trocar dióxido de carbono e oxigênio normalmente, resultando em sintomas e em imagens pulmonares semelhantes a vidro fosco. Pacientes com problemas respiratórios têm sintomas bastante agravados.” O novo coronavírus, causador de uma doença pulmonar grave — a covid-19 —, já se espalhou para mais de 150 países.

Uma série de estudos divulgados nos últimos meses e a observação clínica dos profissionais que estão na linha de frente indicam as possíveis sequelas que a doença pode deixar — ainda que não seja possível dizer se elas são temporárias ou perenes.

Já se sabe, por exemplo, que alguns sintomas podem persistir não apenas entre aqueles que tiveram casos mais graves da doença e que, além de danos nos pulmões, o Sars-CoV-2 pode afetar o coração, os rins, o intestino, o sistema vascular e até o cérebro.

3.2. ESTUDO QUALITATIVO COM QUESTIONÁRIO APLICADO A UMA MÉDICA QUE ATUA NA LINHA DE FRENTE DE COMBATE AO SARS-CoV-2.

O estudo de caso, onde primeiramente faz-se um breve histórico da atividade de interesse, sendo composto por pesquisa de fontes bibliográficas secundárias. A partir disso, foi realizada uma análise crítica a respeito do tratamento coadjuvante de pacientes infectados pelo novo Coronavírus através da utilização da Vitamina D.

3.3. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS A PARTIR DA REVISÃO DA LITERATURA E DA APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO COM MÉDICA SUBMETIDA AO QUESTIONÁRIO

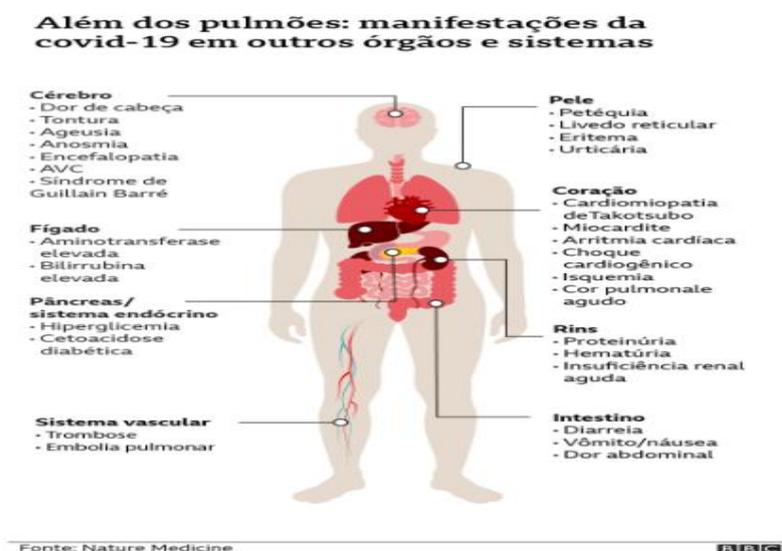
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por alguma razão que os cientistas ainda desconhecem, o novo coronavírus aumenta a tendência de coagulação do sangue.

Tanto que um fragmento de proteína usado no diagnóstico de trombose, o dímero-D, virou um marcador de gravidade para pacientes com SARS-COV-2.

"Em decorrências das constatações clínicas, vale pontuar que coagulação desenfreada poderá ocasionar a um tromboembolismo venoso, ou seja, o bloqueio de uma via sanguínea, que poderá acabar causando AVC, embolia pulmonar ou a necrose de extremidades, levando à necessidade de amputação, o que também tem sido observado em pacientes com SARS-COV-2 (Conforme NATURE MEDICINE, 2020):

Figura 8: Além dos pulmões, manifestações da COVID-19 em outros órgãos e sistemas:



Fonte: NATURE MEDICINE, 2020.

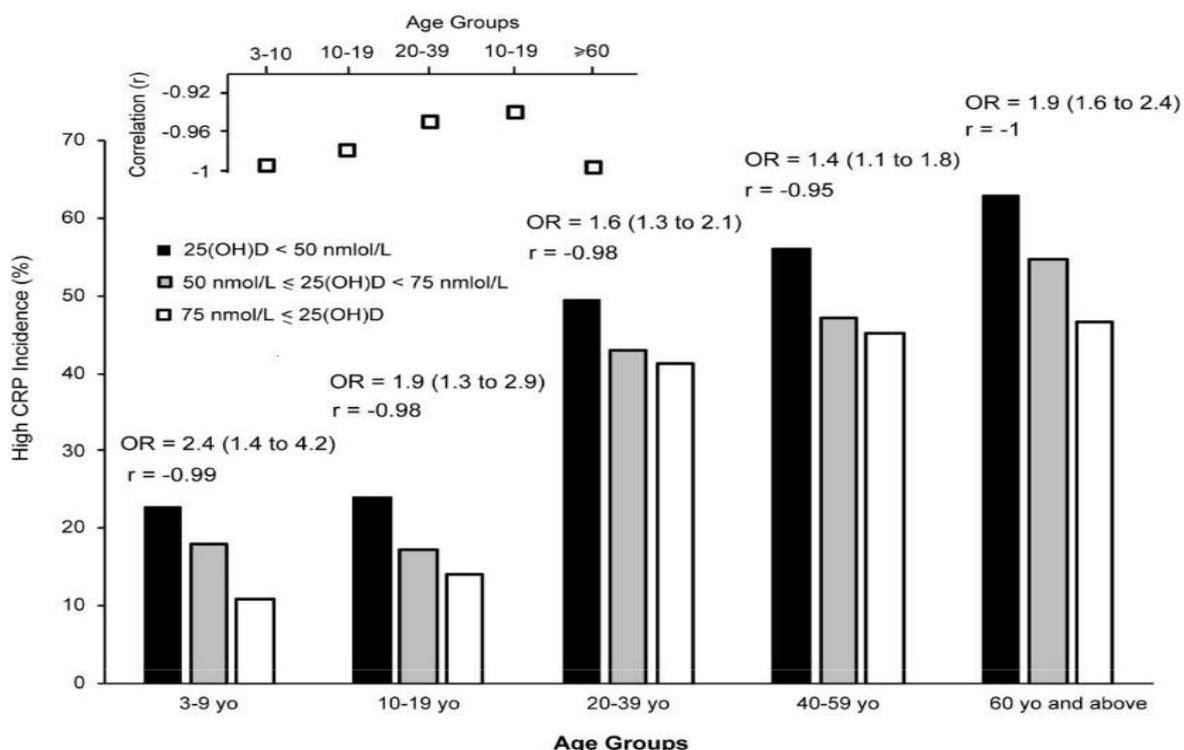
Deficiência de CRP e Vitamina D em indivíduos saudáveis

Recentemente na literatura existem vários artigos que informam que a vitamina D pode reduzir as taxas de replicação viral e a concentração de citocinas pró-inflamatórias, através mecanismos relacionados a estimulação de defensivas e catelicidinas (Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al., 2020).

Estudos têm demonstrado que a deficiência de Vitamina D leva à produção de citocinas, como TNF- α e IL-1 β , por meio da atividade intercelular do cálcio, que pode causar inflamação de baixo grau seguida de aumento dos níveis de PCR. Esta pode ser a razão para a atenuação simultânea de CRP e citocinas inflamatórias (CD4 (+) IFN- γ) em pacientes em hemodiálise após tratamento com calcitriol, ou elevação de CRP e citocinas em pacientes COVID-19 grave. A relação entre PCR e Vitamina D tem sido investigada em vários estudos clínicos e demonstrando uma correlação inversa entre as duas variáveis. A seguir, investigamos a ligação entre CRP e Vitamina D entre diferentes grupos de idade e entre indivíduos de baixa e alta renda.

Segundo (NHANES, 2020), análise do status de Vitamina D e PCR alto em grupos de idade semelhantes de 9211 participantes, mostrado na Figura 9, indica uma maior incidência de PCR alto entre os idosos do que os jovens, o que poderia ser devido a - grau de inflamação na população:

Figura 9: Associação do status de Vitamina D com CRP em diferentes grupos etários.



Fonte: NHANES, 2020.

Possível associação entre CRP, tempestade de citocinas e deficiência de Vitamina D

A produção de IL-6 por monócitos, células dendríticas e macrófagos em pacientes com COVID-19 grave leva à produção sistemática de citocinas e PCR. A produção de CRP continuará em resposta à inflamação produzida pela tempestade de citocinas levando a altos níveis de CRP. Os dados do paciente sugerem níveis mais elevados de citocinas e PCR em pacientes com COVID-19 grave do que em pacientes com COVID-19 leve. Os dados clínicos relatados por Guan et al (resumidos na figura 4) indicam que o risco de PCR elevada em pacientes com COVID-19 grave é 44,5% maior do que em pacientes com COVID-19 leve. Nossa análise dos dados de CRP de indivíduos saudáveis relatados na Figura 4 após o ajuste de renda sugere que os indivíduos com deficiência de Vitamina D têm 34% (idade 60 anos), 22% (20 anos < idade < 40 anos) e 21% (40 anos < idade < 60 anos) maior incidência de PCR alta do que pacientes com status de Vitamina D normal. Isso pode ser devido à produção de mais inflamação de baixo grau em pacientes com deficiência de Vitamina D do que em pacientes com status de Vitamina D normal e inclui as inflamações causadas pela bioativação de IL-6 e outras citocinas. CRP é amplamente considerado como um marcador substituto da bioatividade da IL-6 e o papel da IL-6 no desenvolvimento da tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19 indica a importância da PCR na avaliação das complicações relacionadas. Mais estudos usando CRP, níveis de citocinas e status de Vitamina D dos mesmos pacientes com COVID antes e depois da infecção são necessários para ilustrar o impacto da Vitamina D na redução da tempestade de citocinas e complicações graves de COVID-19. Nossa

análise revela um possível papel da Vitamina D na redução dos níveis de citocinas e CRPs (atribuídos à inflamação desregulada) com base em dados retrospectivos e evidências indiretas. O possível mecanismo e via que a Vitamina D pode aumentar a regulação dos níveis de citocinas são sugeridos na Figura 10:

Figura 10 Possível impacto da melhora do status de Vitamina D em pacientes com deficiência grave de Vitamina D na redução dos níveis de citocinas:



Fonte: NHANES, 2020.

Embora este estudo epidemiológico forneça evidências correlacionais convincentes, reconhecemos que ele claramente não fala sobre causalidade. De fato, embora os baixos níveis de Vitamina D tenham sido associados a uma variedade de condições (doença arterial coronariana, diabetes, câncer, autoimune, obesidade e outros fatores) (Stagi S, Rigante D, Lepri G, *et al.*, 2020), muitos dos ensaios clínicos randomizados sobre suplementação de Vitamina D foram decepcionantes (Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, *et al.*, 2020). Isso pode estar relacionado a questões do estudo, incluindo o período de intervenção, polimorfismos do receptor Vitamina D e a necessidade de considerar intervenções complementares ou sinérgicas, mas ressalta a necessidade de cautela. Uma explicação alternativa para nossos achados pode ser que o baixo status de Vitamina D é um marcador para problemas de saúde subjacentes que é conhecido por ser um fator de risco em fatalidades de COVID-19. Equilibrar isso é a forte plausibilidade biológica / mecanicista para o papel direto da Vitamina D na mitigação de COVID-19. Isso destaca a necessidade da urgência de realização de futuros ensaios clínicos randomizados.

Em pacientes COVID-19, o vírus SARS-CoV-2 liga-se à enzima conversora de angiotensina-2 do trato respiratório do paciente infectado ou aos receptores ACE-2 para entrar na célula hospedeira [3]. No estágio inicial, a resposta imune protetora pode eliminar o vírus, mas posteriormente as respostas imunes devem ser melhoradas. À medida que a doença se desenvolve, macrófagos ativados e células imunes T tipo 1 (Th1) começam a liberar citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente interleucina (IL) -1B e IL-18, resultando em inflamação pulmonar e fibrose. Pacientes idosos imunocomprometidos apresentam risco substancial elevado. A principal barreira para o tratamento da doença é a lacuna de conhecimento sobre a resposta imune humana ao SARS-CoV-2.

A vitamina D é um secoesteróide e possui uma ampla gama de atividade imunomoduladora, antioxidante e antifibrótica anti-inflamatória. A vitamina D pode inibir a expressão de citocinas inflamatórias (IL-1 α , IL-1 β , fator de necrose tumoral α). A super expressão das citocinas Th1 pode estar associada à insuficiência de vitamina D. Estudos recentes mostraram que a progressão da doença e o aumento da mortalidade em pacientes com doença hepática autoimune foram associados a deficiência grave de vitamina D (<25 nmol / L).

Pacientes com imunodeficiência e bronquiectasia e também idosos com deficiência de vitamina D leve a grave têm maior probabilidade de adoecer com COVID-19. A vitamina D desempenha um papel importante no diabetes mellitus e nas

doenças cardiovasculares. Na obesidade e nos fumantes, a deficiência de vitamina D é comum. Estudos têm mostrado que em Chicago mais da metade dos casos de COVID-19 e cerca de 70% de mortes por COVID-19 foram observados em pessoas com grande risco de deficiência de vitamina D.

Vários fatores ambientais afetam a formação de vitamina D pela luz solar, como variação sazonal na exposição ao sol, latitude geográfica, poluição do ar, tom de pele escuro, etc. Em alguns estudos, verificou-se que a concentração de vitamina D deve ser menor em latitudes elevadas países e alta prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D são relatados para as áreas afetadas.

Conhecemos o metabolismo básico e a função da vitamina D. A vitamina D₃ é geralmente produzida na pele por reação de radiação UVB, em seguida, atingiu o 7-desidro-colesterol da pele seguido por reações térmicas, então a vitamina D₃ ou vitamina D tomada por via oral é convertido em 25 (OH) D no fígado e depois no metabólito hormonal, 1,25 (OH) D ou calcitriol, que é necessário no rim e em outros órgãos. A maioria dos efeitos da vitamina D costumava chegar quando o calcitriol entra no receptor nuclear da vitamina D, que é uma proteína de ligação ao DNA, interage com as sequências regulatórias próximas aos genes alvo e recruta os complexos ativos de cromatina que participam genética e epigeneticamente na modificação da produção transcricional.

Em muitas revisões, foi relatado que a vitamina D pode reduzir o risco de infecção viral. A vitamina D geralmente reduz o risco de infecção microbiana por meio de vários mecanismos categorizados como: barreiras físicas, imunidade celular natural e imunidade adaptativa. A vitamina D ajuda a manter as junções justas, as junções comunicantes e as junções aderentes (por exemplo, caderina-E).

A vitamina D geralmente aumenta a imunidade celular inata por meio da indução de peptídeos antimicrobianos; incluindo LL-37, catelicidinas humanas, por 1, 25 di-hidroxitamina D e defisinas.

A vitamina D também aumenta a imunidade celular, reduzindo a tempestade de citocinas induzida pelo sistema imunológico inato. O sistema de imunidade inata geralmente gera as citocinas pró e anti-inflamatórias em resposta à infecção microbiana. A administração de vitamina D pode reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumentar a expressão de citocinas anti-inflamatórias. A vitamina D é um modulador da imunidade adaptativa, 1,25 (OH) 2D₃ usado para suprimir as respostas que são criadas pela célula T auxiliar Tipo-I (Th1), principalmente reprimindo a produção de citocinas inflamatórias IL-2 e interferon- gama (INF-γ).

A suplementação de vitamina D pode aumentar a expressão gênica relacionada à antioxidação (glutathione redutase e subunidade modificadora da glutamato cisteína ligase). O aumento da produção de glutathione costuma poupar o uso do ácido ascórbico (Vitamina C), que possui atividade antimicrobiana e pode prevenir e tratar COVID-19.

Em relação às questões realizadas com a médica (entrevista) que atua no enfrentamento de COVID-19 (conforme apêndice neste projeto de pesquisa), a respeitada profissional com artigos científicos publicados na área de Epistemologia e tratamentos farmacológicos do novo Coronavírus apresentou as seguintes respostas relevantes descritas a seguir para corroborar na defesa da utilização de Vitamina D no tratamento coadjuvante ao SARS-CoV-2, mediante a assinatura do TCLE que consta no apêndice deste trabalho:

l) A vitamina D tem sido usada como forma prevenção a COVID-19, baseada em alguns estudos científicos que ainda não foram concluídos, tal como o estudo realizado pela Universidade de Turim (Itália), o qual relaciona a hipovitaminose D a

COVID-19, uma vez que parte dos pacientes com o vírus apresentavam níveis baixos de 25-hidroxi-vitamina D (25OHD). Baseado neste estudo, sugeriu-se que a vitamina D poderia atuar na prevenção e no tratamento ao COVID 19.

II) Existem vários estudos em andamento sobre a vitamina D, como o estudo feito pela Universidade de Turim na Itália, o estudo publicado como artigo científico na revista Nature, o qual defende o uso de doses de ataque de vitamina D no manejo da COVID19. Em revisão da literatura médica, os autores deste estudo observaram que a deficiência de vitamina D está associada a maior chance de contrair infecções respiratórias de origem viral e lesão pulmonar aguda induzida por infecções.

III) Levando-se em consideração os inúmeros benefícios relacionados a vitamina D, como sua segurança, facilidade de administração, bem como os efeitos diretos da vitamina D na formação e atividade das células do sistema de defesa, além do efeito protetor pulmonar já conhecidos, deve-se considerar que a suplementação de vitamina D pode auxiliar no tratamento dessa doença com um possível significado clínico e econômico substancial. O uso empírico da vitamina D deve ser uma decisão clínica, a cargo do médico que assiste o paciente, sendo justificada por conta da deficiência de vitamina D ser muito comum na população e pelo risco da deficiência dessa vitamina estar associada ao comprometimento do sistema imune.

IV) Ressalta-se que a melhora nos níveis circulantes de vitamina D abre possibilidades para diminuir a progressão da doença e aumentar a chance de sobrevivência dos pacientes. Com isso, existe a necessidade do uso da vitamina D como terapia adjuvante em pacientes com COVID 19, visando obter melhora do sistema imune destes pacientes, e com isso obtém-se resposta mais satisfatória ao tratamento preconizado.

V) Na última questão, a médica enfatizou em relação ao uso da vitamina D:

Na alimentação, pode-se utilizar de alimentos ricos em vitamina D, com intuito de suplementação e terapia adjuvante ao tratamento preconizado;

Como prevenção, visando obter melhora do sistema imune para o combate ao vírus, antes dele se instalar nas células.

Segundo pesquisa científica realizada na Universidade de Córdoba na Espanha evidenciou que a utilização de vitamina D3 nos hospitais foi responsável por 100% da recuperação de pacientes com COVID-19.

Neste estudo, dentre os pacientes, 50 deles receberam, além do tratamento convencional, altas doses de vitamina D3. O restante não recebeu o aporte nutricional (26 pessoas).

O estudo, o chamado duplo-cego, daqueles que os participantes não sabem quem está recebendo a vitamina a ser pesquisada — tudo para não ter qualquer tipo de influência nos resultados. Dos 50 pacientes que receberam a vitamina D3 (no início do tratamento 0.532mg, e depois 0.266mg), apenas um deles (o que dá 2%) precisou ser internado na UTI, mas teve alta após o fim do tratamento.

Dos 26 pacientes que receberam hidroxicloroquina e azitromicina, mas não tiveram o tratamento com vitamina D3, 13 deles precisaram ser internados na UTI (o que dá 50% dos pacientes).

Os resultados do estudo, apesar de feito com uma pequena parcela de pacientes, é promissor e mostra que a eficácia em se incluir a vitamina D3 no tratamento é 25 vezes melhor do que apenas em se incluir o medicamento.

Portanto, é mais uma evidência científica que corroborar que a vitamina D3 pode ser uma das armas mais poderosas para o tratamento de pacientes infectados pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em decorrência dos argumentos elencados, vale frisar que frente à impossibilidade de controle imediato da pandemia por redução de susceptíveis por meio de vacinação, as experiências mundiais apontam para a necessidade de controle da velocidade de progressão da curva por meio de medidas de isolamento físico social. Esta medida tende a reduzir a necessidade de suporte ventilatório e a internação em unidades de terapia intensiva em curto espaço de tempo, adequando a necessidade à capacidade assistencial do sistema de saúde. Em contrapartida, políticas públicas sociais precisam ser repensadas no Brasil, sobretudo aquelas voltadas a proteção dos trabalhadores, investimentos no sistema de saúde e a garantia de proteção profissional.

Segundo Revisão da Literatura Médica, a hipótese sobre o papel da inflamação desregulada nas complicações do COVID-19 é consistente em investigações preliminares clínicas como um aumento na taxa de complicações com a idade, baixa taxa de complicações em crianças e resultados adversos com ibuprofeno, e sugere que pode ser de interesse em estudar o papel da Vit D em COVID em ensaios observacionais ou clínicos controlados. Nossa análise de PCR alta em indivíduos saudáveis (PCR 0,2 mg /dL) mostrou uma relação inversa entre o status da Vitamina D e PCR alta, que é um indicador de inflamação de baixo grau em indivíduos saudáveis.

Com base em dados retrospectivos e evidências indiretas, vemos um possível papel da Vitamina D na redução de complicações atribuídas à inflamação desregulada e tempestade de citocinas, no entanto, enfatizamos que não temos os dados conclusivos de análises clínicas de pacientes para sugerir que a Vitamina D é terapêutica para combate seguro e eficaz à COVID-19.

Em síntese, a vitamina D é um tratamento muito seguro e não invasivo para pacientes com COVID-19. Isso reduzirá o risco de gravidade e mortalidade de COVID-19. Portanto, altas doses de tratamento com vitamina D são muito necessárias e sugeridas. Embora estejamos passando por um momento muito difícil, se usarmos a suplementação de vitamina D como um tratamento para COVID-19, será muito benéfico e útil para a humanidade, porque a vitamina D está diretamente relacionada com a gravidade do COVID-19.

Em meio a aflição geral por tratamentos para a Covid-19, vale refletir de forma crítica que o reposicionamento de medicamentos, surge como uma estratégia de química medicinal promissora para identificar novos usos para fármacos existentes, ou para candidatos em pesquisas clínicas avançadas. Uma das grandes vantagens é o tempo bastante reduzido de desenvolvimento, já que os testes de avaliação de segurança (pré-clínicos, em animais; e clínicos; em humanos) já foram realizados para os medicamentos aprovados, bem como os processos de formulação e produção em escala industrial (OMS, 2020).

Neste trabalho, vale também ressaltar que conforme evidenciada na Literatura Médica recente a transmissão aérea, principalmente via aerossóis nascentes da atomização humana, é altamente virulenta e representa a via dominante para a transmissão desta doença. Porém, a relevância da transmissão aérea não foi considerada no estabelecimento de medidas de mitigação pelas autoridades governamentais (OMS, 2020). Especificamente, enquanto a OMS e os Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) enfatizaram a prevenção da transmissão de contatos, a OMS e o CDC ignoraram amplamente a importância da

rota de transmissão aérea. As atuais medidas de mitigação, como distanciamento social, quarentena e isolamento implementados nos Estados Unidos, são insuficientes por si só para proteger o público. Nossa análise revela que a diferença com e sem cobertura de face obrigatória representa o determinante na definição das tendências da pandemia em todo o mundo. Em decorrência dos argumentos elencados, vale ressaltar também que o uso de máscaras faciais em público corresponde aos meios mais eficazes para impedir a transmissão inter-humana, e essa prática barata, em conjunto com extensos testes, quarentena e rastreamento de contatos, representa a oportunidade de luta mais provável para interromper a pandemia do COVID-19, antes do desenvolvimento de uma vacina. Também é importante enfatizar que a ciência sólida deve ser efetivamente comunicada aos formuladores de políticas e deve constituir a base principal na tomada de decisões em meio a essa pandemia. A implementação de políticas sem uma base científica pode levar a consequências catastróficas, principalmente à luz das tentativas de reabrir a economia em muitos países. Indubitavelmente, a integração entre ciência e política é crucial para a formulação de respostas efetivas de emergência por parte dos formuladores de políticas Públicas eficazes e a preparação do público para as atuais e futuras pandemias de saúde pública.

Em suma, até o momento, não há intervenções farmacológicas com efetividade e segurança comprovada que justifique seu uso de rotina no tratamento da COVID-19, devendo os pacientes serem tratados preferencialmente no contexto de pesquisa clínica. As recomendações serão revisadas continuamente de forma a capturar a geração de novas evidências.

Vale ressaltar que na ausência de tratamento e vacinas, a projeção é que até 2022 tenhamos que conviver com medidas de distanciamento físico, isolamento, máscaras, lavar as mãos com frequência e impedir aglomerações. As mudanças necessárias nesse período têm sido chamadas de “novo normal”, que requererá muitas adaptações. A disseminação do SARS-COV-2 acelerou mudanças que já vinham em curso, como trabalho em casa, compras pela internet, uso do carro, uso do celular para funções variadas, filmes e apresentações em casa. E trará muitos outros hábitos. Neste momento de crise, temos a oportunidade de mudar o sistema capitalista de produção e concentração de renda, desigualdade, destruição da natureza. Podemos lutar para reconstruir algo mais justo, onde a natureza e os povos da floresta sejam respeitados e valorizados.

6. REFERÊNCIAS

1. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD ; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD ; e outros
2. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>
Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang
3. <https://www.jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e79>
Jaegyun Lim , Seunghyun Jeon, Hyun-Young Shin, Moon Jung Kim, Yu Min Seong, Wang JunLee, Kang-Won Choe, Yu Min Kang , BaekseungLee, e Sang-Joon Park
4. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056> /NEJMoa2001282
Bin Cao, MD, Yeming Wang, MD, Danning Wen, MD, Wen Liu, MS, Jingli Wang, MD,

Guohui Fan, MS, Lianguo Ruan, MD, Bin Song, MD, YanpingCai, MD, Ming Wei, MD, Xingwang Li, MD, JiaanXia, MD, et al.

5. <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0?fbclid=IwAR3c5iy9h65X1cnkrL6i6fJcWwi0ygN1LtI67SkcgREM4DyxxAcPauRuf5w>
Manli Wang , Ruiyuan Cao , Leike Zhang , XinglouYang , Jia Liu , Mingyue Xu , Zhengli Shi , ZhihongHu , Wu Zhong, Gengfu Xiao

6. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983?resultClick=1>
Shen C, Wang Z, Zhao F e outros.

7. <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0308-3>
Xuetao Cao

8. https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173 Wenzhong Liu, Hualan Li

9. https://jcbr.journals.ekb.eg/article_80246_10126.html
Mahmoud E. Saad e Rokaya A. Elsalamony

10. <https://www.jpost.com/HEALTH-SCIENCE/Israeli-scientists-In-three-weeks-we-will-have-coronavirus-vaccine-619101>

11. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042937v1>
Aaron Miller, Mac Josh Reandelar, Kimberly Fasciglione, Violeta Roumenova, Yan Li, and Gonzalo H. Otazu

12. <https://www.science.sciencemag.org/content/early/2020/04/02/science.abb7269.full>
(Meng Yuan, Nicholas C. Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D. Lee , Ray TY Então, Huibin Lv, Chris KP Mok, Ian A. Wilson)

13. https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=Fisiopatologia%20do%20COVID%2019&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4

14. Machado P, Caris A, Santos S, et al. Moderate exercise increases endotoxin concentration in hypoxia but not in normoxia: A controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5504. doi:10.1097/MD.0000000000005504

15. - Peake J, Nosaka K, Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exerc Immunol Rev*. 2005;11:64-85.

16. - Jee YS. Exercise is an antigen for vaccination: first series of scientific evidence. *J Exerc Rehabil*. 2019;15:339-340.

17. - Ho CS, López JA, Vuckovic S, Pyke CM, Hockey RL, Hart DN. Surgical and physical stress increases circulating blood dendritic cell counts independently of monocyte counts. *Blood*. 2001;98:140-145.

18. - Campbell JP, Riddell NE, Burns VE, Turner M, van Zanten JJ, Drayson MT, Bosch JA. Acute exercise mobilises CD8+ T lymphocytes exhibiting an effector-memory phenotype. *Brain Behav Immun.* 2009;23:767-775.
19. - Jee YS. How much exercise do we need to improve our immune system? Second series of scientific evidence. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2020; 16(2): 113-114.
20. - Leandro CG, Silva WT, Silva AE. Covid-19 and Exercise-Induced Immunomodulation. *Neuroimmunomodulation* 2020;27:75-77.
21. - Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J. Physiol.(London).* 2001;536: 329-337.
22. - Lira, FS. Introdução ao imunometabolismo, aplicado ao exercício físico e à nutrição. *WEIGHT SCIENCE*, 2015 135.
23. - Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica 13ª Ed. 2017. Guanabara Koogan.
24. - Powers, Scott K. and Howley, Edward T. Fisiologia do exercício - teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. Manole. 9ª edição. - Forte, W. Imunologia do básico ao aplicado. Atheneu. 3ª edição.
25. - Nieman DC. The effect of exercise on immune function. *Bull Rheum Dis.* 1994;43(8):5-8. - Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607-613.
26. Wu C-C, Chang J-H, Chen C-C, *et al.* Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med* 2011;223:153–9. doi:10.1620/tjem.223.153
27. Panichi V, De Pietro S, Andreini B, *et al.* Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: A role for intracellular calcium. *Kidney Int* 1998;54:1463–9. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.0
28. NHANES 2009-2010 Laboratory Data. <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/datapage.aspx?Component=Laboratory&CycleBeginYear=2009> (acessado em: 02 nov. 2020).
29. Stagi S, Rigante D, Lepri G, *et al.* Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: a potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities? *Clin Rheumatol* 2016;35:1865–72. doi:10.1007/s10067-015-2970-6.
30. Lee DW, Gardner R, Porter DL, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188–95. doi:10.1182/blood-2014-05-552729.

31. *Effect of Calcifediol Treatment and best Available Therapy versus best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical study.*

32. Barger-Lux MJ, Heaney R P, Dowell S, Chen T C, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: Serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos* 1998; 8: 222–230.

33. Lindh JD, Björkhem-Bergman L, Eliasson E. Vitamin D and drug-metabolising enzymes. *Photochem Photobiol* 2012; 11(12): 1797-801.

34. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R and Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 127–136.

35. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK and Papavassiliou AG. Role of Vitamin D in Atherosclerosis. *Circulation* 2013; 128: 2517-2531.

7. ANEXOS

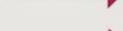
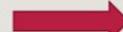
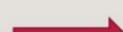
ANEXO 1: CHECKLIST DO TCLE



Checklist TCLE

<input type="checkbox"/>	Redação		Ligagem fácil
<input type="checkbox"/>	Ressarcimento		Gastos participante
<input type="checkbox"/>	Assistência/Indenização		Danos da pesquisa
<input type="checkbox"/>	Acesso pós-estudo		Continuar recebendo produto
<input type="checkbox"/>	Risco e Benefício		Descrição adequada

http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/2019/06/ITENS-CHECK-LIST-TCLE_atualizado.pdf

<input type="checkbox"/>	Acesso aos resultados		Exames
<input type="checkbox"/>	Confidencialidade		Anonimização
<input type="checkbox"/>	Liberdade de recusa		Liberdade de retirar consent.
<input type="checkbox"/>	Interrupção estudo		Continuar recebendo tratam.
<input type="checkbox"/>	Contato pesquisador		Contato CEP/CONEP
<input type="checkbox"/>	Assinaturas e rubricas		Via original do TCLE

http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/2019/06/ITENS-CHECK-LIST-TCLE_atualizado.pdf

- Informações sobre coleta, guarda e uso de material biológico**
- Genes devem ser descritos**
- Deixar claro se existem tratamentos alternativos**
- Não usar termos: paciente, medicamento do estudo**

http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/2019/06/ITENS-CHECK-LIST-TCLE_atualizado.pdf

Checklist Documentos para submeter

- TCLE** *OBRIGATÓRIO*
- Autorização de pesquisa clínica**
- Autorização de uso de arquivo/banco de dados**
- Folha de rosto (será gerado no final), assinado pelo diretor**
- Projeto de pesquisa com cronograma**

http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/2019/06/ITENS-CHECK-LIST-TCLE_atualizado.pdf

Checklist Documentos para submeter

- Declaração de instituição e infraestrutura
- Declaração de manuseio de material biológico/biobanco
- Declaração do patrocinador / orçamento
- Parecer anterior
- Recurso assinado pelo pesquisador

http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/2019/06/ITENS-CHECK-LIST-TCLE_atualizado.pdf

The screenshot shows a web interface for document upload. It has two main sections: 'ANEXAR FOLHA DE ROSTO' and 'INCLUIR ARQUIVOS'. The 'ANEXAR FOLHA DE ROSTO' section includes a 'Passo 1' instruction to print and sign a form, and a table for document uploads. The 'INCLUIR ARQUIVOS' section has a dropdown for document type (currently 'Cronograma') and a 'Detalhe Outros' field. A 'Próxima' button is visible at the bottom right. Three callouts provide additional instructions: 1) 'É obrigatório anexar: - Folha de Rosto assinada; - TCLE (se não houver sua dispensa na pesquisa); - Projeto detalhado: é o arquivo completo do estudo. Na parte superior da tela, surgirá o seguinte alerta, caso a ação não seja realizada:'. 2) 'É obrigatório anexar o arquivo Folha de Rosto.' 3) 'É obrigatório anexar o arquivo TCLE / Termos Assentimento / Justificativa de #'. 4) 'É obrigatório anexar o arquivo Projeto Detalhado / Brochura Investigador.' A fourth callout points to the document type dropdown: 'Lista de <Tipo de Documento> que pode ser anexado, caso não localize um nome específico, utilize a opção "Outros"'. A fifth callout points to the 'Próxima' button: 'Clique em <Próxima> para seguir para Etapa 6 – Finalizar.'

Fonte: http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/2019/06/ITENS-CHECK-LIST-TCLE_atualizado.pdf

8. APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

Pesquisador Responsável:

Endereço:

CEP: – Manaus – AM

Fone: (92)

E-mail:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “ANÁLISE DA EFICÁCIA IMUNOLÓGICA DA UTILIZAÇÃO DA VITAMINA D EM PACIENTES INFECTADOS COM NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2)” E TAMBÉM PARA FINS PROFILÁTICOS CONTRA A INFECÇÃO DE COVID-19”. Neste estudo pretendemos analisar cientificamente propostas de novos tratamentos e medidas profiláticas para COVID-19.

O motivo que nos leva a estudar são as necessidades de investigação científica baseada em Literatura Médica e também na “expertise” de profissionais que atuam na área da saúde com intuito de obtenção de novos tratamentos para pacientes infectados pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2) e também na profilaxia para aumentar o sistema imunológico de pessoas ainda não infectadas pelo novo Coronavírus. Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: verificação das respostas analisadas através do questionário.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Escola Superior de Ciências da saúde e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “**ANÁLISE DA EFICÁCIA IMUNOLÓGICA DA UTILIZAÇÃO DA VITAMINA D EM PACIENTES INFECTADOS COM NOVO COROVAVÍRUS (SARS-CoV-2) E TAMBÉM PARA FINS PROFILÁTICOS CONTRA A INFECÇÃO DE COVID-19**” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Manaus, _____ de _____ de 2020.

Nome Assinatura participante Data

Nome Assinatura pesquisador Data

Nome Assinatura testemunha Data

E-mail:

APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO COM MÉDICA QUE ATUA COTIDIANAMENTE NA LINHA DE FRENTE NO COMBATE AO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2) **QUESTIONÁRIO**

Este questionário consiste em 10 perguntas. Depois de ler cuidadosamente cada pergunta, faça um círculo em torno da opção (sim, não ou talvez) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma.

1. Qual é o seu nome completo e idade?
2. Qual a sua formação acadêmica e profissional? Se possível, discorra sobre os trabalhos mais importantes em sua formação profissional e acadêmica?
3. Você apresenta alguma experiência na Medicina na área de tratamento de COVID-19?
4. Qual seu conhecimento científico da utilização da vitamina D no tratamento de COVID-19?
5. A partir de sua “expertise” na área da Medicina ou como profissional na área de saúde, existe algum conhecimento científico que vincule os efeitos da vitamina D em pacientes com COVID-19, haja vista que há na Literatura médica um significativo número de artigos científicos que defendem o uso da vitamina D na questão imunológica de pacientes infectados pelo novocoronavírus?

6. Você leu alguns artigos científicos da Literatura médica que defendem o uso de vitamina D em pacientes com COVID-19 com o intuito da melhoria significativa do sistema imunológico destes pacientes?
7. Na questão de profilaxia à COVID-19 na sua atuação profissional da Medicina ou como profissional na área de saúde, você aconselharia para pessoas que ainda não estão infectadas pelo novo Coronavírus utilizarem alimentos ricos em vitamina D?
8. Quais as limitações clínicas da utilização da vitamina D em pacientes infectados por SARS-Cov-2?
9. Quais são as necessidades para que os profissionais de saúde apliquem estes conhecimentos preliminares da utilização da vitamina D com intuito de melhorar o sistema imunológico de pacientes infectados pelo novo Coronavírus?
10. Na sua formação médica ou como profissional na área de saúde, quais são as sugestões e seu parecer a respeito da utilização da vitamina D nos seguintes quadros:
I) Na alimentação de pacientes infectados e que estão hospitalizados com COVID-19;
II) Em pessoas ainda não infectadas pelo novo Coronavírus para aumentar o seu sistema imunológico com a utilização de alimentação rica em Vitamina D.

APÊNDICE:

Na Tabela a seguir é apresentado o cronograma para realização desse projeto:

Tabela- Calendário de atividades.

Período	Atividades
De Março de 2020 a Junho de 2020	Estudos e Pesquisas Bibliográficas para a Realização da Proposta
De Julho a Outubro de 2020	Traduções de Artigos, Livros e Revistas científicas. Desenvolvimento da Proposta do Projeto
Novembro de 2020	Conclusão dos Estudos Teóricos e Defesa do Projeto de Pesquisa.