CÂMARA MUNICIPAL DE
PALMITAL
ESTADO DE SÃO PAULO

PROJETO DE LEI Nº 19 DE 24 DE MARÇO DE 2021

(Do Sr. Vereador FABIANO JOSÉ DOS SANTOS – Fabiano Policial e Outros)

PROTOCOLADO
PROCESSO N.º 233 /2021
CM-PALMITAL 05 /04 /2021

Institui o Programa ViDa "D" de Combate a Hipovitaminose D no Município de Palmital e dá outras providências.".

Art. 1o - Fica instituído no Município de Palmital/SP o Programa ViDa "D " de combate a Hipovitaminose D em tempo de pandemia e além dele, para correção de baixos níveis séricos de vitamina D na população geral.

Art. 2o - O custeio deste programa fica locado na Dotação Orçamentária e Financeira dos Recursos do Piso da Atenção Básica - PAB ou de outra fonte adicional a critério do Poder Executivo.

Art. 3º As despesas decorrentes com a execução desta Lei, correrão por conta das verbas próprias constantes do orçamento vigente, as quais poderão ser suplementadas se necessário.

Art. 4º Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

Plenário Vereador Prof.º Alcides Prado Lacreta, em 24 de março de 2021.

FABIANO JOSÉ DOS SANTOS
Fabiano Policial
Vereador

CARLOS EDUARDO DA SILVA
Galo
Vereador

CRISTIAN R. A. NOGUEIRA
Cristian do Posto
Vereador

DERNIVAL ADNEI BARELA
Barela da ambulânica
Vereador

EMILENE ROBERTA DAMINI
Emilene Damini
Vereadora

HOMERO MARQUES FILHO
Homerinho
Vereador

JOÃO FRANCISCO G. GIL
Dr. João Gil
Vereador

LUKAS ORTIZ AMATTI
Lukas Amatti
Vereador

MARCELO APARECIDO MARIN
Marcelo Marin
Vereador

MIGUEL G. FIGUEIREDO BUENO
Miguel Bueno
Vereador

TATIANE S. ROGATTI ROSSINI
Tati Rogatti
Vereadora

AS COMISSÕES DE: Justiça
Finanças e Orçamento

C.M. Palmital, em 07/04/2021

Fabiano José dos Santos
Fabiano Policial
Presidente

PROJETO DE LEI Nº 19 DE 24 DE MARÇO DE 2021

(Dos Sr. Vereador FABIANO JOSÉ DOS SANTOS – Fabiano Policial e CRISTIAN RODRIGO ALVES NOGUEIRA – Cristian do Posto)

JUSTIFICATIVA

Nobres Pares,

Historicamente, a vitamina D foi descoberta no início do século XX, ao término da primeira guerra mundial - época em que o raquitismo era uma endemia e não se sabia exatamente sua causa.5 Convencionou-se chamar de "vitamina D" a substância presente no óleo de fígado de bacalhau, mas que também é produzida na pele ao contato direto com o sol, e eficazmente usada na prevenção e no tratamento do raquitismo ao promover a absorção do cálcio dos alimentos, necessária para o perfeito crescimento do tecido ósseo da criança. Porém, a partir da década de 1930, descobriu-se que na verdade o colecalciferol possui estrutura similar à de um hormônio esteroide (secoesteroide) e possui receptor próprio, localizado no núcleo de provavelmente todas ou quase todas as células do corpo humano, conforme vieram a demonstrar mais tarde as técnicas de biologia molecular. Por ser ainda denominada de "vitamina", seu papel é subestimado e por muito tempo se acreditava que essa substância estava relacionada apenas ao metabolismo ósseo por ter sido responsável pela erradicação do raquitismo. Porém, ao longo dos anos, muitas outras funções foram descobertas. Diferente das vitaminas (que devem estar presentes nos alimentos, por não serem sintetizadas no organismo humano), que facilitam as reações químicas ligando-se a enzimas como cofatores ou fazendo parte da estrutura dessas enzimas (grupamentos prostéticos), o colecalciferol não está presente senão em quantidades irrisórias nos alimentos e é produzido na pele a partir da transformação

do 7-dehidrocolesterol em colecalciferol pela exposição aos raios UVB.4,5 O receptor da Vitamina D (VDR) encontra-se no núcleo das células6 e está intimamente relacionado à regulação da expressão gênica (processo que é dose-dependente).7 Doses diárias de Vitamina D de 10.000 UI determinam a regulação (upregulation e downregulation) de 1289 diferentes genes nas células do sistema imune.7

A vitamina D tem um papel importante como substância reguladora do sistema imune, tanto na imunidade inata quanto na imunidade adquirida.7 Na imunidade inata, a Vitamina D age no mecanismo de produção de beta defensinas e principalmente catelecidinas (LL37) que são componentes importantes para destruição dos microorganismos encapsulados. Via ativação de receptores Toll-Like e outros receptores de reconhecimento de padrões antigênicos, que reconhecem epítopos (partes de material genético ou componentes de superfície de microrganismos invasores - de vírus, bactérias, fungos, protozoários, etc.), as células do sistema imunológico aumentam a produção de receptores de Vitamina D e da enzima 1alfa-hidroxilase, responsável pela transformação da 25-hidroxivitamina D (calcidiol) em 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol) 8,9.

O calcitriol se liga ao receptor de Vitamina D, em um mecanismo de chave-fechadura, modificando a conformação do receptor X retinoico que estimula os elementos responsivos à Vitamina D e que regulam a expressão gênica. Há uma sinalização intracelular, permitindo a liberação de lisososssomos da célula de defesa repletos de catelecidinas e betadefensinas que então destroem qualquer microrganismo invasor já fagocitado (englobado) pela mesma célula de forma eficiente e inespecífica (independente da natureza do invasor). Ao modificar a expressão gênica das células de defesa da imunidade inespecífica ou inata (monócitos, macrófagos, células dendríticas), a "vitamina" D estimula um mecanismo de autofagia em

detrimento de um mecanismo de apoptose, reduzindo assim o número de células de defesa destruídas e a quantidade de citocinas pró-inflamatórias.9

Durante a ação da imunidade adquirida ou adaptativa (que se segue à ação preliminar e fundamental da imunidade inata ou inespecífica), a vitamina D age impedindo um processo inflamatório exagerado, controlando a expansão e diferenciação de células pró-inflamatórias e reduzindo a quantidade de citocinas pró-inflamatórias. Através da atividade dos linfócitos, estimula a produção de anticorpos que direcionam, intensificam e focalizam a atividade da imunidade inata ou inespecífica contra o microrganismo invasor determinante da infecção em curso.9

Uma análise preliminar de estudo realizado pela Universidade de Turim, publicada em 25/03/2020, demonstra a necessidade urgente de verificar os níveis de Vitamina D das pessoas e começar a corrigi-los imediatamente.10 Os pesquisadores italianos Giancarlo Isaia e Enzo Medico observaram uma alta prevalência de hipovitaminose D nos indivíduos infectados pelo Coronavírus.

Baseados na literatura que enfatiza o importante papel da Vitamina D na regulação do sistema imune, esses pesquisadores propõem como estratégias o consumo de alimentos ricos em "vitamina" D e exposição solar para produção natural dessa substância ou reposição da Vitamina D por suplementação.9

No entanto, as duas primeiras alternativas são pouco práticas visto que os alimentos não possuem quantidades suficientes para garantir níveis séricos adequados da vitamina D; e, através da produção pela pele (ou através de doses de manutenção), seriam necessários semanas de exposição repetida para garantir parâmetros saudáveis de vitamina D (sem considerar indivíduos negros, obesos, idosos e portadores de polimorfismos genéticos, que têm maior dificuldade na produção ou ativação desse hormônio).11,12 Dessa forma, a estratégia de reposição de Vitamina D por

suplementação de dose única, suficientemente elevada para proporcionar a correção imediata ou rápida da deficiência / insuficiência de "vitamina" D parece ser mais efetiva do que qualquer outra nesse momento onde há um crescimento vertiginoso no número de casos da doença.

Deve-se considerar também que o isolamento social, sem exposição da população ao sol, pode contribuir para uma piora dos níveis já insuficientes ou deficientes de "vitamina" D.

Grant e colaboradores (2020), em artigo de revisão publicado no British Medical Journal em 15/03/2020, enfatizaram mais uma vez que o papel fundamental da "vitamina" D para a eficiência do sistema imune.13 Segundo essa publicação, que revisou estudos observacionais e estudos clínicos com suplementação de "vitamina" D, concentrações sanguíneas mais elevadas de 25-hidroxivitamina D (a forma da vitamina D que deve ser mensurada no soro para avaliação da deficiência / insuficiência / suficiência) estão associadas à redução no risco de infecção por dengue, herpes, hepatite B, hepatite C, HIV, vírus sincicial respiratório (responsável pela bronquiolite em crianças) e pneumonia. Há mais de 150.000 citações no Google acadêmico relacionando a importância da vitamina D em infecções virais.14

Em outro artigo de revisão de literatura, Beard e colaboradores (2011), sugerem que a "vitamina" D desempenha papel fundamental na regulação do sistema imune em resposta a infecções virais.14 Estudos epidemiológicos intervencionistas e observacionais fornecem evidências de que a deficiência de 25-vitamina D pode conferir maior risco de influenza e infecção do trato respiratório.14

A deficiência de "vitamina" D também é mais prevalente entre pacientes com infecção pelo HIV. As experiências com cultura celular sustentam a tese de que a "vitamina" D tem efeitos antivirais diretos, particularmente contra vírus encapsulados.

Segundo esse estudo, embora todos os mecanismos antivirais relacionados à "vitamina" D não tenham sido totalmente compreendidos, eles podem estar relacionados à capacidade da "vitamina" D de regular positivamente os peptídeos antimicrobianos LL-37 (catelicidinas) e a beta-defensina humana do tipo 2.15 As betadefensinas e catelicidinas são proteínas antimicrobianas importantes no combate aos vírus encapsulados, que é o caso do coronavírus. A figura 1 (abaixo) mostra a estrutura do Coronavírus. Vitamina D X Covid 19

A pandemia iniciada na China causada pelo novo vírus da família coronavírus fez o mundo entrar em um estado de calamidade pública. Até o momento em que está para ser finalizada a redação desde projeto (28/06/2020), mais de 10 milhões de pessoas no mundo foram confirmadas com a COVID-19, nome dado à infecção de trato respiratório inferior causada pelo coronavírus. Além disso, 502.494 mortos foram contabilizados até o dia 28/06/2020, sem haver sinais de desaceleração da pandemia.1 No Brasil o número de mortes chega a 57.149 até o momento. Nenhum sistema de saúde do mundo, especialmente o sistema de países como o Brasil, com suas fragilidades bem conhecidas, está preparado para atender tantos casos simultâneos de insuficiência respiratória aguda, com dependência de ventilação mecânica por um tempo médio de 3 semanas. O colapso econômico e social está levando o mundo a uma crise sem precedentes. Frente a essa grande ameaça, novas estratégias precisam ser utilizadas além do isolamento social - inegavelmente válido como medida de emergência a curto prazo.

O isolamento social tem como objetivo minimizar as consequências do inevitável colapso do sistema de saúde - atualmente em curso ou iminente em praticamente todo o mundo - devido ao grande número de pacientes que estão necessitando ou tendem a necessitar de atendimento em unidades de terapia intensiva simultaneamente. No entanto, torna-se evidente que, apesar de

inquestionavelmente necessária, não se trata de medida que possa ser sustentada indefinidamente, nem dotada de qualquer potencial para impedir novos contágios ou novas mortes após seu inevitável término ou arrefecimento. Mesmo os países com as economias mais fortes têm recursos públicos finitos para manterem seus cidadãos em casa fornecendo-lhes gratuitamente os mantimentos de que necessitam para sobreviver sem trabalhar, pois é justamente o trabalho dos cidadãos que gera os impostos que alimentam os recursos públicos.

Antevendo o futuro com os dados disponíveis, há uma quase inquestionável elevada probabilidade de que toda ou quase toda a população mundial venha a se infectar pelo novo coronavírus, ainda que mais lentamente após o decurso do pico da pandemia inicial. Essa previsão se deve aos seguintes fatores: (A) o coronavírus é dotado de alta capacidade de transmissão; (B) indivíduos assintomáticos (tanto os que vierem ou não vierem a desenvolver sintomas posteriormente) atuam como disseminadores da pandemia; (C) o novo coronavírus mantém-se viável em superfícies e objetos manipulados por indivíduos contaminados ao longo de semanas, e desinfetantes somente são aplicados em um percentual reduzido dessas superfícies; (D) em média as pessoas passam a própria mão na face (boca, nariz e olhos) quase uma centena de vezes por dia (assim muitos indivíduos podem infectar-se após terem tocado superfícies e objetos contaminados por uma única pessoa portadora; (E) sendo um vírus do tipo RNA, o novo coronavírus tem a capacidade de sofrer mutações frequentes, transformando-se em outros subtipos de coronavírus contra os quais um indivíduo que já venceu uma primeira infecção poderá infectar-se novamente e desenvolver um quadro clínico mais grave com maior letalidade, tal como ocorre com infecções recorrentes provocadas por subtipos da Dengue - com maior morbilidade.

Especialmente importante e, de fato fundamental para a real solução do problema, tornase a identificação e o tratamento da(s) causa(s) que têm enfraquecido

o sistema imune humano, levando a epidemias virais agudas recorrentes à epidemia crônica da tuberculose - fragilidade essa evidenciada pela diversidade de agentes infecciosos causadores. Segundo estimativa da OMS, um quarto da população mundial encontra-se infectada pelo bacilo da tuberculose e ainda não desenvolveu os sintomas da doença.2

Exemplos de epidemias virais (cuja sequência culmina agora com a pandemia do Covid-19) incluem a síndrome respiratória aguda grave (SARS - originária da China) em 2002/2003, gripe aviária (Hong Kong em 1997), H1N1 (originária do México) em 2009, a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012.

Uma abordagem que englobe a correção dos níveis insuficientes de colecalciferol (Vitamina D-hormônio), que é muito importante na regulação do sistema imune,3 tem grande potencial na prevenção de novos casos de infecção, diminuição da morbidade causada pela doença e mais rápida recuperação dos casos críticos, com a consequente redução do número de óbitos.

Concomitantemente à ocorrência de sucessivas epidemias e pandemias provocadas por diferentes agentes infecciosos, a ocorrência de insuficiência / deficiência de "vitamina" D a partir da década de 1980 tornou-se pandêmica em todo o mundo devido à progressiva mudança de hábitos para uma vida essencialmente restrita a ambientes confinados, com uso não racional de filtros solares, evitando-se propositalmente qualquer mínima exposição solar ("heliofobia" instigada pelo receio do câncer de pele).4

Dessa forma, tem-se configurada uma questão de importância ética e legal capital tanto para o profissional médico como para o administrador da área de

saúde: como deixar a população com níveis insuficientes ou deficientes de uma substância reconhecida através de mais de 2 centenas de milhares de publicações científicas como insubstituível reguladora e potencializadora do sistema imune no combate à infecções, particularmente em meio à pandemia do coronavírus, em que já se antecipa que todos ou quase todos os cidadãos vão contrair a doença, dotada de elevada mortalidade e que cuja avaliação final é ainda desconhecida?

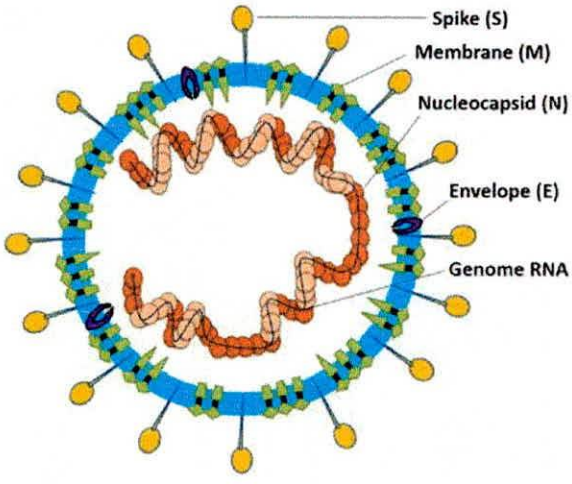


Figura 1 - Estrutura do Coronavírus, retirada do artigo Coronavirus infections and immune responses publicado em Janeiro/2020 pelo Journal of Medical Virology.

O coranavírus é um RNA vírus de fita única envelopado que, assim como os outros vírus do grupo 2 da família do coronavírus, causa infecção do trato respiratório inferior. O SARS-CoV foi identificado em 2002 como a causa de um surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS). O Mers-CoV foi identificado em 2012 como a causa da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). O SARS-CoV-2 é o novo coronavírus identificado como agente etiológico da doença pelo coronavírus

2019 (Covid-19) que começou em Wuhan, na China, no final de 2019 e se espalhou por todo o mundo.16

O manejo desses pacientes demonstra que a gravidade dos casos não se deve apenas à lesão direta do trato respiratório pelo vírus, mas também a uma resposta imune exacerbada e agressiva, que pode resultar em danos nos tecidos pulmonares, comprometimento das trocas gasosas e redução da capacidade pulmonar. Os fatores quimiotáticos (por exemplo, interleucinas, quimiocinas, etc) são essenciais para as respostas imunes contra as infecções por vírus, devido ao seu efeito regulador vasodilatador e direcionamento dos leucócitos para as regiões pulmonares infectadas pelo vírus. Portanto, alterações causadas por um sistema imune desregulado modificam os fatores quimiotáticos podendo levar a respostas imunes severamente desajustadas. A insuficiência imunológica ou direcionamento incorreto das células de defesa pode aumentar a replicação viral e causar danos diretos aos tecidos infectados, enquanto respostas imunes hiperativas podem induzir patologias relacionadas à inflamação causadas por liberação exagerada de citocinas inflamatórias (termo em inglês conhecido como cytokine storm - "tempestade de citocinas").16 Como potente reguladora primária das respostas do sistema imune, a "vitamina" D em níveis circulantes adequados tem o evidente potencial de evitar a "tempestade de citocinas".13

De 1990 a 2003, uma iniciativa de pesquisadores financiada por diferentes países chamada Projeto Genoma realizou a decodificação do genoma humano.17 Esse projeto demonstrou aquilo que já se acreditava na época, que as doenças estavam relacionadas a defeitos genéticos pré- existentes, pois dentro de uma mesma família,

várias pessoas poderiam desenvolver a mesma doença ou o mesmo grupo de doença, com uma prevalência superior à população geral.

Alguns desses defeitos genéticos, chamados de polimorfismos de um único nucletídeo (single nucleotide polimorphisms), consistem na alteração de um nucleotídeo presente em sequência genética suficiente para alterar a estrutura de uma proteína do organismo e, como consequência, levar à perda de eficiência ou função. Em decorrência do projeto genoma os polimorfismos do gene do receptor de "vitamina" D ou de outras proteínas relacionadas à sua ativação (enzima 1-alfa hidroxilase, 25-hidroxilase e da proteína transportadora de vitamina D) foram associados à predisposição a diversas doenças, como hipertensão, diabetes, doenças autoimunes, alergias asma/bronquite, osteoporose, câncer, entre muitas outras.

Em uma metanálise, Laplana e colaboradores (2018) relacionam os polimorfismos do gene do receptor de Vitamina D (VDR gene polymorphism) com infecções por vírus envelopados, mostrando que essas alterações genéticas se relacionam a um risco aumentado para se desenvolver infecções por dengue, vírus sincicial respiratório e HIV, principalmente a variante FoKI I do VDR, mostrando que a "vitamina" D tem um importante papel no combate a todas essas infecções e indicando que os portadores desses polimorfismos podem necessitar de doses ainda mais elevadas de "vitamina" D".18

Outra revisão sistemática, publicada por Qiao He e colaboradores (2018), buscou relacionar o risco de infecção por Hepatite B e o polimorfismo do VDR do gene FoK I, mostrando que há um risco aumentado de infecção por vírus da Hepatite B nos

pacientes com essa alteração genética.19 Outro estudo, realizado por Alagarsu e colaboradores (2012), mostrou que o risco de desenvolver dengue clássica e dengue hemorrágica estavam relacionados a polimorfismos do gene do receptor de Vitamina D. Um polimorfismo genético específico do VDR (rs2228570) se mostrou associado à variante hemorrágica da Dengue (p = 0.034 OR 2.58). Outros dois polimorfismos do VDR se mostraram associados à forma clássica e à hemorrágica da doença.20 Quando o receptor de Vitamina D não consegue ser adequadamente ativado, aumenta-se o risco de formas mais graves de infecções - o que pode obviamente ser potencializado por uma concomitante insuficiência ou deficiência de vitamina D.

Enfatiza-se, como já apontado no início deste texto, que a deficiência/insuficiência de Vitamina D ocorre hoje no mundo inteiro, não somente nos países mais distantes da linha do equador como também dos países tropicais, como o Brasil, sendo considerada a condição clínica mais prevalente no mundo atualmente.21

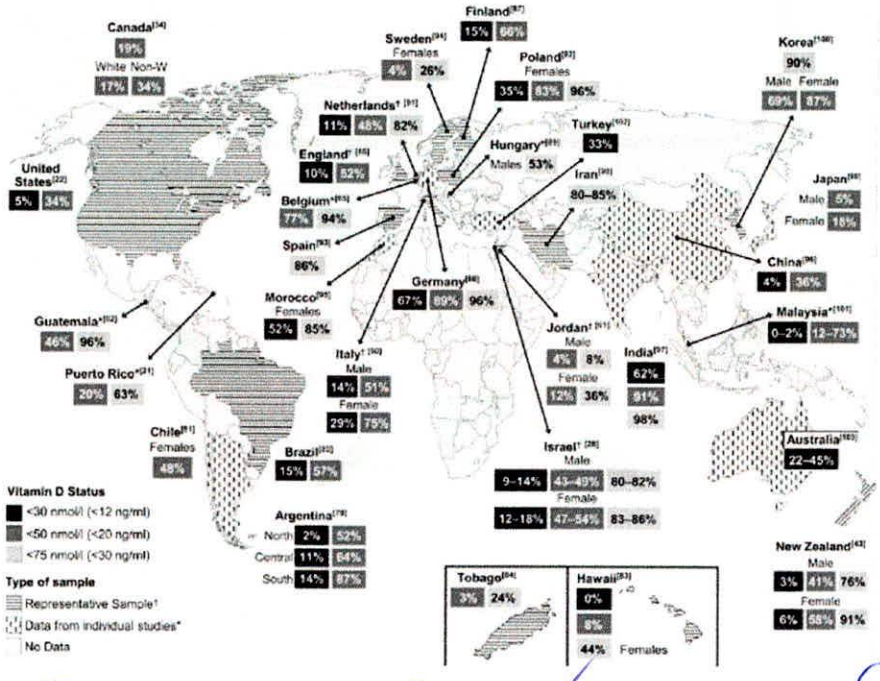


Figura 2 - Prevalência da insuficiência e deficiência de Vitamina D no mundo, considerando um nível < 30 ng/mL (lembrando que a Endocrine Society dos EUA considera níveis sanguíneos de 25-hidroxivatamina D adequados acima de 40ng/mL). Imagem do artigo Palacios e colaboradores (2014)

A deficiência de Vitamina D ocorre devido a inúmeros fatores ambientais, hábitos e fatores constitucionais, que juntos são responsáveis por essa epidemia, em face da perda da única fonte natural fisiologicamente significativa dessa substância - dotada de insubstituíveis e potentes efeitos reguladores e potencializadores do sistema imune. Desde a revolução industrial a maior parte da população migrou do campo para as cidades, ocorrendo um processo de verticalização das cidades, com redução da área onde é possível se expor ao sol. Além disso, as famílias reduziram drasticamente a exposição solar, trocando os passeios nos parques por idas aos shoppings, as crianças deixaram de brincar na rua e passam o dia confinadas em frente aos celulares, computadores, tablets ou vídeo games (hábito largamente favorecido pelo crescimento da violência nas grandes cidades). A população economicamente ativa passa boa parte dos dias em escritórios, consultórios, empresas e outros locais fechados, onde não se expõem ao sol ou quando se expõem o fazem através do vidro de janelas. O vidro filtra totalmente os raios UVB impedindo a produção natural de "vitamina" D. Em tempos de quarentena, a população tende a respeitar as recomendações das autoridades e se manter reclusa, sem se expor regularmente ao sol. Como ainda consideram que o colecalciferol é apenas mais uma "vitamina", muitos acreditam que uma boa alimentação pode fornecer níveis suficientes dessa substância, o que não é verdade. A quantidade de colecalciferol e ergocalciferol nos alimentos é incapaz de corrigir qualquer deficiência de "vitamina" D. Houve ainda uma "demonização" dos raios ultravioleta, responsáveis pela transformação do 7-

dehidrocolesterol presente na pele em colecalciferol (os mesmos raios UVB que renderam um prêmio nobel de medicina ao médico dinamarquês Dr. Niels Finsen em 1903 na cura da tuberculose facial ou "lupus vulgaris"). O uso de filtro solar bloqueia quase totalmente a incidência de raios UVB e consequente produção de "vitamina" D (fatores de proteção 8 e 15 levam a 95% e 99% de bloqueio repectivamente). Fatores como altitude, latitude, coloração da pele, idade e índice de massa corpórea influenciam os níveis circulantes de "vitamina" D.

Indivíduos que moram em locais com altitudes próximas ao nível do mar produzem quantidades menores de "vitamina" D (parte dos raios UVB são filtrados pela camada atmosférica mais espessa). Países que se localizam mais distantes da linha do equador (com maior latitude), possuem uma incidência menor de raios solares, levando a sua população a níveis de "vitamina" D menores, principalmente no inverno. Afrodescendentes e populações com tonalidade de pele mais escura apresentam produção 5 a 10 vezes mais lenta de "vitamina" D, necessitando de períodos mais prolongados de exposição ao sol.22

Obesos e indivíduos com sobrepeso necessitam de doses 2-3 vezes maiores de Vitamina

D.23 A pele do idoso produz apenas 25% da quantidade de Vitamina D quando comparado a um indivíduo mais jovem, visto que a pele, com o decorrer da idade, perde a capacidade de concentrar 7-dehidrocolesterol.24

Estudo realizado por Saraiva e colaboradores (2007) demonstrou a elevada prevalência de hipovitaminose D tanto em idosos institucionalizados quanto idosos que faziam acompanhamento ambulatorial em um serviço de saúde da cidade de São Paulo.25 O hiperparatiroidismo secundário (sinal de deficiência severa de "vitamina" D) ocorreu em 61,7% dos pacientes institucionalizados e em 54% dos pacientes ambulatoriais. Apenas 1,2% dos pacientes institucionalizados e 4,2% dos idosos em acompanhamento ambulatorial apresentavam valores considerados mínimos (> 100 nmol/l, equivalente a > 40 ng/mL) de 25-hidroxivitamina D no sangue.25 Fatores como idade e imobilidade contribuem para o aumento ainda maior do número de indivíduos com deficiência e insuficiência de "vitamina" D, o principal grupo de risco observado nessa atual pandemia de coronavírus.

Os níveis mínimos de 25-hidrovitamina D na população devem ser de 40 ng/mL, segundo a Sociedade Americana de Endocrinologia (Endocrine Society).26 A vitamina D pode ser suplementada via oral ou intramuscular, em dose única ou doses fracionadas, e diversas formas de administração de "vitamina" D foram estudadas na literatura. Quando se inicia uma suplementação por via oral fixa diária, os níveis séricos de "vitamina" D se estabilizam em 2 a 3 meses com uma mesma dose - não há, portanto, efeito cumulativo de uma dose diária estável sobre os níveis séricos como tradicionalmente se pensava.27 Somente após esse período ocorre o equilíbrio entre a quantidade de Vitamina D produzida naturalmente pela pele, a quantidade absorvida pelo trato gastrointestinal, o estoque presente no tecido adiposo e a quantidade presente na corrente sanguínea.

Na situação dramática que estamos vivendo atualmente, não é possível aceitar o decurso de 3 meses para obter-se a correção da deficiência de "vitamina" D. Por isso um regime envolvendo uma "dose de ataque" de "vitamina" D, via oral ou intramuscular (idealmente via oral, ao menos em indivíduos ambulatoriais), pode ser realizado no intuito de normalizar os níveis séricos de "vitamina" D de forma rápida e segura. O efeito de "doses de ataque" de Vitamina D (conhecidas como "loading doses") já foram amplamente estudados por diversos autores.

No estudo realizado por Cipriani e colaboradores (2010) foi utilizada uma dose de ataque única de 600 mil UI via oral de Vitamina D para 48 pacientes jovens com deficiência de vitamina D. Nenhum deles teve intoxicação por vitamina D.28 Abaixo segue um quadro de acompanhamento ao longo do tempo (início, 3 dias, 15 dias, 30 dias, 60 dias e 90 dias) dos níveis de cálcio, fósforo, magnésio, 25-hidroxivitamina D, 1,25 dihidroxivitamina D e PTH no sangue, além da excreção de cálcio e magnésio urinário.

TABLE 1. Biochemical parameters of all subjects at each time point

Parameter		Baseline	3 d	15 d	30 d	60 d	90 d	P^a
Ca (mg/dl)	A	9.3 ± 0.4	9.5 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3			<0.05
	B	9.3 ± 0.3	9.5 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.5 ± 0.4	NS
P (mg/dl)	A	3.8 ± 0.6	4.0 ± 0.6	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.6			<0.01
	B	3.5 ± 0.4	3.8 ± 0.6	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.6	3.4 ± 0.5	3.5 ± 0.5	<0.01
Mg (mg/dl)	A	2.0 ± 0.2	1.9 ± 0.2	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2			<0.001
	B	1.8 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.1	<0.05
25(OH)D (ng/ml)	A	15.8 ± 6.5	77.2 ± 30.5	76.5 ± 27.9	62.4 ± 26.1			<0.001
	B	17.2 ± 6.3	73.7 ± 16.9	70.9 ± 14.9	63.5 ± 12.5	42.8 ± 8.9	31.9 ± 12.6	<0.001
PTH (pg/ml)	A	53.0 ± 20.1	38.6 ± 17.2	40.6 ± 15.8	43.4 ± 14			<0.001
	B	57.0 ± 21.6	39.2 ± 15.9	36.7 ± 14.5	39.2 ± 13	42.8 ± 19.1	37.7 ± 15.1	<0.001
$1,25(OH)_2D$ (pg/ml)	A							
	B	46.8 ± 18.9	97.8 ± 38.3	90.7 ± 46.9	74.9 ± 36.8	59.5 ± 27.3	52.9 ± 23.3	<0.001
CaEx (mg/dl GFR)	C	0.08 ± 0.06	0.10 ± 0.08	0.10 ± 0.05	0.08 ± 0.04			<0.05
MgEx (mg/dl GFR)	C	0.04 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.03			NS

All values are expressed as mean ± SD. A, Whole sample (n = 48); B, subgroup of subjects followed up to 90 d (n = 20); C, subgroup of subjects collecting urine samples (n = 28); CaEx, calcium excretion; MgEx, magnesium excretion; NS, not significant.

[a] RM ANOVA.

Figure 3- Pode-se observar que os níveis de 25-hidroxivitamina D se estabilizam entre o terceiro e décimo quinto dias e começam a cair entre o décimo quinto e trigésimo dias, visto que a Vitamina D tem uma meia-vida calculada entre 2 semanas e 2 meses no organismo. Se não houver suplementação depois desse período, os níveis de vitamina D ficarão novamente insuficientes depois de 2 meses. Imagem retirada de Cipriani e colaboradores (2010).

Em um estudo duplo-cego randomizado com pacientes em estado crítico feito por Amrein e colaboradores (2011) foi observado que a deficiência de "vitamina" D é corrigida em apenas 3 dias sem causar intoxicação (hipercalcemia) em nenhum dos pacientes, mostrando a segurança de dose única via oral de 540 mil UI de "vitamina" D, mesmo em pacientes graves.29

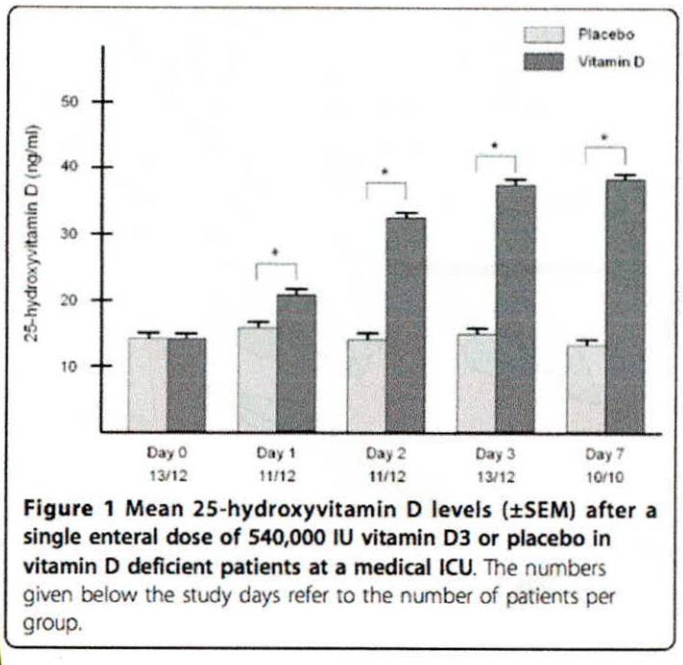


Figure 1 Mean 25-hydroxyvitamin D levels (±SEM) after a single enteral dose of 540,000 IU vitamin D3 or placebo in vitamin D deficient patients at a medical ICU. The numbers given below the study days refer to the number of patients per group.

Figura 3 - Níveis de 25-hidroxivitamina D ao longo do tempo mostrando que após o terceiro dia os participantes do grupo suplementado atingiram um nível próximo a 40

ng/mL de 25 hidroxivitamina D . Imagem retirada do estudo realizado Amrein e colaboradores (2011).

Demonstra-se que uma "dose de ataque" de "vitamina" D por via oral ou enteral possui efeito semelhante à via intramuscular, conseguindo elevar rapidamente os níveis de "vitamina" D e mantendo níveis suficientes dessa substância por pelo menos 1 mês no organismo, quando novamente os indivíduos tendem a retornar ao patamar de insuficiência de "vitamina" D em seu organismo. Para que isso não ocorra, é necessário iniciar a suplementação com uma dose adequada ao peso e índice de massa corpórea 20 dias após a administração da dose de ataque.

Han e colaboradores (2016) em um estudo piloto, duplo cego, randomizado, controlado com placebo, em pacientes internados em UTI utilizando dose única de ataque de "vitamina" D (250 mil UI ou 500 mil UI), mostraram redução significativa no tempo médio de internação desses doentes (25 ± 14 no grupo de 250 mil UI de Vitamina D, 18 ± 11 dias no grupo de 500 mil UI de Vitamina D, comparado com 36 ± 19 dias no grupo placebo, respectivamente; p = 0.03) - efeito portanto dose dependente.30

Um dos estudos mais citados pela literatura médica sobre uso de doses de ataque de "vitamina" D foi realizado por Diamond e colaboradores (2005) com dose única, intramuscular, de 600 mil UI, em 45 mulheres e 5 homens.31 Nenhum dos participantes teve intoxicação (hipercalcemia) por "vitamina" D, não houve aumento da creatinina ou dos níveis séricos de cálcio. Entre esses pacientes, 20% tiveram aumento transitório da relação cálcio urinário / creatinina urinária. Quase 50% dos

pacientes apresentavam hiperparatireoidismo secundário à deficiência de "vitamina" D no início do estudo. O nível médio de 25-hidroxivitamina D ficou em torno de 114 mmol/L (equivalente a 45 ng/mL), dose suficiente para corrigir os níveis de insuficiência de "vitamina" D por 4 meses ao menos na média dos participantes; o desvio padrão apresentado aos 4 meses (35 mmol/L = 14,0 ng/mL) indica, no entanto, que aos 4 meses após a dose de ataque já haviam indivíduos com 17 ng/dL (44 mmol/L) ou menos, ou seja, bem abaixo do mínimo de 40 ng/dL preconizado pela Endocrine Society (tabela 2).

Serum and urine biochemical findings in 50 patients with vitamin D deficiency at baseline and after 4 and 12 months of therapy, and the serum 25-hydroxyvitamin D_3 reponse over that period

Variable	Reference range	Baseline	4 months	12 months	Change (baseline to 12 months)
Serum					
Calcium*	2.2–2.65 mmol/L	2.40 ± 0.11	2.40 ± 0.12	2.45 ± 0.10	+ 2%
25-hydroxyvitamin D_3*	> 50 nmol/L	32 ± 8.4	114 ± 35§	73 ± 13§	+ 128%
Creatinine†	< 0.11 mmol/L	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0
Parathyroid hormone†	< 7.5 pmol/L	7.4 ± 4	6 ± 3	5.2 ± 3‡	−30%
Urine					
2-hour urine calcium/ creatinine excretion index†	< 0.6	0.25 ± 0.2	0.29 ± 0.3	0.40 ± 0.3‡	+ 60%

Values expressed as mean ±1 SD. *Comparison by analysis of variance and post hoc Scheffe test. † Comparison with Kruskal–Wallis test. ‡ $P < 0.01$ and § $P < 0.001$ (compared with baseline).

Tabela 2 - Tabela mostrando efeito de uma dose única intramuscular de colecalciferol de 600 mil Ui em estudo realizado por Diamond e colaboradores (2005). Estudo mostra um aumento significativo dos níveis de 25-hidroxivitamina D associado a uma redução significativa do paratormônio, sem alterar os níveis de cálcio no sangue ou creatinina. Houve um aumento da relação cálcio urinário/creatinina, porém dentro do limite da normalidade.

Sunil J. Wimalamansa publicou uma revisão em 01/03/2020 na qual níveis dequados de vitamina D foram associados a menor incidência e gravidade de

infecções causadas por vírus envelopados, como o coronavírus (Figura 4).32 Comenta que a administração de dose única oral da "vitamina" D (entre 300.000 a 600.000 UI) permitiria atingir rapidamente a suficiência de vitamina D e, portanto, a capacidade de fortalecer o sistema imunológico em um prazo de 3 a 5 dias após a administração. Salienta que esta terapia seria altamente econômica, com custo não superior a 5 dólares por pessoa, reduziria o risco de contrair a doença e aumentaria a possibilidade de se apresentar uma forma mais branda, com recuperação mais rápida nos indivíduos acometidos. Segundo Wimalamansa, a estratégia de prevenção de doenças seria a abordagem mais econômica, através da administração profilática de altas doses de vitamina D a toda a comunidade em risco, antes que o coronavírus / COVID-19 apareça nessa localidade ou o mais cedo possível. Reforça, ainda, que as doses mencionadas não causam efeitos adversos e que os benefícios potenciais de uma alta dose de "vitamina" D oral superam qualquer risco teórico.32

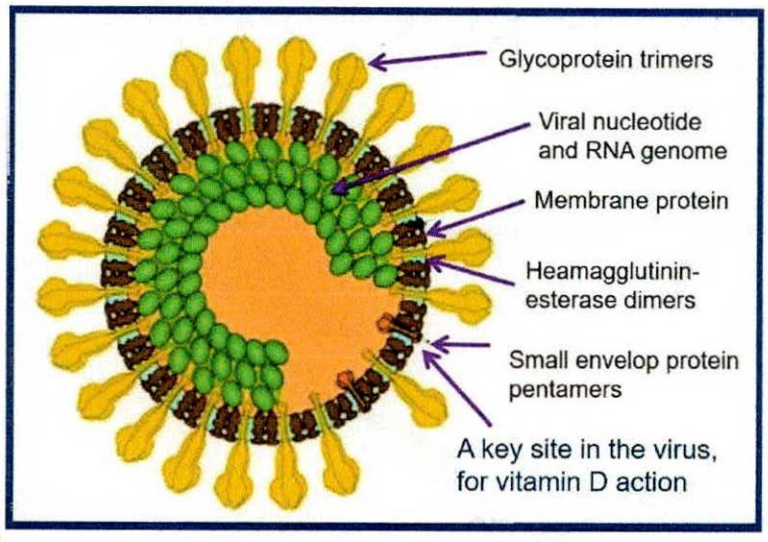


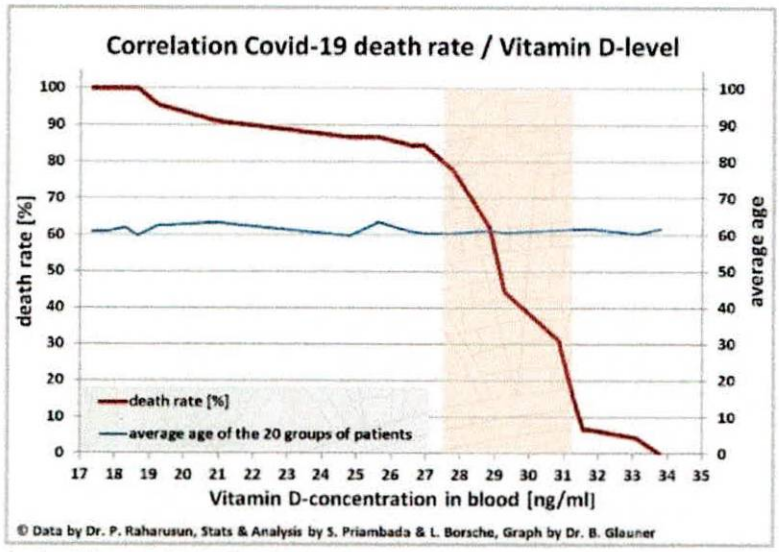
Figura 4: Estrutura genérica dos coronavírus, incluindo COVID19. Adaptado da Zona Viral-2020: Instituto Suíço de Bioinformática, CMU, 1 rue Michel-Servet, 1211 Geneve

4, Suíça (https://www.sib.swiss/about-sib/news/10643-sib-experts-and (recursos na luta contra o coronavírus).

Com a evolução da Pandemia, diversos grupos de pesquisa começaram a perceber os riscos de pior prognóstico da COVID-19 relacionados à deficiência de Vitamina D. Um estudo realizado na Indonésia, com 780 indivíduos diagnosticados com COVID-19 mostrou que o risco de morrer pela doença é 10,1 vezes maior nos pacientes com deficiência de 25-hidroxivitamina D (níveis abaixo de 20 ng/mL), mesmo após ajuste para idade, sexo e presença de comorbidades.33 O nível insuficiência de Vitamina D (níveis entre 20 e 30 ng/mL) também se mostrou fortemente associado à mortalidade por COVID-19 (7,6 vezes maior a chance de morrer por COVID em pessoas com insuficiência de Vitamina D quando comparadas àquelas com níveis normais).

Os resultados desse estudo foram mencionados em carta aberta endereçada à primeira ministra alemã Angela Merkel pleiteando a correção da hipovitaminose D na população do país. Bernd Glauner (autores da carta) ilustraram os dados do estudo da Indonésia através de um gráfico (sob a declaração "Uma figura vale mil palavras") que foi anexado à carta - que se encontra traduzida para o português no site https://protocolocoimbradrcicerogalli.com (Figura 5).34

A picture is worth a thousand words:



Results of the age-adjusted clinical study by the working group of Dr. Prabowo Raharusun.

Figura 5: Resultados do estudo clínico ajustado para excluir a idade do paciente como "fator de confusão" da correlação inversa entre o nível de vitamina D e a mortalidade provocada pela vitamina D. Descrição e comentários na "live": https://www.instagram.com/tv/CB1sRhiHB3-/?utm_source=ig_embed

Outro estudo, também realizado nas Filipinas, mostrou que níveis baixos de Vitamina D se associaram a maior risco de complicações pela doença (o autor do estudo considerou como complicações a necessidade de oxigenioterapia e internação em unidade de terapia intensiva).35 Alipio (2020) analisou o prontuário de 212 pessoas infectadas por COVID e considerou casos leves aqueles com sintomas gripais sem complicações, casos moderados aqueles com febre persistente e imagem radiológica compatível com pneumonia viral, casos graves aqueles que necessitaram de oxigenioterapia e casos críticos aqueles que foram internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Após realizar uma análise de regressão logística multinominal, foi mostrado que para cada aumento de desvio padrão no soro de 25-hidroxivitamina D, as chances de ter uma evolução clínica leve ao invés de uma evolução clínica grave

(necessitar de oxigenioterapia) foi de 7,94 vezes (OR= 0,126, p < 0,001), enquanto a chance de ter uma evolução clínica crítica (necessitar de internação em UTI) foi de 19,61 vezes (OR= 0,051, p <0,001). O resultado desse estudo, assim como do anterior, sugerem que um aumento no nível sérico de 25-hidroxivitamina D pode melhorar a evolução clínica dos pacientes acometidos pela COVID-19, fornecendo subsídios para políticas de saúde pública visando normalizar os níveis de Vitamina D da população como estratégia de combater essa pandemia de infecção por Coronavírus.

Um estudo retrospectivo realizado por Sun e colaboradores (2020) de 10 a 28 de fevereiro de 2020 mostrou um grande número de casos com COVID-19 apresentando hipocalcemia.36 Nesse estudo foram incluídos 241 pacientes e dentre eles 180 (74,7%) apresentaram hipocalcemia na admissão. Os níveis médios de 25-hidroxivitamina D medido foi de 10,2 ng/mL (IQR 8,2-12,65). Nesse estudo, os níveis séricos de cálcio apresentaram se mostraram diretamente proporcionais aos níveis de 25-hidroxivitamina D, isto é, quanto menores eram os valores de Vitamina D menores os níveis de cálcio, enquanto os valores de paratormônio foram inversamente proporcionais aos níveis de cálcio. Além disso, pacientes com níveis séricos mais baixos de cálcio apresentaram piores parâmetros clínicos, maior incidência de choque séptico com lesão de órgão alvo e maior mortalidade em 28 dias. Dessa forma, a desregulação do eixo vitamina D - paratormônio, causada pelos níveis insuficientes de Vitamina D, é um fator de pior prognóstico para o paciente com COVID-19.

Um estudo posterior, publicado por Di Filippo e colaboradores (2020),37 mostra que a prevalência de hipocalcemia em pacientes com COVID-19 é alta e foi visto como um preditor de maior risco de hospitalização. Importante ressaltar que

nesse estudo os pacientes que suplementavam vitamina D ou cálcio foram excluídos da avaliação. No total foram avaliados 531 pacientes, dentre eles 414 (78,6%) apresentaram na admissão hipocalcemia após ajuste para o valor do PH do sangue, incluindo 10 pacientes com hipocalcemia severa (valores menores que 0.99 mmol/L). Durante o período de hospitalização, 33 pacientes desenvolveram hipocalcemia severa. Como se sabe, estudos prévios mostram que hipocalcemia se associa a maior mortalidade e maior chance de pior evolução clínica do paciente, e o estudo de Sun e colaboradores (2020) mostrou que a deficiência de Vitamina D está associada à hipocalcemia.36

Conforme os critérios de causalidade propostos há décadas (ainda hoje largamente aceitos pela comunidade científica) por Austin Bradford Hill para a avaliar da probabilidade existência de uma relação causal entre 2 eventos associados, observa-se a presença de pelo menos 2 critérios plenamente satisfeitos.38 Segundo o critério de temporalidade, a causa precede o efeito, e a pandemia da hipovitaminose D precedeu e agravou-se ao longo de muitos anos não somente a Covid-19, mas também as epidemias que a precederam.

Segundo o critério fisiopatológico, a causa possui um mecanismo que leva ao efeito, e a pandemia da hipovitaminose D provoca fragilização do sistema imune (o que já foi revisado neste texto) não somente favorece a ocorrência da Covid-19, mas também as epidemias que a precederam.

Plano de Ação para normalizar rapidamente os níveis sanguíneos de Vitamina D da população

Todas essas evidências demostram a urgente necessidade de se corrigir rapidamente os níveis de vitamina D para parâmetros normais (correção da deficiência e insuficiência de acordo com os níveis sanguíneos de referência propostos pela Sociedade Americana de Endocrinologia - "Endocrine Society") visando modular a atividade imunológica inata e adquirida contra infecções e controlar a resposta inflamatória quando ela se mostra exacerbada e lesiva ao organismo. A administração de doses consideradas seguras e suficientes para atingir esses parâmetros (10.000 UI ao dia: adotada como um quinto da dose tóxica diária, já determinada como sendo 50.000 UI ao dia) levaria de 2 a 3 meses para atingir-se níveis satisfatórios e estáveis de "vitamina" D. Frente a essa situação em que é necessário aumentar rapidamente esses níveis de "vitamina" D e considerando que a quase totalidade da população apresenta níveis insuficientes, é crucial a administração de uma "dose de ataque", para elevar-se rapidamente os níveis de "vitamina" D para o intervalo de normalidade. Com essa dose de ataque é possível conseguir níveis adequados de vitamina D por volta do terceiro dia, permitindo avaliar uma resposta rápida e eficiente para a obrigatória necessidade de correção da pandemia de hipovitaminose D.

Deixar-se a população com níveis baixos de uma substância natural como a vitamina D (que tem o papel e a potência de um hormônio no fortalecimento da reação do sistema imune no combate a infecções - documentado por centenas de milhares de publicações científicas - especialmente inegável a partir da publicação na revista Science por Liu et al, 2006) fere um dos dois princípios básicos da prática médica - o princípio da beneficência - em que o médico encontra-se obrigado a utilizar de todos os recursos para promover a saúde.39

Adicionalmente, a preservação da saúde e da vida humana no Brasil são direitos fundamentais, assegurados na Constituição Federal Brasileira.40

O direito à saúde foi inserido na Constituição de 1988 no título destinado à ordem social. Nessa perspectiva, no seu Art. 6º, ela estabelece como direito fundamental a saúde das pessoas, entre outros pontos importantes.40

Ante dessa obrigação máxima no trato do quesito saúde, Art. 196, da Constituição passa a reconhecer a boa saúde como direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos.

Ao reconhecer a saúde como direito social fundamental, o Estado - Estado União, Estados membros e Estado Município - obrigou-se ao que se chama de prestações positivas de acordo com a urgência e necessidade de atendimento que se configurar, tal como ora se apresenta em caráter de maior urgência na pandemia Covid-19, em especial para o nível municipal, por ser este mais próximo do cidadão, capacitado à rápida ação.

A seguir, a Carta de 1988, nos Arts. 198 a 200, atribuiu ao Sistema Único de Saúde a coordenação e a execução das políticas para proteção e promoção da saúde no Brasil.40

A correção da hipovitaminose D pode aumentar o percentual de casos assintomáticos, reduzir o número de casos graves e da necessidade de tratamentos intensivos, melhorar a evolução clínica nos pacientes sintomáticos, mesmo daqueles que já se encontram em insuficiência respiratória, reduzindo o tempo de uso de respiradores artificiais.

Objetivo primário

Avaliar a eficácia da vitamina D no tratamento de pacientes adultos e profissionais de saúde frente à atual pandemia de coronavírus.

Objetivos secundários

1. Avaliar níveis basais de vitamina D dos pacientes que procurarem o sistema público de saúde com suspeita de coronavírus, além dos profissionais de saúde envolvidos com o tratamento dessa síndrome e demais servidores que trabalhem no serviço de saúde no atendimento a esses pacientes;

2. Avaliar a correção dos níveis de vitamina D com "dose de ataque" (única, por via oral) de

600.000 UI colecalciferol, seguida (20 dias após) de dose de manutenção (10.000 UI a 20.000 UI - conforme o peso), em pacientes adultos com peso ≥ 50 kg que procurarem o sistema público de saúde com suspeita de coronavírus e profissionais de saúde envolvidos com o tratamento dessa síndrome, além dos demais servidores que trabalhem no serviço de saúde que recebem esses pacientes;

3. Avaliar a eficácia desse parâmetro de suplementação da vitamina D na prevenção das manifestações clínicas do coronavírus, melhora da evolução clínica dos casos já sintomáticos (quantidade de pacientes que necessitem de hospitalização, quantidade de pacientes que necessitem ventilação mecânica, severidade radiológica / tomográfica do acometimento pulmonar), quantidade de pacientes que se recuperam de quadros clínicos críticos e diminuição do número de óbitos.

Material e Método

Será oferecida a suplementação de colecalciferol via oral, dose de ataque e/ou de manutenção, a todos os pacientes que procurarem o serviço de saúde com suspeita de síndrome gripal e a todos os profissionais de saúde envolvidos no atendimento desses pacientes, reforçando o compromisso ético e legal em corrigir a deficiência de uma substância crítica para a resposta imunológica (a "vitamina" D). Os indivíduos que concordarem em participar do estudo deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido onde serão explicados os objetivos desse projeto (no caso de portadores de quadros iniciais leves que sejam dispensados para confinamento em suas residências, deve-se obter registro dos contatos para posterior seguimento e avaliação: endereço, telefones, e-mails). Os indivíduos que não concordarem em participar do estudo passarão a ser considerados como controle (com preenchimento de termo de recusa e registro dos contatos para posterior seguimento e avaliação: endereço, telefones, e-mails).

Neste estudo serão utilizadas as doses elencadas a seguir (recomenda-se a concentração de 20.000 UI por mL de óleo de semente de girassol - uma gota

correspondendo aproximadamente a 1.000 UI ou outros produtos comerciais nas concentrações indicadas.

1- Adultos com peso entre 50-70 kgs: dose de ataque de 600 mil UI de colecalciferol (30 mL da solução recomendada) via oral e, após 20 dias da dose de ataque, o início da dose de manutenção de 10 mil UI ao dia (10 gotas da solução recomendada).

2- Adultos com peso abaixo de 50 kg: dose de ataque de 400 mil UI de colecalciferol via oral e, após 20 dias da dose de ataque, o início da dose de manutenção de colecalciferol de 1.000 UI por cada 5 kg de peso (correspondendo a 1 gota da solução recomendada por kg de peso)

3: Adultos com peso entre 70-85 kg: dose de ataque de 600 mil ui de colecalciferol via oral e, após 20 dias da dose de ataque, o início da dose de manutenção de 15 mil UI ao dia (15 gotas da solução recomendada).

4: Adultos com peso entre 85-100 kg: dose de ataque de 600 mil ui de colecalciferol via oral e, após 20 dias da dose de ataque, o início da dose de manutenção de 20 mil UI ao dia (20 gotas da solução recomendada).

5- Adultos com peso acima de 100 kg: dose de ataque de 600 mil ui de colecalciferol via oral e, após 20 dias da dose de ataque, o início da dose de manutenção de 25 mil UI ao dia (25 gotas da solução recomendada).

6- Crianças e adolescentes com peso corporal inferior a 50 kg: dose de ataque de 7,5 mil UI/kg de peso de colecalciferol (doses até 10 mil UI/kg são consideradas seguras em crianças e adolescentes) com limite máximo de 400 mil UI para dose única de ataque e, após 20 dias da dose de ataque, o início da dose de manutenção de colecalciferol de 1.000 UI por cada 5 kg de peso (correspondendo a 1 gota da solução recomendada por kg de peso). Sugiro corrigir a dose de ataque também conforme o peso (regra de 3: se 600.000 UI para 80 kg, então 150.000 para uma criança de 20 kg).

Em indivíduos adultos com insuficiência renal crônica e história de hipercalcemia: utilizar metade da dose de ataque recomendada para o peso corporal e, após 20 dias da dose de ataque, o início da dose de manutenção de 10 mil UI ao dia (10 gotas da solução recomendada).

Além do staff hospitalar, as populações de maior risco devem ter prioridade e início imediato das medidas recomendadas acima, nas quais se incluem, nessa ordem:

1- Pacientes com síndrome gripal aguda, estando ou não diagnosticados com COVID-19, independente da gravidade, incluindo casos leves, moderados e graves, com ou sem suporte ventilatório/ventilação mecânica.

2- Grupos de risco: pessoas com idade superior a 60 anos, hipertensos, diabéticos, imunossuprimidos, obesos, cardiopatas, fumantes, indivíduos com doença

pulmonar crônica (asma/bronquite/pneumopatia) ou diagnóstico de neoplasia; pessoas que tiveram contato com pacientes diagnosticados ou com suspeita de COVID-19.

3- Demais indivíduos da população confinada;

É mandatório o acompanhamento de todos os casos diagnosticados com COVID-19 e dos profissionais de saúde para quantificar os efeitos da correção da deficiência de "vitamina" D na evolução da doença e progressão para formas mais graves. Enfatiza-se que devem ser registradas todas as possíveis formas para contato com esses pacientes como telefone, e-mail, telefone de familiares e vizinhos etc. Impõe-se a necessidade do adequado registro dos parâmetros clínicos e laboratoriais para avaliar o impacto da correção dos níveis de Vitamina D na atual pandemia de Coronavírus, fornecendo assim informações necessárias para minimizar os efeitos dessa epidemia e recomendar a adoção de medidas similares no resto do país e do mundo.

Efeitos da vitamina D sobre o padrão de sangramento endometrial em mulheres com mioma uterino (41)

Autores: Rogério Bonassi Machado, Rogério César Bocardo, Ana Carolina Gandolpho, Nathalia Gavros Palandri, Narayana Santana e Raphaela Ruzzenenti de Oliveira

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo, Brasil.

Palavras-chave: leiomioma, fibroma uterino, vitamina D, menorragia, hemorragia uterina

Running title: Vitamina D e leiomioma uterino sintomático

Resumo

Objetivo. Avaliar a correlação entre os níveis de vitamina D e parâmetros relacionados ao sangramento endometrial em pacientes com leiomioma uterino

Material e métodos. Foram avaliadas 131 mulheres com diagnóstico ultrassonográfico de leiomioma uterino, em estudo de corte transversal. Durante os 30 dias subsequentes à avaliação inicial, o volume menstrual foi verificado por meio do Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC). Dosagem sérica da 25(OH)Vitamina D foi realizada. As variáveis dependentes – volume uterino, volume do maior mioma, níveis

de hemoglobina, hematócrito, ferro, ferritina e PBAC – foram correlacionadas aos níveis de 25 (OH) D por meio do teste exato de Fisher.

Resultados. Níveis de 25 (OH)Vitamina D < de 30 ng/mL foram observados em 73.3% das pacientes. Não houve associação significativa entre o volume uterino, o diâmetro do maior mioma, os marcadores hematimétricos e a 25 (OH) Vitamina D. A maior parte das pacientes (86.2%) apresentou pontuações do PBAC acima de 100, caracterizando o sangramento excessivo. Com isso, obteve-se correlação significativa entre os níveis baixos (<30 ng/mL) de vitamina D e o escore PBAC (p = 0,043).

Conclusões. a deficiência de vitamina D associou-se a maior intensidade do sangramento endometrial em mulheres com leiomioma uterino sintomático.

Referências bibliográficas

1 - www.covidvisualizer.com

2 - https://www.healtheuropa.eu/tuberculosis-epidemic/88174/

3 - Baeke F, Takiishi T, Korf H, Conny Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2010;10(4):482-96. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427238

4 - Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516265

5 - Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. Bonekey Rep. 2014;3:479. Published 2014 Jan 8. doi:10.1038/bonekey.2013.213

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899558/

6 - Haussler, MR, Mangelsdorf DJ, Komm BS, Terpenning, CM, Yamaoka K, Allegretto EA et al (1988). Molecular Biology of the Vitamin D Hormone. In: Clark JH. Recant Progress in Hormone Research: Proceedings of the 1987 Laurentian Hormone Conference, 263-305. doi:10.1016/b978-0-12-571144-9.50013-2

7 - Shirvani, A, Kalajian, TA, Song, A. Holick, MF. Disassociation of Vitamin D"s Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual

Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. Sci Rep 9, 17685 (2019). https://doi.org/10.1038/s41598-019-53864-1

https://www.nature.com/articles/s41598-019-53864-1

8- Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schauber J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL.Science. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3. doi: 10.1126/science.1123933. Epub 2006 Feb 23.PMID: 16497887

(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497887/

9 - Teymoori‐Rad, M, Shokri, F, Salimi, V, Marashi, SM. The interplay between vitamin D and viral infections. Rev Med Virol. 2019; 29:e2032

https://doi.org/10.1002/rmv.2032
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rmv.2032

10 - Possibile ruolo preventivo e terapeutico della vitamina D nella gestione della pandemia da COVID-19 Giancarlo Isaia ed Enzo Medico, Università degli Studi di Torino Torino, 25 marzo 2020.

http://www.lavocediasti.it/fileadmin/archivio/lavocediasti/Ipovitaminosi_D_e_Coronavirus_25_marzo_2 020.pdf

11 - Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter, E. Vitamin D and Skin Physiology: AD‐Lightful Story. J Bone Miner Res 2007;22: V28-V33. doi:10.1359/jbmr.07s211

https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/jbmr.07s211

12 - Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys 2007; 460(2): 213-217.

doi:10.1016/j.abb.2006.12.017

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S00039861060050 8X

13 - Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients 2020, 12, 988.

https://doi.org/10.3390/nu12040988 https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/988 14https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=%22vitamin+D%22+virus&btnG=

15 - Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. J Clin Virol 2011; 50 (3): 194-200, ISSN 1386-6532.

https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.12.006.

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653210004932

16 - Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol 2020; 92: 424-432. https://doi.org/10.1002/jmv.25685

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25685

17 - Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: Lessons from Large- Scale Biology. Science 2003; 300 (5617): 286-290.

DOI: 10.1126/science.1084564

https://www.genome.gov/human-genome-project

18 - Laplana M, Royo JL, Fibla J. Vitamin D Receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: A meta-analysis. Gene 2018; 678: 384-394, ISSN 0378-1119. https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.017.

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037811191830876X

19 - He Q, Huang Y, Zhang L, Yan Y, Liu J, Song X, Chen W. Association between vitamin D receptor polymorphisms and hepatitis B virus infection susceptibility: A meta-analysis study. Gene

2018; 645: 105-112, ISSN 0378-1119. https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.027.

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111917310806

20 - K. Alagarasu, T. Honap, A.P. Mulay, R.V. Bachal, P.S. Shah, D. Cecilia, Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with clinical outcomes of dengue virus infection, Human Immunology, Volume 73, Issue 11, 2012,

Pages 1194-1199, ISSN 0198-8859,

https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.08.007.
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0198885912005149

21 - Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. J Steroid Biochem Mol Biol 2014; 144 (Pt A):138-145. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4018438/

22 - Libon, F, Cavalier E, Nikkels AF. Skin Color Is Relevant to Vitamin D Synthesis.

Dermatology 2013; 227(3):250-254. doi:10.1159/000354750

https://www.karger.com/Article/Abstract/354750

23 - Hyppönen E, Boucher BJ. Vitamin D, Obesity, and the Metabolic Syndrome (Chapter 78) Editor: David Feldman, Vitamin D (Fourth Edition), Academic Press, 2018, Pages 425-444, ISBN 9780128099636. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809963-6.00078-X.

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012809963600078X

24 - J MacLaughlin, M F Holick Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest 1985;76(4):1536-1538.

https://doi.org/10.1172/JCI112134.
https://www.jci.org/articles/view/112134

25 - Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira GH, Maeda SS et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na

comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51(3): 437-442.

https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000300012

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000300012&lng=en.

26 - Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;

96(7):1911-1930.

doi: 10.1210/jc.2011-0385.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646368

27- Robert P Heaney, K Michael Davies, Tai C Chen, Michael F Holick, and M Janet Barger- Lux. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr 2003;77:204-10).

https://academic.oup.com/ajcn/article/77/1/204/4689654

28 - Cipriani C, Romagnoli E, Scillitani A, Chiodini I, Clerico R, Carnevale V, Mascia ML, Battista C, Viti R, Pileri M, Eller-Vainicher C, Minisola S. Effect of a Single Oral Dose of 600,000 IU of Cholecalciferol on Serum Calciotropic Hormones in Young Subjects with Vitamin D Deficiency: A Prospective Intervention Study, J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(10): 4771-4777.

https://doi.org/10.1210/jc.2010-0502

https://academic.oup.com/jcem/article/95/10/4771/2835274

29 - Amrein K, Sourij H, Wagner G. et al. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Crit Care 2011; 15, R104.

https://doi.org/10.1186/cc10120

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21443793

30 - Han JE, Jones JL, Tangpricha V, et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. J Clin Transl Endocrinol 2016; 4:59-65. doi:10.1016/j.jcte.2016.04.004

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939707/

31- Diamond TH, Ho KW, Rohl PG, Meerkin M. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. Med J Australia 2005; 183:(10-12). doi:10.5694/j.1326-5377.2005.tb06879.x

https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.5694%2Fj.1326-5377.2005.tb06879.x 32- Wimalawansa, S.J., 2020. COVID-19 might be fought by 2 doses of Vitamin D

(200,000-300,000 IU each)-Feb 2020. European Journal of Biomedical and Pharmaceutical

Sciences, 7(3):432-438.

https://vitamindwiki.com/COVID-19+might+be+fought+by+2+doses+of+Vitamin+D+%28200%2C000-300%2C000+IU+each%29+-+Feb+2020

33- Raharusun, Prabowo. "Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study." Available at SSRN 3585561 (2020).

https://ultrasuninternational.com/wp-content/uploads/raharusun-et-al-2020_patterns_of_covid-19_mortality_and_vitamin_d_an_indonesian_study.pdf

34- Carta enviada por pesquisadores alemães à presidente da Alemanha, Angela Merkel. https://protocolocoimbradrcicerogalli.com/2020/05/27/angela-merkel-defende-a-suplementacao-da-populacao-com-vitamina-d/

35- Alipio, Mark. "Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19)." Available at SSRN 3571484 (2020).

https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3571484

36- Sun, J. K., Zhang, W. H., Zou, L., Liu, Y., Li, J. J., Kan, X. H., ... & Xu, H. Y. (2020).

Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross-sectional study.

https://www.researchgate.net/publication/340197391_Serum_calcium_as_a_biomarker_of_clinical_severity_and_prognosis_in_patients_with_coronavirus_disease_2019_a_retrospective_cross-_sectional_study

37- Di Filippo, L., Formenti, A. M., Rovere-Querini, P., Carlucci, M., Conte, C., Ciceri, F., ... & Giustina, A. (2020). Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. Endocrine, 1-4.

https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-020-02383-5

38- Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965;58:295-300

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/

39- For the Patient's Good: The Restoration of Beneficence in Health Care, Edmund D. Pellegrino, Oxford University Press (1988)

(https://philpapers.org/rec/PELFTP)

40- BRASIL. [Constituição (1988)]. Constituição da República Federativa do Brasil: promulgada em 5 de outubro de 1988.

41 – DRS. Rogério Bonassi Machado, Rogério César Bocardo, Ana Carolina Gandolpho, Nathalia Gavros Palandri, Narayana Santana e Raphaela Ruzzenenti de Oliveira

Na oportunidade espero que tal proposição seja apreciada por Vossas Excelências e deliberada de forma favorável.

Plenário Vereador Prof.º Alcides Prado Lacreta, em 24 de março de 2021.

FABIANO JOSÉ DOS SANTOS
Fabiano Policial
Vereador

CARLOS EDUARDO DA SILVA
Galo
Vereador

CRISTIAN R. A. NOGUEIRA
Cristian do Posto
Vereador

DERNIVAL ADNEI BARELA
Barela da ambulânica
Vereador

EMILENE ROBERTA DAMINI
Emilene Damini
Vereadora

HOMERO MARQUES FILHO
Homerinho
Vereador

JOÃO FRANCISCO G. GIL
Dr. João Gil
Vereador

LUKAS ORTIZ AMATTI
Lukas Amatti
Vereador

MARCELO APARECIDO MARIN
Marcelo Marin
Vereador

MIGUEL G. FIGUEIREDO BUENO
Miguel Bueno
Vereador

TATIANE S. ROGATTI ROSSINI
Tati Rogatti
Vereadora