



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

STEPHANYE CAROLYNE CHRISTINO CHAGAS

**Medicamentos contendo colecalciferol: Avaliação dos usos e limites na terapêutica –
uma abordagem sob a perspectiva do Uso Racional de Medicamentos (URM)**

Recife

2022

STEPHANYE CAROLYNE CHRISTINO CHAGAS

**Medicamentos contendo colecalciferol: Avaliação dos usos e limites na terapêutica –
uma abordagem sob a perspectiva do Uso Racional de Medicamentos (URM)**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas – Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Davi Pereira de Santana

Coorientadora: Prof^a Dr^a. Leila Bastos Leal e Prof^a
Dr^a Francisca Sueli Monte Moreira.

Recife

2022

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

C433m	<p>Chagas, Stephanye Carlyne Christino Medicamentos contendo colecalciferol: avaliação dos usos e limites na terapêutica – uma abordagem sob a perspectiva do Uso Racional de Medicamentos (URM) / Stephanye Carlyne Christino Chagas . – 2022. 130 f. : il.</p> <p>Orientador: Davi Pereira de Santana. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2022. Inclui referências e apêndices.</p> <p>1. Colecalciferol. 2. COVID-19. 3. Controle analítico de qualidade. 3. Saúde baseada em evidência. 4. Uso de medicamentos. I. Santana, Davi Pereira de (orientador). II. Título.</p> <p>617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 150)</p>
-------	---

STEPHANYE CAROLYNE CHRISTINO CHAGAS

**Medicamentos contendo colecalciferol: Avaliação dos usos e limites na terapêutica –
uma abordagem sob a perspectiva do Uso Racional de Medicamentos (URM)**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas – Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Davi Pereira de Santana

Coorientadora: Prof^a Dr^a. Leila Bastos Leal e Prof^a Dr^a Francisca Sueli Monte Moreira.

Aprovada em: 03/03/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Leila Bastos Leal (Presidente)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Karina Perrelli Randau (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Waldenice de Alencar Moraes (Examinadora Externa)

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Rodrigo dos Santos Diniz (Examinador Externo)

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

*À minha avó Anália (in memoriam) e aos meus pais, Nino e Nevinha,
pela formação moral e humana que me deram.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me guiar e me proteger durante a trajetória até aqui.

À minha avó Anália Lucinda da Conceição (*in memoriam*), fundamental na minha formação humana.

Aos meus pais, Nino e Nevinha, verdadeiras extensões de Deus na terra.

Ao meu companheiro, Thiago Blera, pelo amor, apoio, risadas e debates científicos e filosóficos.

Aos meus amigos, mais do que pela amizade, pelo verdadeiro amor fraterno, em especial a Leiliandry Melo, Irla França, Larissa Leite e Gabriel Holder.

Ao Prof. Dr. Davi Pereira de Santana, pela orientação e oportunidade.

À Prof^a. Dr^a. Leila Bastos Leal, pela coorientação e disponibilidade em me ajudar, independentemente da hora ou dia que seja.

À Prof^a. Dr^a. Francisca Sueli Monte Moreira, pela coorientação e inspiração na área assistencial e clínica.

Ao Prof. Dr. Danilo Bedor, pela contribuição com os ensaios analíticos.

As alunas de iniciação científica que muito me ajudaram com parte dos dados obtidos.

Aos demais alunos do laboratório NUDFAC por todo apoio técnico prestado no decorrer desta caminhada.

Aos professores do PPGCF-UFPE que muito me ensinaram em suas disciplinas, acrescentando tanto no desenvolvimento deste trabalho quanto em minha formação.

A todos os funcionários do PPGCF.

À CAPES pela concessão das bolsas doutorado de demanda social.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste projeto, agradeço de coração.

RESUMO

A hipovitaminose D é um estado de carência nutricional da vitamina D que possui uma prevalência estimada em aproximadamente um bilhão de pessoas em todo o mundo. Ao mesmo tempo, relatos de caso envolvendo intoxicação por esta vitamina, têm sido cada vez mais publicados na literatura. Neste cenário clínico tão antagônico, que impõe novos desafios aos profissionais de saúde, o uso e dispensação deste medicamento, sob à luz da Saúde Baseada em Evidência, se mostra de fundamental importância, sobretudo frente a pandemia provocada pelo novo coronavírus. Neste sentido, este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade dos medicamentos magistrais contendo colecalciferol e examinar a atuação do farmacêutico comunitário, no que diz respeito à Saúde Baseada em Evidência envolvendo esta vitamina, sobretudo no contexto da pandemia da COVID-19. Adicionalmente, buscou-se promover diversas estratégias educativas para o uso seguro e racional da vitamina D₃. Uma amostragem por conveniência dos dados de vendas, de 2017 e 2020, de uma rede de farmácias magistrais da Região Metropolitana do Recife foram tratados e integrados aos resultados do controle de qualidade de 18 formulações magistrais, contendo colecalciferol isolado, avaliadas por um método analítico validado. Em seguida, foi realizada uma pesquisa descritiva, do tipo transversal, cuja coleta de dados ocorreu por meio de um inquérito on-line anônimo autoadministrado, via plataforma Google formulários®, que foi enviado para os farmacêuticos do Estado de Pernambuco. Consultas a bases de dados seguras foram realizadas a fim de estabelecer uma abordagem crítica diante dos dados obtidos e promover estratégias para o uso responsável da vitamina D₃. Foi verificado um aumento no número de vendas de medicamentos magistrais contendo colecalciferol isolado, em 2020 quando comparado a 2017, acompanhando uma tendência nacional. As prescrições contendo colecalciferol foram prescritas por mais de 40 diferentes profissionais de saúde habilitados, principalmente como monofármaco, na forma farmacêutica cápsula dura oral e em esquemas posológicos conforme recomendados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. No entanto, a suplementação adequada de vitamina D, deve passar, dentre outros aspectos, pela qualidade da formulação administrada, e, neste sentido, todas as formulações avaliadas apresentaram teor abaixo do limite especificado, o que levaria a uma possível inefetividade terapêutica. Com relação a percepção dos farmacêuticos comunitários durante a pandemia, 58% dos profissionais relataram se sentir obrigados a dispensar algum medicamento e 64% deles afirmaram ter dispensado vitamina D₃ especificamente para

prevenir ou tratar COVID-19, ainda que sem estudos clínicos bem embasados, evidenciando uma dispensação irracional. Os farmacêuticos também mostraram se apoiar em ferramentas com baixo poder de evidência científica para se informar e se atualizar a respeito da COVID-19 e da vitamina D₃. Adicionalmente, ficou evidente a falta de conhecimento sobre os termos técnicos relacionados à Saúde Baseada em Evidência, o que compromete a compreensão de estudos científicos. Assim, materiais orientando a prescrição, dispensação e o uso racional de vitamina D₃ foram desenvolvidos à fim de garantir sua prescrição, dispensação e uso responsável.

Palavras-chave: colecalciferol; COVID-19; controle analítico de qualidade; saúde baseada em evidência; uso de medicamentos.

ABSTRACT

Hypovitaminosis D is a state of nutritional deficiency of vitamin D that has an estimated prevalence of approximately one billion people worldwide. At the same time, case reports involving this vitamin intoxication have been increasingly published in the literature. In this antagonistic clinical scenario, which imposes new challenges on health professionals, the use and dispensing of this drug, in the light of Evidence-Based Health, is of fundamental importance, especially in the face of the pandemic caused by the new coronavirus. Based on that, this study aimed to evaluate the quality of magistral medicines containing cholecalciferol and examine the performance of the community pharmacist, with regard to the Evidence-Based Practice involving this vitamin, especially in the context of the COVID-19 pandemic. Additionally, we sought to promote various educational strategies for the safe and rational use of vitamin D3. A convenience sampling of sales data from 2017 and 2020 from a chain of compounding pharmacies in the Metropolitan Region of Recife were processed and integrated into the quality control results of 18 compounded formulations, containing isolated cholecalciferol, evaluated by a validated analytical method. Then, a descriptive, cross-sectional research was carried out, whose data collection took place through a self-administered anonymous online survey, via the Google forms® platform, which was sent to pharmacists in the State of Pernambuco. Consultations with secure databases were carried out in order to establish a critical approach to the data obtained and to promote strategies for the responsible use of vitamin D3. There was an increase in the number of sales of magistral medicines containing isolated cholecalciferol in 2020 when compared to 2017, following a national trend. Prescriptions containing cholecalciferol were prescribed by more than 40 different qualified health professionals, mainly as a single drug, in oral hard capsule dosage form and in dosage regimens as recommended by the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology. However, adequate vitamin D supplementation must include, among other aspects, the quality of the administered formulation, and, in this sense, all evaluated formulations had a content below the specified limit, which would lead to possible therapeutic ineffectiveness. Regarding the perception of community pharmacists during the pandemic, 58% of professionals reported feeling obliged to dispense some medication and 64% of them said they had dispensed vitamin D3 specifically to prevent or treat COVID-19, even without well-founded clinical studies, evidencing an irrational dispensation. Pharmacists have also shown that they rely on tools with low power of scientific evidence to inform and update themselves about COVID-19 and

vitamin D3. Additionally, the lack of knowledge about the technical terms related to Evidence-Based Health was evident, which compromises the understanding of scientific studies. Thus, materials guiding the prescription, dispensing and rational use of vitamin D3 were developed in order to guarantee its prescription, dispensing and responsible use.

Keywords: cholecalciferol; COVID-19; analytical quality control; evidence-based health; drug utilization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da (A) vitamina D ₂ (ergocalciferol) e da (B) vitamina D ₃ (colecalciferol).....	25
Figura 2 - Síntese e metabolismo da vitamina D.....	27
Figura 3 - (A) Radiografia do punho de uma criança com raquitismo de aproximadamente 2 anos mostrando alargamento da placa de crescimento com escavação e expansão da metáfise, que é pouco mineralizada e (B) radiografia do quadril direito de um adulto com osteomalácia mostrando protusão devido a fragilidade do osso.	30
Figura 4 - Tomografia axial computadorizada renal demonstrando as calcificações das pirâmides medulares.	31
Figura 5 - Fluxograma da metodologia aplicada para geração do perfil de prescrições/dispensações de formulações magistrais contendo colecalciferol em 2017.....	36
Figura 6 - Fluxograma da metodologia aplicada para geração do perfil de prescrições/dispensações de formulações magistrais contendo colecalciferol isolado em 2020.....	37
Figura 7- Distribuição do total de formulações magistrais contendo colecalciferol, de uma rede de farmácias da RMR em 2017.....	45
Figura 8 - Comparativo do total de formulações magistrais vendidas contendo colecalciferol isolado, em 2017 e em 2020, de uma rede de farmácias da RMR.	46
Figura 9 - Distribuição das formulações, manipuladas em 2017, contendo colecalciferol isolado (A), colecalciferol associado a cálcio (B) e colecalciferol associado a outros micronutrientes (C) por forma farmacêutica.	47
Figura 10 - Distribuição das formulações contendo colecalciferol isolado por forma farmacêutica, em 2020, de uma rede de farmácias da RMR.....	48

Figura 11 - Distribuição das prescrições magistrais contendo colecalciferol por profissionais de saúde habilitados, em 2017 (A) e em 2020 (B), de uma rede de farmácias magistrais da RMR.	50
Figura 12 - Total de dose acumulada no período de 1 mês das formulações contendo colecalciferol isolado na forma farmacêutica cápsula dura oral, de uma rede de farmácias magistrais da RMR.	52
Figura 13 - Período de tratamento para colecalciferol isolado na forma farmacêutica cápsula dura oral, de uma rede de farmácias magistrais da RMR.	52
Figura 14 - Cromatograma obtido utilizando o método proposto por Temova e Roškar, 2016....	55
Figura 15 - Cromatograma obtido utilizando o método de Temova e Roškar (2016), modificado.	56
Figura 16 - Cromatograma indicativo da seletividade do método (a) placebo, (b) solução padrão de colecalciferol.	57
Figura 17 - Curva da Regressão Linear obtida da média de três curvas de calibração autênticas.	57
Figura 18 - Página inicial do capítulo de livro “Colecalciferol: Uma análise crítica de produtos manipulados e industrializados”, publicado em 2019 pela editora Atena.	62
Figura 19 - Capa do livreto “De olho na vitamina D ₃ ”, publicado em 2019, pela editora da UFPE.	63
Figura 20 - Exibição de vídeo sobre o uso racional do colecalciferol para os pacientes da FECDA-UFPE.	64
Figura 21 - Comunicação breve abordando o uso de colecalciferol na prevenção e/ou tratamento da COVID-19.	65
Figura 22 - Percepções profissionais durante a pandemia: coação na dispensação de medicamentos durante a pandemia (n=87).	67
Figura 23 - Percepções profissionais durante a pandemia: Dispensação de vitamina D ₃ especificamente para prevenir ou tratar COVID-19.	68
Figura 24 - Conhecimento sobre vitamina D ₃	69

Figura 25- Fontes utilizadas para buscar informações e atualizações a respeito da COVID-19...	70
Figura 26 - Fonte utilizada para orientar o uso seguro e racional da vitamina D3 para o paciente.	70
Figura 27 - Compreensão dos termos básicos de Saúde Baseada em Evidência (SBE).	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fontes alimentares de vitamina D.	26
Quadro 2 - Critérios de diagnóstico do status da vitamina D.	29
Quadro 3 - Testes obrigatórios de controle de qualidade do insumo e de produto acabado manipulado segundo a RDC 67/2007.	32
Quadro 4 - Formulações magistrais utilizadas no estudo de controle de qualidade.	38
Quadro 5 - Comparação das condições cromatográficas do método de Temova e Roškar (2016) e das condições adaptadas para detecção de colecalciferol por CLAE-UV.	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Repetitividade e Precisão intermediária entre analistas e dias diferentes.	58
Tabela 2 - Resultados da exatidão.	58
Tabela 3 - Controle de qualidade do colecalciferol (insumo farmacêutico).....	59
Tabela 4 - Controle de qualidade do colecalciferol das formulações magistrais contendo colecalciferol.....	59
Tabela 5 - Avaliação do teor de cápsulas duras orais das farmácias magistrais da RMR contendo colecalciferol na concentração de 50.000 UI.	60
Tabela 6 - Dados gerais dos farmacêuticos participantes do estudo (n=87).	66

LISTA DE SIGLAS

(25(OH)D) 25-hidroxivitamina D (calcidiol).

1,25(OH)₂D 1,25-dihidroxivitamina D (calcitrol).

25(OH)D 25-hidroxivitamina (calcidiol).

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BPFM Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BPM Boas Práticas de Manipulação.

CFF Conselho Federal de Farmácia.

CLAE-UV Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector ultravioleta.

COVID-19 do inglês “**Coronavirus disease**”, doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2.

CQA Controle de Qualidade alto.

CQB Controle de Qualidade baixo.

CQM Controle de Qualidade médio.

CV Coeficiente de variação.

CYP24R 24-hidroxilase.

DBP *Vitamin D Binding Protein*.

ELISAs do inglês “Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay) e imunoenaios de quimioluminiscência.

EUA Estados Unidos da América.

FECDA Farmácia escola Carlos Drumond de Andrade.

FGF23 Fator de crescimento de fibroblasto 23.

IC Inclinação da curva de calibração.

IOM Instituto de medicina

LD Limite de detecção.

LIQ limite inferior de quantificação.

LQ Limite de Quantificação.

LSQ Limite superior de quantificação.

MIPs Medicamentos Isentos de prescrição.

OMS Organização Mundial de Saúde.

PTH Paratormônio .

RDC Resoluções da Diretoria Colegiada.

RMR Região Metropolitana de Recife.

SBE Saúde Baseada em Evidência.

SBEM Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

UFPE Universidade Federal de Pernambuco.

URM Uso Racional de Medicamentos.

UVB Ultravioleta B.

VDR *Vitamin D Receptor*.

LISTA DE SÍMBOLOS

% Percentual.

σ Desvio padrão.

~ Aproximadamente.

g Gramas.

mL Mililitros.

ng Nanograma.

r Coeficiente de correlação linear.

UI Unidades Internacionais.

μm Micrômetro.

μg Micrograma.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo geral	24
2.2	Objetivos específicos	24
3	REFERENCIAL TEÓRICO	25
3.1	Colecalciferol	25
3.1.1	<i>Propriedades gerais e fontes de obtenção</i>	25
3.1.2	<i>Síntese e mecanismo de ação</i>	26
3.1.3	<i>Diagnóstico, epidemiologia, indicação clínica e toxicidade</i>	28
3.2	Controle de qualidade de medicamentos magistrais	31
3.3	Vitamina D e COVID-19	32
3.4	Uso Racional de Medicamentos (URM)	33
3.5	Saúde Baseada em Evidência (SBE)	34
4	MATERIAIS E MÉTODOS	36
4.1	Levantamento e tratamento dos dados de vendas de medicamentos contendo colecalciferol por uma rede de farmácia magistral da RMR	36
4.2	Avaliação de formulações magistrais e Insumo Farmacêutico Ativo	37
4.2.1	<i>Desenvolvimento e validação parcial do método analítico para quantificação do colecalciferol</i>	38
4.2.1.1	<i>Desenvolvimento do método analítico</i>	38
4.2.1.2	<i>Validação parcial do método analítico</i>	38
4.2.1.2.1	Seletividade e especificidade.....	39
4.2.1.2.2	Linearidade, Limite de detecção (LD) e Limite de quantificação (LQ).....	39
4.2.1.2.3	Precisão e exatidão	39
4.2.2	<i>Controle de qualidade do insumo e das formulações magistrais</i>	40
4.2.2.1	<i>Controle de qualidade do insumo</i>	40
4.2.2.1.1	Características organolépticas	40
4.2.2.1.2	Solubilidade	40

4.2.2.1.3	Ponto de fusão	40
4.2.2.1.4	Densidade	41
4.2.2.1.5	Teor do colecalciferol.....	41
4.2.2.2	Controle de qualidade das formulações magistrais	41
4.2.2.2.1	Descrição, aspecto, características organolépticas	41
4.2.2.2.2	Peso médio.....	41
4.2.2.2.3	Teor das formulações magistrais	41
4.3	Estratégias para promoção do Uso Racional de Medicamentos contendo colecalciferol	42
4.3.1	<i>Estratégias científicas</i>	42
4.3.2	<i>Estratégia educativa convencional</i>	42
4.3.3	<i>Estratégias educativas utilizando mídias digitais</i>	43
4.4	Avaliação da atuação do farmacêutico comunitário no Estado de Pernambuco.	43
4.4.1	<i>Instrumento de coleta de dados</i>	43
4.4.2	<i>Coleta de dados</i>	44
4.4.3	<i>Análise de dados</i>	44
4.4.4	<i>Preceitos éticos</i>	44
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
5.1	Levantamento e tratamento dos dados de vendas de medicamentos contendo colecalciferol por uma rede de farmácia magistral da RMR	45
5.2	Desenvolvimento e Validação parcial de metodologia analítica para quantificação do colecalciferol	55
5.2.1	<i>Desenvolvimento de metodologia analítica para quantificação do colecalciferol.</i> ..	55
5.2.2	<i>Validação parcial de metodologia analítica para quantificação do colecalciferol por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de ultravioleta (CLAE–UV)</i>	56
5.2.2.1	<i>Seletividade e especificidade</i>	56
5.2.2.2	<i>Linearidade</i>	57
5.2.2.3	<i>Precisão, exatidão e repetibilidade</i>	58
5.3	Controle de qualidade magistral	58
5.4	Materiais elaborados para promoção do Uso Racional de Medicamentos contendo colecalciferol	61
5.4.1	<i>Estratégias científicas</i>	61

5.4.2	<i>Estratégia educativa convencional</i>	63
5.4.3	<i>Estratégias educativas utilizando mídias digitais</i>	64
5.5	Levantamento e tratamento dos dados relacionados à Saúde Baseada em Evidência do farmacêutico comunitário no Estado de Pernambuco	65
6	LIMITAÇÕES	76
7	CONCLUSÃO	77
8	PERSPECTIVAS	80
	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS	103
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	109
	APÊNDICE C - ARTIGO “COLECALCIFEROL: UMA ANÁLISE CRÍTICA DE PRODUTOS MANIPULADOS E INDUSTRIALIZADOS”, PUBLICADO PELA REVISTA INFARMA EM 2018.	112
	APÊNDICE D - ARTIGO “CRITICAL ANALYSIS ON THE USE OF CHOLECALCIFEROL AS A COVID-19 INTERVENTION: A NARRATIVE REVIEW”, PUBLICADO PELA REVISTA SÃO PAULO MEDICAL JOURNAL EM 2021.	124

1 INTRODUÇÃO

Vitamina D é um termo geral utilizado para representar um grupo de hormônios esteroides com diferentes graus de atividade e sua deficiência representa hoje, um problema de saúde coletiva mundial (UNGER, 2009). Estima-se que quase um bilhão de pessoas no mundo têm algum grau de hipovitaminose D, dentre todas as idades e grupos étnicos (HOLICK, 2007; LIPS et al., 2006). A hipovitaminose D leva a diversos efeitos negativos para a saúde óssea, entre eles: osteoporose, osteopenia, osteomalácia, aumento do risco de fratura e raquitismo (HOLICK, 2008).

Como o organismo só é capaz de produzir vitamina D após exposição à luz solar, na falta de uma exposição regular, apenas as fontes alimentares não são suficientes para manter níveis adequados e, portanto, a suplementação de vitamina D, sobretudo na forma de vitamina D₃ (colecalfiferol), tem sido realizada com maior frequência (MARINS et al., 2014). Dentre os fatores que justificam o aumento desta suplementação estão os achados associando seus baixos níveis sanguíneos com um aumento do risco de câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios do metabolismo da glicose, doenças neurodegenerativas e morte (AUTIER et al., 2014). Mais recentemente, pesquisas relacionando o colecalfiferol a uma melhora da resposta imunológica e redução do risco de infecções do trato respiratório têm sido utilizados para sugerir seu uso na prevenção e tratamento da doença provocada pelo novo coronavírus, a COVID-19 (CACCIALANZA et al., 2020; CALDER et al., 2020; GRANT et al., 2020; HRIBAR et al., 2020; IDDIR et al., 2020; ZABETAKIS et al., 2020). Entretanto, é necessário enfatizar que todas estas associações foram relatadas em estudos observacionais até então, não confirmadas por estudos clínicos controlados (AUTIER et al., 2014; DE PAULA; ROSEN, 2012; LICHTENSTEIN et al., 2013; SBEM, 2020).

No Brasil, o anuário com o levantamento estatístico do mercado farmacêutico emitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), traz o colecalfiferol no *ranking* das 20 substâncias com os maiores faturamentos em 2017 (BRASIL, 2018). Em 2020, seu faturamento foi ainda maior, frente aos dados divulgados pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), onde a venda da vitamina D cresceu cerca de 81% no ano de 2020, quando comparado a 2019, estimulado pela pandemia provocada pelo novo coronavírus (CFF, 2021). Dados como estes são

preocupantes quando confrontados com diversos estudos publicados que demonstram a variabilidade no teor de produtos manipulados e industrializados contendo colecalciferol em diversos países do mundo, entre eles: EUA, Índia, Canadá e Brasil (ALMOHAYA et al., 2015; KHADGAWAT et al., 2013; LEBLANC et al., 2013; TAYLOR; DAVIES, 2018). O alto grau de variabilidade na dose administrada, de produtos contendo colecalciferol, pode resultar em muitas implicações clínicas relevantes, haja vista que as doses, quando abaixo do especificado, pode levar a ineficácia terapêutica (KHADGAWAT et al., 2013; LEBLANC et al., 2013). Assim, o quadro de hipovitaminose D não será tratado, acarretando em aumento do risco de fraturas e gerando gastos desnecessários com o tratamento clínico cirúrgico além de afetar a vida do paciente como um todo (KHADGAWAT et al., 2013; LEBLANC et al., 2013; UNGER, 2009). Por outro lado, doses acima do recomendado, aumentam o risco de intoxicação, haja vista, que vários relatos de casos têm sido publicados associando efeitos adversos tóxicos a altas dosagens de vitamina D, à exemplo dos 14 estudos mencionados por Taylor e Davies (2018).

No Brasil, medicamentos contendo vitamina D₃ podem ser adquiridos como produtos industrializados ou manipulados. Embora medicamentos industrializados apresentem uma menor variedade de doses e formas farmacêuticas, quando comparado ao setor magistral, seu acesso, é muito mais simples, haja vista que a legislação brasileira permite a aquisição dessa classe terapêutica sem a necessidade da apresentação de uma prescrição. Por outro lado, apesar de medicamentos manipulados somente serem preparados a partir de uma prescrição ou indicação por um profissional de saúde habilitado, a grande variabilidade de doses relatada em estudos como o de Chagas e colaboradores (2018), parece demonstrar que a prescrição acontece de forma irracional (CHAGAS et al., 2018). A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que há Uso Racional de Medicamento (URM) quando pacientes recebem medicamentos para suas condições clínicas em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (WHO, 1985). Neste contexto, o farmacêutico comunitário tem uma atuação bastante expressiva, uma vez que deve estar capacitado a selecionar e orientar o uso correto e seguro dos medicamentos, como a vitamina D₃. Este profissional deve estar adequadamente preparado no que diz respeito ao conhecimento, a legislação, aos cuidados com o paciente e à Saúde Baseada em Evidências, que representa o elo entre a experiência clínica e as melhores evidências científicas atuais (POSSAGNO, 2015; SACKETT et al., 1996;).

Assim, este trabalho buscou avaliar às Práticas Baseadas em Evidências dos farmacêuticos comunitários do estado de Pernambuco na orientação do uso responsável de vitamina D₃, no contexto da atual pandemia. Adicionalmente, também foi avaliada a qualidade de medicamentos magistrais contendo esta vitamina, buscando promover diversas estratégias educativas para seu uso seguro e racional.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar contexto local relacionado a uma questão global, no que diz respeito à qualidade dos medicamentos magistrais contendo colecalciferol, seu uso racional e a atuação do farmacêutico comunitário no Estado de Pernambuco relacionado à Saúde Baseada em Evidência, sobretudo no contexto da pandemia da COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

- a) Realizar e avaliar o levantamento e o tratamento dos dados de vendas de medicamentos contendo colecalciferol em uma rede de farmácia magistral da Região Metropolitana do Recife (RMR), nos anos de 2017 e 2020;
- b) Desenvolver e validar metodologia analítica para o doseamento das formulações magistrais contendo colecalciferol por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-UV);
- c) Realizar o controle de qualidade físico-químico de medicamentos magistrais contendo colecalciferol obtidos de três diferentes farmácias de manipulação da Região metropolitana do Recife;
- d) Dispor de estratégias para o Uso Racional de Medicamentos contendo colecalciferol, inclusive frente a pandemia da COVID-19;
- e) Analisar o conhecimento dos farmacêuticos que atuam em farmácias comunitárias acerca da vitamina D₃, sobretudo no contexto da pandemia da COVID-19;
- f) Avaliar as fontes de informações nas quais os farmacêuticos fundamentam-se para orientar o uso racional de colecalciferol, e se estas informações são baseadas em evidências, identificando quais os fatores interferentes.

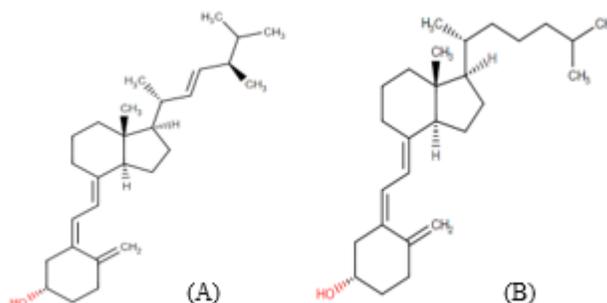
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Colecalciferol

3.1.1 Propriedades gerais e fontes de obtenção

Vitamina D é uma molécula presente em todos os seres vivos. Embora chamada de vitamina, na realidade, trata-se de um hormônio esteroide, por possuir um receptor nuclear e a capacidade de regulação da expressão gênica, apresentando diferentes graus de atividade (UNGER, 2009). A vitamina D está relacionada a uma série de vias metabólicas, sendo encontrados receptores para esta molécula em praticamente todos os tecidos (BRASIL, 2017b). Apesar da existência de diferentes formas nutricionais deste insumo, o ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecalciferol (vitamina D₃) estão entre as vitaminas que apresentam maior interesse prático e científico (PINHEIRO, 2015). A figura 1 mostra a estrutura química de ambas.

Figura 1 - Estrutura química da (A) vitamina D₂ (ergocalciferol) e da (B) vitamina D₃ (colecalciferol).



Fonte: DRUGBANK, 2019 (A) e (B).

Apesar da disponibilidade de ambas as formas em suplementos alimentares, foi demonstrado que o colecalciferol é mais efetivo que o ergocalciferol em humanos (ARMAS, HOLLIS; HEANEY, 2004). Quando puro, o colecalciferol apresenta-se sob a forma de cristais de coloração branca-amarelada de pequenas dimensões e sem odor (BALL, 1988; OSOL et al., 1975). Em termos de solubilidade, apresenta-se como uma substância insolúvel em água, ligeiramente solúvel em óleos vegetais e solúvel em solventes orgânicos usuais (BALL, 1988; O'NEIL, 1786). Para além destas características, o colecalciferol apresenta-se facilmente oxidável, hidrolisável e fotolisável por radiação ultravioleta (DESAI et al., 2009; OSOL et al., 1975).

A vitamina D pode ser obtida a partir de fontes alimentares, conforme descrito no quadro 1, ou por meio da síntese cutânea endógena (HOLICK, 2007).

Quadro 1 - Fontes alimentares de vitamina D.

Alimento	Porção	Conteúdo por porção
Salmão selvagem	100g	~600-1.000 UI de vitamina D ₃ .
Salmão de criação	100g	~100-250 UI de vitamina D ₃ .
Sardinha em conserva	100g	~300 UI de vitamina D ₃ .
Cavala em conserva	100g	250 UI de vitamina D ₃ .
Atum em conserva	100g	~230 UI de vitamina D ₃ .
Óleo de fígado de bacalhau	5 mL	~400-1.000 UI de vitamina D ₃ .
Gema de ovo	1 unidade	~20 UI de vitamina D ₃ .
Cogumelos frescos	100g	100 UI de vitamina D ₂ .
Cogumelos secos ao sol	100g	~1.600 UI de vitamina D ₂ .

Fonte: Adaptado de HOLICK, 2007.

Conforme pode ser observado no quadro 1, poucos alimentos são genuinamente compostos por vitamina D₂ ou D₃ e suas quantidades representam uma parte muito pequena para atender as necessidades humanas. Deste modo, a síntese cutânea é a principal fonte dessa vitamina para a maioria dos seres humanos e sua síntese e metabolismo estão detalhados no tópico 3.1.2 (HOLICK, 2007; LIPS, 2001; NORMAN; BOUILLON, 2010; WACKER; HOLICK, 2013).

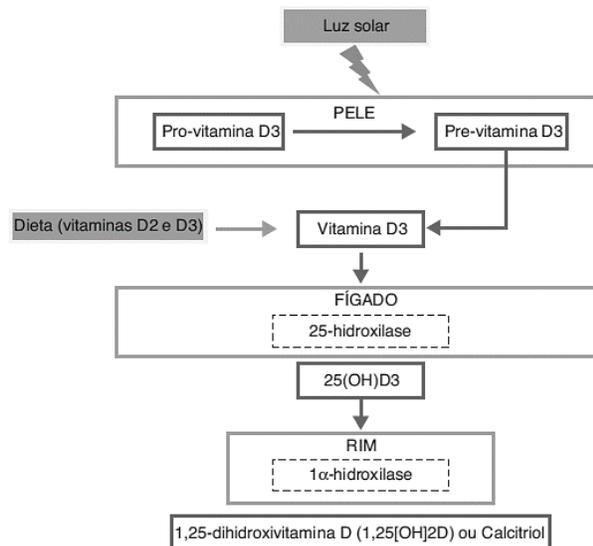
3.1.2 Síntese e mecanismo de ação

A exposição da pele aos raios do Sol apresenta-se como a principal fonte da vitamina D₃, sendo esta produzida através de uma reação mediada pelos raios ultravioleta B (UVB). Essa reação é fotolítica, não enzimática, e converte 7-diidrocolesterol presente na epiderme e na derme, em pré-vitamina D₃. Esta, por sua vez, sofre uma isomerização térmica, atingindo um pico de vitamina D entre 30 e 60 dias após a exposição solar. Assim, a vitamina D (obtida a partir da isomerização da pré-vitamina D₃ na camada basal da epiderme ou através da absorção intestinal de alimentos enriquecidos ou suplementos), liga-se à proteína ligadora de vitamina D (DBP- sigla em inglês: *Vitamin D Binding Protein*) na corrente sanguínea e é transportada para o fígado onde é hidroxilada por enzimas do citocromo P450, mais precisamente pelas 25-hidroxilases hepáticas

mitocondriais e microssomais, dando origem a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) com tempo de meia vida de 21 a 30 dias. Grande parte da 25(OH)D produzida é depositada ao nível do tecido adiposo, o seu principal reservatório (FRASER e MILAN, 2013; HOLICK, 2007; LICHTENSTEIN et al., 2013; PESARINI, 2013).

A produção de 25(OH)D no fígado é rápida e sofre pouca regulação. Em decorrência disto, esta é a forma de vitamina D circulante predominante e os seus níveis séricos refletem os níveis de reserva corporal de vitamina D. Desta forma, o seu doseamento é o mais indicado na avaliação do status corporal de vitamina D, uma vez que se relaciona não apenas com a síntese cutânea, mas também com a ingestão (ALVES et al., 2013; WIMALAWANSA, 2012;). Este metabólito 25(OH)D não apresenta a atividade necessária para realizar as funções biológicas características da vitamina D, necessitando de uma nova hidroxilação para formar a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂ D) ou calcitriol que é a forma mais ativa da vitamina D, processada a nível renal (HOLICK, 2007; LICHTENSTEIN et al., 2013). Sua síntese é estimulada pelo paratormônio (PTH) e inibida pelo fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23), produzido nos osteócitos (LICHTENSTEIN et al., 2013). Além disto, a 1,25(OH)₂ D estimula a sua própria destruição através do aumento da expressão da 24-hidroxilase (CYP24R), que metaboliza a 25(OH)D e a 1,25(OH)₂D em formas hidrossolúveis inativas (ALVES et al., 2013). A figura 2 explana, de forma simplificada, o processo de síntese e metabolismo da vitamina D₃.

Figura 2 - Síntese e metabolismo da vitamina D.



Fonte: ALVES et al., 2013.

Uma vez produzido, a ação do calcitriol, dá-se por meio de uma ligação a um receptor nuclear específico e membro da superfamília de receptores nucleares para hormônios esteróides, o Receptor Nuclear de Vitamina D (VDR- sigla em inglês: *Vitamin D Receptor*), codificado por um gene de mesmo nome (ERBEN, 2001; HAUSSLER et al., 1998). Este receptor regula a transcrição gênica pela ligação aos elementos responsivos de vitamina D na região promotora dos genes alvos promovendo, sobretudo, a regulação do metabolismo mineral ósseo (ERBEN, 2001; HANNAH; NORMAN, 1994; HAUSSLER *et al.*, 1998).

3.1.3 Diagnóstico, epidemiologia, indicação clínica e toxicidade

Fontes endógenas de vitamina D permanecem duas vezes mais tempo no organismo que as exógenas (HOLICK, 2007; ROSS et al., 2011). No entanto, os níveis séricos, provindos da exposição solar, são influenciados, por qualquer alteração ao nível da transmissão da radiação UVB ou da sua penetração na pele (PINHEIRO, 2015). À exemplo: latitude, estação do ano, condições meteorológicas locais, vestuário, pigmentação da pele e uso de protetor solar. Indivíduos negros necessitam de 3-5 vezes mais exposição ao sol que os brancos para produzirem as mesmas quantidades de vitamina D e o uso de protetor solar com fator 30, por exemplo, diminui a sua produção em mais de 95% (HOLICK, 2007; LICHTENSTEIN et al., 2013; ROSEN, 2011). Adicionalmente, os níveis séricos de vitamina D, ainda podem ser afetados por fatores hormonais, genéticos e nutricionais (ROSEN, 2011). Assim, na falta da exposição solar regular, apenas fontes alimentares naturais não são suficientes para manter níveis adequados desta vitamina, sendo, por vezes necessária, a suplementação através de medicamentos (MARINS, et al., 2014).

Para que a suplementação seja realizada de maneira racional é necessário avaliar a concentração sérica da vitamina D no paciente. Há o consenso de que a 25(OH)D (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação da carga corpórea de vitamina D, bem como no diagnóstico diferencial das hipercalcemias (que inclui a intoxicação exógena) (HEANEY, 2013; HOLICK, 2007; HOLICK et al., 2011; LICHTENSTEIN et al., 2013; NORMAN; BOUILLON, 2010). Entretanto, o nível sérico ideal de 25(OH)D ainda não é consensual na literatura (LICHTENSTEIN et al., 2013; MAEDA et al., 2014). HOLICK e colaboradores (2011) classificam os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes em vitamina D, conforme explanado no quadro 2.

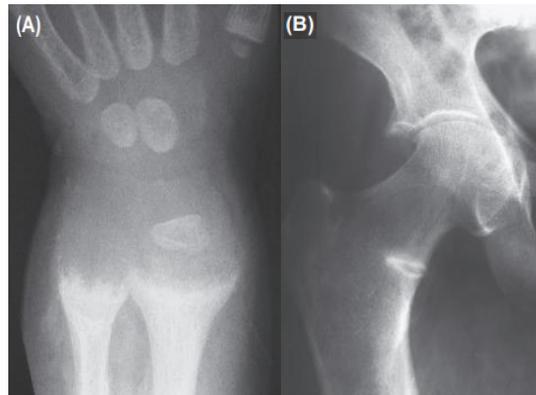
Quadro 2 - Critérios de diagnóstico do status da vitamina D.

Carga corpórea	Níveis séricos de 25(OH)Vit D₃
Suficiência	30 – 100 ng/mL.
Insuficiência	21 – 29 ng/mL
Deficiência leve	15 – 20 ng/mL
Deficiência moderada	10 – 14 ng/mL
Deficiência grave	< 10 ng/mL

Fonte: Adaptado de HOLICK et al., 2011.

Uma revisão publicada por Palacios e Gonzalez, em 2014, traz uma visão geral atualizada do nível sérico global da vitamina D no mundo, categorizada por idade. Apesar de haver algumas limitações do estudo sobretudo pelas variações entre métodos laboratoriais, estima-se que quase um bilhão de pessoas no mundo têm algum grau de hipovitaminose D, dentre todas as idades e grupos étnicos (GORDON et al, 2004; HOLICK, 2007; LIPS et al, 2006; PALACIOS; GONZALEZ, 2014). Apesar desta deficiência geral, alguns grupos de risco devem ser alvo de maior monitoramento, dentre eles: idosos, grávidas e mulheres em pós-menopausa (ALVES et al., 2013). Estes grupos destacam-se por terem associados a si um conjunto de fatores de risco que potencializam de forma mais evidente o desenvolvimento deste tipo de déficit (PINHEIRO, 2015). No Brasil, diversos estudos populacionais, conforme listado por MAEDA e colaboradores (2014), demonstram que a prevalência da hipovitaminose D nacional é elevada em várias regiões do país (FERREIRA et al., 2018; MAEDA et. al., 2014;). A hipovitaminose D leva à deficiência na absorção do cálcio e, com isto, a um quadro de hiperparatireoidismo secundário, o qual, por sua vez, pode levar à perda de massa óssea pelo aumento da reabsorção e, conseqüentemente, a fraturas. Em situações onde o nível de 25(OH)D é extremamente baixo [25(OH)D < 10 ng/mL], pode ocorrer um defeito de mineralização do tecido ósseo, caracterizando as doenças: raquitismo, nas crianças, e a osteomalácia, nos adultos, conforme pode ser observado na figura 3 (FERREIRA et al., 2018).

Figura 3 - (A) Radiografia do punho de uma criança com raquitismo de aproximadamente 2 anos mostrando alargamento da placa de crescimento com escavação e expansão da metáfise, que é pouco mineralizada e (B) radiografia do quadril direito de um adulto com osteomalácia mostrando protusão devido a fragilidade do osso.

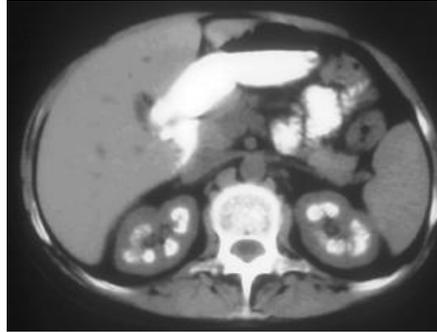


Fonte: ADAMS, 2011.

Contrariamente aos dados epidemiológicos a respeito da deficiência de vitamina D, está a intoxicação provocada por ela. Diversos casos relatando a hipervitaminose D têm sido cada vez mais publicados na literatura, fundamentadas nas mais diversas causas, como: prescrição irracional, erro de dispensação, erro de administração, automedicação e baixa qualidade de medicamentos contendo colecalciferol em decorrência das variações de teor (CHAGAS et al., 2018; JACOBSEN et al., 2011; PEREZ-BARRIOS et al., 2016; SATH et al., 2016; TAYLOR; DAVIES, 2018; VIEIRA et al., 2018;).

O Instituto de medicina (IOM), estabeleceu como altas as concentrações de 25(OH)D entre 100 e 150 ng/ml e valores acima de 150 ng/ml foram considerados tóxicos (IOM, 2011). A hipervitaminose D aumenta a absorção intestinal de cálcio causando hipercalcemia, que, por sua vez, pode causar diversos efeitos colaterais, principalmente neurológicos, gastrointestinais e renais. A hipercalcemia aguda pode levar à lesão renal por vasoconstrição direta e pela redução no volume do líquido extracelular, devido aos sintomas clínicos relatados, como a anorexia, náuseas, vômitos e redução na capacidade de concentrar a urina. Adicionalmente, a hipercalcemia crônica pode levar à formação de cálculos e nefrocalcinose, como pode ser visualizada na figura 4 (GUERRA et al., 2016; NETO et al., 2006).

Figura 4 - Tomografia axial computadorizada renal demonstrando as calcificações das pirâmides medulares.



Fonte: SERRA; CORREIA, 2004.

3.2 Controle de qualidade de medicamentos magistrais

O medicamento magistral é aquele preparado na farmácia de acordo com uma prescrição de um profissional habilitado para um paciente individualizado e estabelecendo sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar (BRASIL, 2012a). É imprescindível que qualquer medicamento cumpra os requisitos básicos essenciais, como: eficácia, segurança e qualidade. A eficácia está relacionada à ação potencial do medicamento no paciente, a segurança com os efeitos adversos que o medicamento possa causar e a qualidade implica em controle (SOARES, 2002). A realização do controle de qualidade nas farmácias de manipulação está estabelecida na RDC 67/2007 e é de grande importância para assegurar, dentre outros aspectos as características físico-químicas e microbiológicas dos insumos utilizados e garantir eficácia e segurança dos produtos manipulados dispensados à população (BRASIL, 2007; RODRIGUES, 2010). O quadro 3 detalha os testes de controle de qualidade obrigatórios para o insumo e para o produto acabado segundo a resolução supracitada.

Quadro 3 - Testes obrigatórios de controle de qualidade do insumo e de produto acabado manipulado segundo a RDC 67/2007.

Controle de qualidade do insumo	Caracteres organolépticos; solubilidade; pH; peso; volume; ponto de fusão; densidade; avaliação do laudo de análise do fabricante/fornecedor.
Controle de Qualidade das Preparações Magistrais e Oficiais	
Para preparações sólidas	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, peso médio.
Para preparações semissólidas	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH (quando aplicável), peso.
Para preparações líquidas	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH, peso ou volume antes do envase.

Fonte: BRASIL, 2007.

Em se tratando do produto acabado manipulado contendo colecalciferol, além dos testes descritos no quadro 3, ainda são necessárias análise de teor, visto que este insumo passa pelo processo de diluição geométrica a fim de assegurar a distribuição uniforme do fármaco na mistura, e a precisão da pesagem (BRASIL, 2007; BRASIL 2008).

Não obstante, além do controle de qualidade para o produto acabado previstos na regulamentação em vigor de BPM, para obtenção de medicamentos com qualidade, todo processo envolvido na produção deve ser monitorado. Dentre esse processo podemos citar controle do ambiente, o que é de extrema relevância considerando as características do fármaco objeto deste estudo, que se apresenta facilmente oxidável, hidrolisável e fotolisável, conforme foi detalhado no tópico 3.1.1 (Propriedades gerais e fontes de obtenção) (DESAI et al., 2008; OSOL et al., 1975; RODRIGUES, 2010).

3.3 Vitamina D e COVID-19

Em dezembro de 2019, a doença provocada pelo novo coronavírus, a COVID-19, causou uma epidemia na China, e se espalhou rapidamente por todo o mundo (WHO, 2020). O espectro clínico da doença provocada pela COVID-19 é amplo, abrangendo infecção assintomática, infecção leve do trato respiratório superior e pneumonia grave com insuficiência respiratória, levando muitos pacientes a hospitalização e a necessidade de cuidados subintensivos ou intensivos (GUAN et al., 2020; HUANG et al, 2020). A maioria das complicações e mortes são relatadas entre pacientes idosos com evidências de doenças subjacentes, como doenças cardiovasculares, pulmonares, renais ou câncer (WHO, 2020).

Até o momento, a ausência de um fármaco que atue como profilático, ou que auxilie de maneira direta no tratamento da COVID-19 tem levado a população mundial a buscar diversas

alternativas terapêutica, dentre elas, o uso de vitamina D. Segundo dados divulgados pelo CFF, a venda desta vitamina cresceu cerca de 81% em 2020, quando comparado com o mesmo período de 2019 (CFF, 2021). Achados associando a vitamina D a uma melhora da resposta imunológica e redução do risco de infecções do trato respiratório têm sido utilizados para justificar seu uso na prevenção e/ou tratamento da COVID-19, conforme relatado em diversos artigos recentemente publicados (CACCIALANZA et al., 2020; CALDER et al., 2020; GRANT et al., 2020; HRIBAR et al., 2020; IDDIR et al., 2020; ZABETAKIS et al., 2020).

Entretanto, apesar destes artigos reforçarem o crescente interesse científico nas possíveis ações extra-esqueléticas da vitamina D₃, não existe, até o presente momento, nenhuma indicação aprovada para prescrição de suplementação de vitamina D₃ visando efeitos além da saúde óssea (SBEM, 2020). Logo, sua utilização para tratar uma doença tão recente quanto COVID-19, não suportado por estudos clínicos randomizados, recai, inevitavelmente, no seu uso irracional (CHAGAS et al., 2021).

3.4 Uso Racional de Medicamentos (URM)

O uso racional de medicamentos ocorre quando os pacientes “recebem o medicamento apropriado para as suas necessidades clínicas, na dose correta, por tempo adequado e com menor custo para si e para a comunidade” (WHO, 1985). No entanto, a realidade apresentada é bastante diferente. Segundo a OMS, mais de 50% de todos os medicamentos do mundo são prescritos, dispensados e vendidos incorretamente, e mais de 50% dos pacientes os utilizam de forma inadequada (WHO, 2009).

Em se tratando da vitamina D₃, um conjunto de fatores parecem contribuir com o seu uso irracional, como: a automedicação estimulada por uma legislação que permite o fácil acesso da população a suplementos vitamínicos, a prescrição de altas doses dessa vitamina por profissionais de saúde sem antes se estabelecer um diagnóstico preciso, além da manipulação e fabricação de medicamentos contendo esta vitamina, quando em desacordo as BPM e BPFM (CHAGAS et al., 2018). O uso irracional de medicamentos, de maneira geral, têm sido fonte de preocupação de profissionais, instituições e autoridades de saúde, pois não dizem respeito ao risco intrínseco do produto, mas sim, refletem falhas ou erros ocorridos durante o processo de utilização, colocando em risco a segurança dos usuários. No Brasil, 27% das intoxicações são medicamentosas, e 15%

a 20% dos orçamentos hospitalares são gastos com os tratamentos das complicações daí derivadas (SINITOX, 2010; WHO, 2009). Incidentes com medicamentos podem, além de resultar em dano físico, social, ou psicológico ao paciente, contribuir para aumento da morbidade e do tempo de internação hospitalar, acarretando custo, e ganhando um peso muito maior, frente ao contexto da atual pandemia provocada pelo novo coronavírus (CHAGAS et al., 2021; LEENDERTSE et al., 2011; NIVYA et al., 2015; WHO, 2009).

Para a OMS, a forma mais efetiva de melhorar o uso de medicamentos na atenção primária em países em desenvolvimento, como o Brasil, é a combinação de educação e supervisão dos profissionais de saúde, educação do consumidor e garantia de adequado acesso a medicamentos apropriados (BOUSQUET; KHALTAEV, 2007). Neste sentido, o Ministério da Saúde, têm publicado diversos materiais com condutas orientativas, baseadas em evidências, a fim de promover o uso racional de diversos medicamentos, dentre eles, a vitamina D₃ (BRASIL, 2012b). Entretanto, é importante ressaltar que qualquer estratégia para promoção do URM deve ser fundamentada na Saúde Baseada em Evidência para não correr o risco de tornar-se desatualizada e não-razional, além de ser feita de maneira integrada, visto que, isoladamente, logra impacto limitado (BOUSQUET; HOEFLER e SALGUES, 2010; KHALTAEV, 2007). Por isso, outras ações estratégicas precisam ser desenvolvidas e contar com o envolvimento de diversos atores sociais como: pacientes, profissionais de saúde, indústria e governo (CASTRO, 2000).

3.5 Saúde Baseada em Evidência (SBE)

A Saúde Baseada em Evidência (SBE) é a prática clínica consistente com as melhores evidências atuais (SACKETT et al., 1996). A implementação da SBE envolve principalmente quatro etapas sequenciais: formular uma pergunta objetiva com base em um problema clínico; buscar evidências relevantes na literatura; avaliar criticamente a validade da pesquisa contemporânea; e, aplicar os achados à tomada de decisão clínica (DAUPHINEE, 2011; THOMAS; SAROYAN; WENG et al., 2013).

A incorporação de habilidades de SBE é vital para que os farmacêuticos promovam o Uso Racional de Medicamentos enquanto tomam decisões ideais de atendimento ao paciente (PARAVATTIL et al., 2019). Neste contexto, o farmacêutico comunitário tem um papel

extremamente importante, uma vez que deve estar apto a dispensar e recomendar Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs), como é o caso da vitamina D₃, bem como prescrever medicamentos e formulações para problemas de saúde autolimitados (CFF, 2013; POSSAGNO, 2015;). Entretanto, melhorar a eficiência e eficácia dos cuidados de saúde é um dos principais desafios que os prestadores de cuidados em saúde enfrentam nas suas práticas diárias. Os profissionais de saúde devem observar que, apesar da disponibilidade de um grande número de publicações, diretrizes e recursos relevantes e de alta qualidade, eles serão confrontados com uma quantidade cada vez maior de informações irrelevantes e pouco úteis. Portanto, um praticante de sucesso precisa ter habilidades suficientes para avaliar a literatura (ABU FARHA et al., 2014).

Numerosos estudos investigaram as percepções da SBE entre uma variedade de grupos profissionais relacionados à saúde (HEIWE et al., 2011; KNOPS et al., 2009; LAI et al., 2010; MCEVOY et al., 2010). No geral, a maioria dos profissionais de saúde mantém atitudes positivas em relação à SBE, mas não tem conhecimento e habilidades suficientes para a implementação. Uma série de barreiras pessoais e organizacionais impedem a implementação da SBE, dentre elas a dificuldade do acesso a artigos científicos de qualidade no ambiente de trabalho e a motivação limitada, dos farmacêuticos, para ler publicações originais de ensaios clínicos (BOSTROM et al., 2008; CASPI et al., 2006; HEIWE et al., 2011; KNOPS et al., 2009; LAI et al., 2010; MCEVOY et al., 2010). A leitura de tais publicações exige a compreensão de conceitos chaves, como valor de p , intervalo de confiança, viés de publicação, dentre outros. Considerando que o valor de p e o intervalo de confiança estão relacionados a variáveis estatísticas que refletem a confiabilidade dos dados publicados, é imprescindível que o farmacêutico conheça estas medidas para que não haja distorções de associação e interpretações equivocadas (BRASIL, 2014).

Para superar estes desafios, é importante que estratégias, como o fornecimento de boletins profissionais com dados de ensaios clínicos resumidos e avaliados criticamente como forma de educação continuada, sejam integradas à rotina de trabalho dos farmacêuticos comunitários de modo a tornar a SBE mais efetiva (MORITZ et al., 2021).

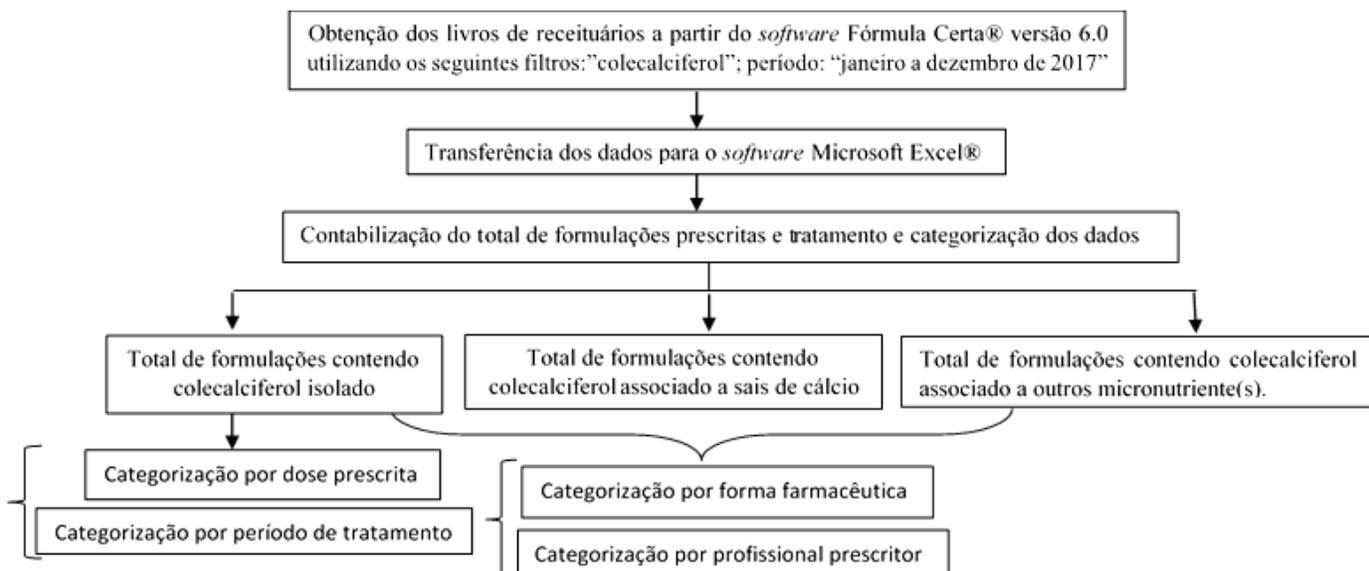
4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Levantamento e tratamento dos dados de vendas de medicamentos contendo colecalciferol por uma rede de farmácia magistral da RMR

Uma amostragem por conveniência formada por uma rede de farmácia magistral, constituída por treze filiais localizadas na RMR, que contempla quatorze municípios, forneceu seus livros de receituário constando as vendas de medicamentos contendo colecalciferol realizadas no período de janeiro a dezembro de 2017.

As informações constantes nos livros de receituários foram transferidas para uma planilha utilizando o *software* Microsoft Excel® e os dados foram tratados no mesmo *software* de modo a obter as seguintes informações estatísticas: quantitativo de formulações contendo colecalciferol isolado ou associado a outras substâncias; doses mais prescritas; duração do período de tratamento; formas farmacêuticas mais prescritas e profissionais de saúde habilitados que mais prescrevem colecalciferol isolado ou associado a outras substâncias. A figura 5 detalha a coleta e o tratamento dos dados de forma simplificada.

Figura 5 - Fluxograma da metodologia aplicada para geração do perfil de prescrições/dispensações de formulações magistrais contendo colecalciferol em 2017.

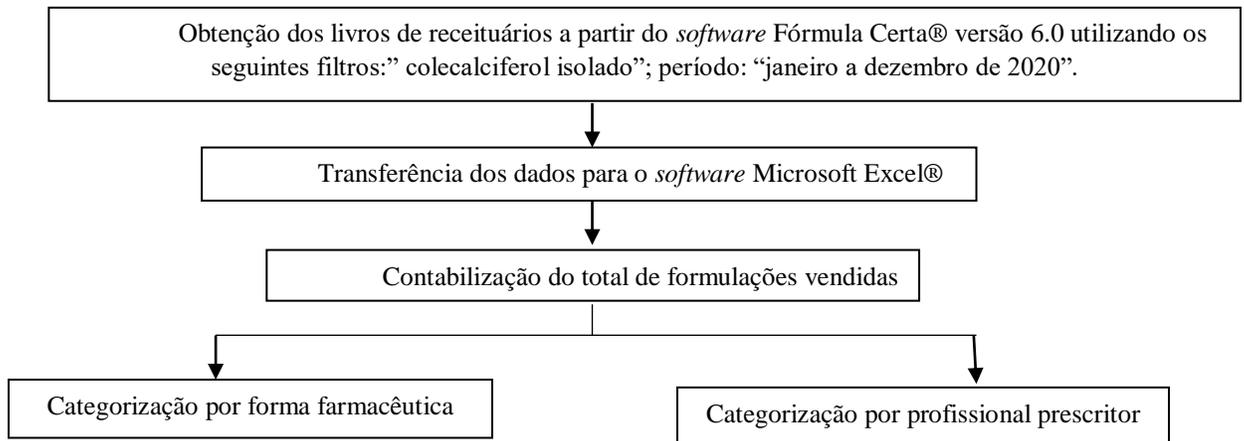


Fonte: Autoria própria.

Em 2021, a rede de farmácia magistral forneceu novamente seus livros de receituários constando as vendas de medicamentos contendo colecalciferol isoladamente realizadas no período de janeiro a dezembro de 2020, englobando, portanto, o período pandêmico crítico da COVID-19 no Brasil.

As informações constantes nos livros de receituários foram transferidas para uma planilha utilizando o *software* Microsoft Excel® e os dados foram tratados no mesmo *software* de modo a obter as seguintes informações estatísticas: quantitativo de formulações contendo colecalciferol isolado manipuladas e dispensadas em 2020; formas farmacêuticas mais prescritas e profissionais de saúde habilitados que mais prescreveram colecalciferol no ano de 2020. A figura 6 detalha a coleta e o tratamento dos dados de forma simplificada.

Figura 6 - Fluxograma da metodologia aplicada para geração do perfil de prescrições/dispensações de formulações magistrais contendo colecalciferol isolado em 2020.



Por fim, os dados de vendas, formas farmacêuticas e especialidade dos prescritores de colecalciferol isolado do ano de 2017 e 2020 foram comparados, uma vez que correspondem ao período pré-pandêmico e pandêmico, respectivamente.

4.2 Avaliação de formulações magistrais e Insumo Farmacêutico Ativo

O estudo foi conduzido utilizando uma amostragem de conveniência constituída por 18 formulações provindas de três diferentes farmácias magistrais da RMR, cuja composição e lotes estão detalhadas no quadro 4. O colecalciferol utilizado como substância química de referência foi adquirido através do fornecedor Fagron® e apresentava lote nº 033373 e teor 99,7%.

Quadro 4 - Formulações magistrais utilizadas no estudo de controle de qualidade.

Farmácia de manipulação	Lotes da formulação contendo colecalciferol na concentração de 200 UI	Lotes da formulação contendo colecalciferol na concentração de 50.000 UI	Composição dos excipientes utilizados
Farmácia A	25401/F1	25401/F4	Amido 85%; Celulose 10%; Estearato de magnésio 5%.
	25401/F2	25401/F5	
	25401/F3	25401/F6	
Farmácia B	30304/001	30304/004	Amido 69%; Celulose 30%; 1% Aerosil.
	30304/002	30304/005	
	30304/003	30304/006	
Farmácia C	200200629/F2	200200632/F2	Amido 79%; Celulose 20%; 1% Aerosil.
	200200630/F2	200200633/F2	
	200200631/F2	200200634/F2	

Fonte: autoria própria.

A solução padrão do fármaco foi preparada em metanol a uma concentração final de 125 µg/mL. O metanol, grau analítico, utilizado no preparo das soluções e da fase móvel foram provenientes da J.T. Baker (Phillipsburg, NJ, EUA) e a água ultrapurificada foi obtida utilizando sistema purificador PureLab Ultra da Elga® (High Wycombe, Reino Unido).

Os demais solventes utilizados para preparação das amostras destinadas ao estudo de solubilidade quantitativa do colecalciferol foram filtradas em membranas de porosidade de 0,45 µm (Millex-HV® PVDF).

Todos os equipamentos e as vidrarias utilizados foram previamente calibradas.

4.2.1 Desenvolvimento e validação parcial do método analítico para quantificação do colecalciferol

4.2.1.1 Desenvolvimento do método analítico

O método utilizado para quantificação do insumo e das amostras contendo colecalciferol foi o método adaptado de TEMOVA e ROŠKAR (2016), através do equipamento de CLAE-UV (Nexera X2, Shimadzu, Japão), em 265 nm (TEMOVA; ROŠKAR, 2016).

4.2.1.2 Validação parcial do método analítico

Os ensaios para determinação dos parâmetros de validação parcial foram realizados de acordo com as normas estabelecidas pela RDC nº 166/2017 da ANVISA, sendo os seguintes parâmetros avaliados: seletividade, especificidade, linearidade, limite de detecção (LD), limite de

quantificação (LQ), exatidão e precisão (repetibilidade e precisão intermediária) (BRASIL, 2017a).

4.2.1.2.1 Seletividade e especificidade

A seletividade e especificidade foram avaliadas em três amostras placebo, de cápsulas duras contendo excipientes, para cada farmácia da RMR. O conteúdo de cada cápsula foi colocado em um balão calibrado de 25mL, e o volume foi completado utilizando etanol P.A (Neon®, lote 49291). Em seguida, as amostras foram submetidas a ultra-som (Quimis®) durante 30 minutos. Sequencialmente, as amostras foram filtradas em papel de filtro faixa preta (Cientec®, lote 19090204G), e subsequentemente filtradas em filtros de 0,45µm (Millex-HV® PVDF). Após esse processo, as amostras foram analisadas pelo método de CLAE-UV desenvolvido.

4.2.1.2.2 Linearidade, Limite de detecção (LD) e Limite de quantificação (LQ)

O estudo da linearidade foi realizado nas concentrações de 5; 10,0; 25,0; 50,0; 100,0 e 125,0 µg/mL pela transferência de alíquotas de solução estoque de colecalciferol 125 µg/mL, preparada em metanol.

A solução inicial foi preparada pesando-se analiticamente 12,5 mg do padrão de vitamina D₃, que foi transferida quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL, protegido da luz devido a fotossensibilidade da vitamina D₃, e, a este, adicionou-se 50mL de metanol, em seguida sonicou-se por 15 minutos, por fim, completou-se o volume com metanol, obtendo-se assim, uma solução padrão de 125 µg/mL.

As diluições foram preparadas em três réplicas e empregadas na construção da curva analítica (concentração vs área do pico). A equação da reta, o coeficiente de correlação linear (r), a homoscedasticidade e a normalidade de resíduos foram calculados. A homoscedasticidade e a normalidade dos resíduos foram estimadas através dos testes de Breusch Pagan e de Shapiro-Wilk, respectivamente. O limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ), foram estimados através das fórmulas $LD = 3,3 \cdot \sigma / IC$ e $LQ = 10 \cdot \sigma / IC$.

4.2.1.2.3 Precisão e exatidão

A precisão e exatidão foram determinadas em uma mesma corrida (intradias) e em três corridas diferentes em dois dias consecutivos através de dois analistas distintos (interdias). Em cada corrida analítica foram realizadas seis réplicas, em três diferentes concentrações: controle de qualidade de baixa concentração (CQB = 3x Limite inferior de quantificação (LIQ) = 15µg/mL), controle de qualidade de média concentração (CQM = 60,0 µg/mL), controle de qualidade de alta concentração (CQA 75% -80% do limite superior de quantificação (LSQ) = 100µg / ml) (BRASIL, 2017a). Em seguida, os controles preparados foram analisados pelo método de CLAE-UV desenvolvido.

4.2.2 Controle de qualidade do insumo e das formulações magistrais

4.2.2.1 Controle de qualidade do insumo

Segundo o item 7.3.10 da RDC 67/2007 o controle de qualidade de matéria prima deve ser realizado através da monografia farmacopeica, e, na ausência desta, através de literatura científica pertinente. Assim, dada a ausência da monografia do colecalciferol na Farmacopeia Brasileira, foi utilizada a monografia da Farmacopeia Internacional da OMS e outras literaturas científicas apropriadas (BRASIL, 2007; WHO, 2019).

4.2.2.1.1 Características organolépticas

A matéria prima foi visualizada a olho nu, sobre uma placa de Petri para verificação do aspecto e cor, em comparação ao aspecto observado na matéria-prima padrão e nas especificações citadas na Farmacopeia Internacional da OMS (WHO, 2019).

4.2.2.1.2 Solubilidade

O ensaio de solubilidade foi realizado conforme previsto pela 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a).

4.2.2.1.3 Ponto de fusão

O ensaio de ponto de fusão foi realizado através do fusiômetro (Marte®) conforme previsto pela 6ª edição da Farmacopeia Brasileira para substância na forma de pó (BRASIL, 2019a).

4.2.2.1.4 Densidade

O ensaio de densidade foi realizado através do densímetro powder mix® conforme instruções constantes no manual do fabricante (POWDER MIX, 2019).

4.2.2.1.5 Teor do colecalciferol

O procedimento para determinação do teor de colecalciferol foi realizado conforme método adaptado da Farmacopeia Internacional da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019).

4.2.2.2 Controle de qualidade das formulações magistrais

Segundo o item 9.1.1 da RDC 67/2007, devem ser realizados, no mínimo, os ensaios de: descrição, aspecto, características organolépticas e peso médio, de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, em todas as preparações magistrais (BRASIL, 2007).

4.2.2.2.1 Descrição, aspecto, características organolépticas

Após a pesagem e homogeneização do colecalciferol com os excipientes para produção das formulações magistrais, o aspecto e as características organolépticas das mesmas foram visualizadas a olho nu, sendo descritas na ficha de controle relativa a rastreabilidade da formulação (BRASIL, 2007).

4.2.2.2.2 Peso médio

Para realização da análise do peso médio, foi utilizado o método não destrutivo preconizado pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2012a).

4.2.2.2.3 Teor das formulações magistrais

O procedimento para determinação do teor das formulações contendo colecalciferol foi realizado conforme método adaptado da Farmacopeia Internacional da OMS (WHO, 2019).

4.3 Estratégias para promoção do Uso Racional de Medicamentos contendo colecalciferol

Para a OMS, a forma mais efetiva de melhorar o uso de medicamentos na atenção primária em países em desenvolvimento, como o Brasil, é a combinação de educação e supervisão dos profissionais de saúde, educação do consumidor e garantia de adequado acesso a medicamentos apropriados (BOUSQUET; KHALTAEV, 2007). Assim, algumas estratégias para promoção do uso racional de colecalciferol foram desenvolvidas.

4.3.1 Estratégias científicas

Dentre as estratégias consideradas estão a elaboração de dois artigos científicos e um capítulo de livro como forma de educação e atualização dos profissionais de saúde na comunidade científica.

Um artigo e um capítulo de livro foram desenvolvidos a partir de consultas eletrônicas ao site da ANVISA e ao software INTUITIVE® versão 3.0 da FECDA-UFPE. As apresentações comerciais e formulações manipuladas e dispensadas no período do estudo, foram elencadas e tratadas a partir do software Microsoft Excel®. Posteriormente, consultas à base de dados do PubMed foram realizadas a fim de estabelecer uma abordagem crítica e atual diante dos achados.

Um segundo artigo, envolvendo vitamina D e COVID-19, foi desenvolvido através de uma busca sistemática nos bancos de dados MEDLINE (via PubMed) e LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde) para identificar artigos relevantes a partir da pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e *Outcomes* [desfechos]). Os estudos foram considerados elegíveis, se, envolvendo ensaios em humanos, observados os parâmetros imunológicos em resposta à infecção viral causada pelo novo coronavírus. Foram excluídos, os estudos em animais, os estudos em idiomas que não português ou inglês, cartas, comentários, informes, notas técnicas e editoriais.

4.3.2 Estratégia educativa convencional

Dados obtidos e tratados, no primeiro artigo elaborado, foram utilizados para criação de duas personagens que confrontam o uso racional e irracional do colecalciferol, através de uma linguagem mais didática e lúdica, tendo como veículo da informação um livreto e teve como

objetivo alcançar, para além do público acadêmico, pacientes, estudantes da área de saúde e profissionais atuantes na área assistencial.

4.3.3 Estratégias educativas utilizando mídias digitais

Um vídeo utilizando os dados obtidos e tratados no primeiro artigo, juntamente com a história lúdica criada na elaboração do livreto, foram utilizados na produção de um vídeo através do programa Powtoon®. Este vídeo teve como objetivo orientar o uso responsável desta vitamina, de maneira mais interativa e de rápida compreensão para o público de pacientes das mais diversas faixas etárias.

Uma comunicação breve e mais um vídeo, foram elaborados a partir dos programas Power Point® e Inshot®, respectivamente. Ambos abordaram a relação entre vitamina D e COVID-19, e foram embasados nos dados do segundo artigo produzido, relatado no item 4.5.1.

4.4 Avaliação da atuação do farmacêutico comunitário no Estado de Pernambuco

O estudo realizado foi uma pesquisa descritiva, do tipo transversal, cuja coleta de dados ocorreu por meio de entrevistas através de formulários disponíveis de modo online, via plataforma do Google Formulários®, durante os meses de setembro de 2021 a novembro de 2021.

4.4.1 Instrumento de coleta de dados

Um questionário foi elaborado para a coleta de dados, composto por questões fechadas abordando dados sociodemográficos e profissionais; percepções profissionais durante a pandemia; conhecimento sobre vitamina D₃ e conhecimento sobre Saúde Baseada em Evidência (SBE) (Apêndice A). Antes do início da investigação, o instrumento foi submetido a um estudo piloto com o objetivo de eliminar possíveis variáveis que causassem confusão para os sujeitos da pesquisa e observar se a abordagem dos mesmos também não gerava vieses. Para isto, foram selecionados 10 farmacêuticos, mestres e doutores na área de cuidados em saúde e assistência farmacêutica, que não possuíam registro no CRF-PE. Estes farmacêuticos responderam ao questionário e fizeram sugestões, as quais foram avaliadas pela equipe que elaborou o instrumento. Após a readequação das questões, conforme as sugestões, os 10 farmacêuticos

responderam novamente o questionário. Estes profissionais selecionados não foram incluídos na pesquisa.

4.4.2 Coleta de dados

Os participantes foram convidados a participar da pesquisa através das redes sociais administradas pelo CRF-PE. Além disso, um e-mail convite, enviado pelo mesmo Conselho, foi endereçado a todos os farmacêuticos inscritos no CRF-PE, explicando o objetivo do estudo. Um link para a pesquisa foi incluído neste e-mail, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, TCLE (Apêndice B). A partir do momento em que o participante, informasse que trabalhava em farmácia com ou sem manipulação de fórmulas, lesse o TCLE e clicasse na opção “aceito participar da pesquisa”, o termo era considerado aceito. Caso o participante trabalhasse em alguma outra área e/ou não concordasse com o conteúdo do TCLE, o mesmo deveria clicar na opção “não aceito participar da pesquisa” finalizando a coleta de dados. Concordando com o termo, o entrevistado era conduzido a uma sequência eletrônica de perguntas e respostas relacionadas a variáveis sociodemográficas (idade, gênero, cidade), formação (experiência profissional, grau acadêmico) e variáveis relacionadas ao conhecimento sobre SBE (Apêndice A).

4.4.3 Análise de dados

Os dados coletados foram agrupados e sistematizados em planilhas do programa Microsoft Excel®.

4.4.4 Preceitos éticos

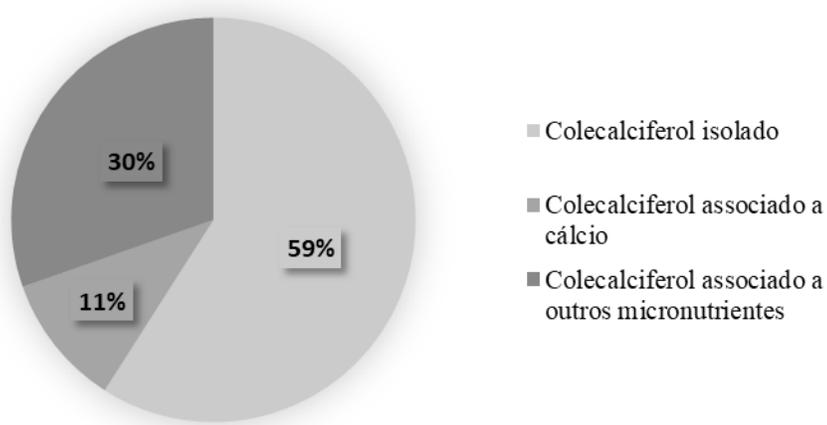
O projeto de pesquisa foi aprovado em 17.08.2021 pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número do parecer 4.911.471.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Levantamento e tratamento dos dados de vendas de medicamentos contendo colecalciferol por uma rede de farmácia magistral da RMR

Em 2017, 26.254 formulações contendo colecalciferol foram manipuladas e dispensadas pela rede de farmácia magistral da RMR. A figura 7 apresenta a distribuição das formulações contendo colecalciferol isolado, colecalciferol associado a cálcio e colecalciferol associado a outros micronutrientes, manipuladas e dispensadas nesse período.

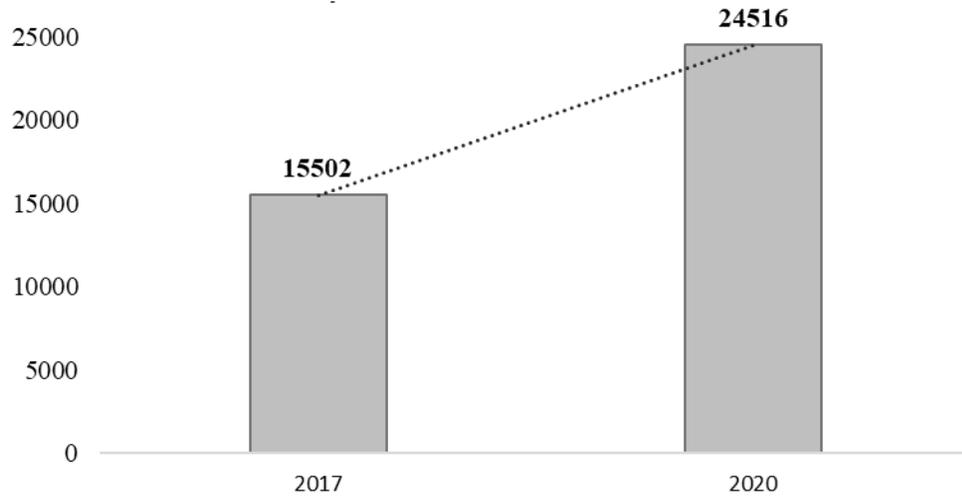
Figura 7- Distribuição do total de formulações magistrais contendo colecalciferol, de uma rede de farmácias da RMR em 2017.



Fonte: Autoria própria.

Como pode ser observado na figura 7, quase 60% das formulações manipuladas e dispensadas em 2017 continham apenas colecalciferol. Visto que esta vitamina foi considerada uma alternativa terapêutica, sobretudo no primeiro ano da pandemia da COVID-19, foi verificado o número de formulações manipuladas e dispensadas em 2020 contendo colecalciferol isolado, pela mesma rede de farmácia magistral da RMR, a fim de estabelecer um comparativo com o período pré-pandêmico de 2017 (Figura 8).

Figura 8 - Comparativo do total de formulações magistrais vendidas contendo colecalciferol isolado, em 2017 e em 2020, de uma rede de farmácias da RMR.



Fonte: Autoria própria.

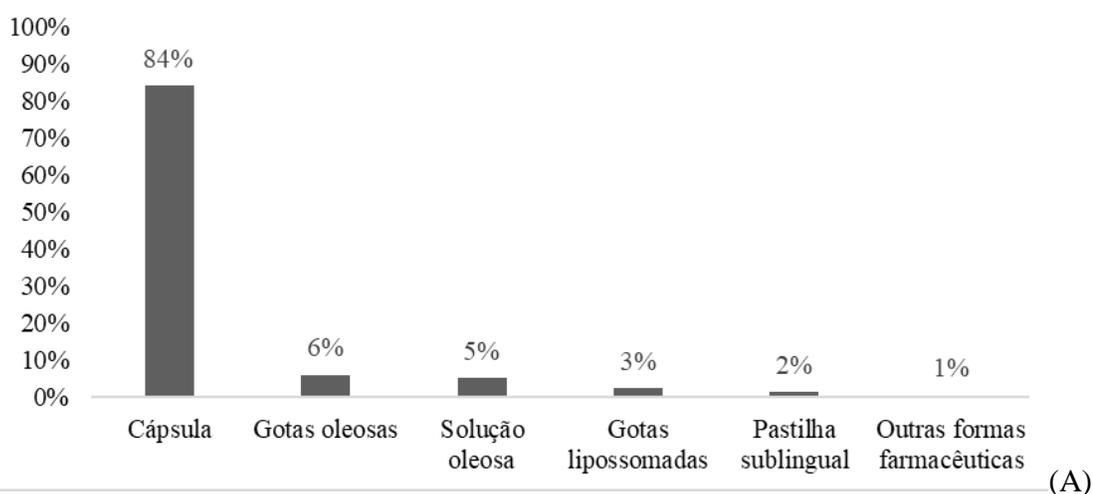
Conforme observado na figura 8, em 2020, ocorreu um acréscimo de mais de 9000 formulações contendo colecalciferol isolado quando comparado ao mesmo período de 2017, demonstrando um incremento de 58% na comercialização deste produto manipulado. Estes dados corroboram com os dados divulgados pelo Conselho Federal de Farmácia cuja venda desta vitamina cresceu 81% em 2020, quando comparado com o mesmo período de 2019 (CFF, 2021). Dentre os motivos que justificam este crescimento estão achados que associam a vitamina D a uma melhora da resposta imunológica e redução do risco de infecções do trato respiratório justificando seu uso na prevenção e/ou tratamento da COVID-19, conforme relatado em diversos artigos recentemente publicados (CACCIALANZA et al., 2020; CALDER et al., 2020; GRANT et al., 2020; HRIBAR et al., 2020; IDDIR et al., 2020; ZABETAKIS et al., 2020). Entretanto, apesar destes artigos reforçarem o crescente interesse científico nas possíveis ações extra-esqueléticas da vitamina D₃, não existe, até o presente momento, nenhuma indicação oficial aprovada para prescrição de suplementação de vitamina D₃ visando efeitos além da saúde óssea (SBEM, 2020).

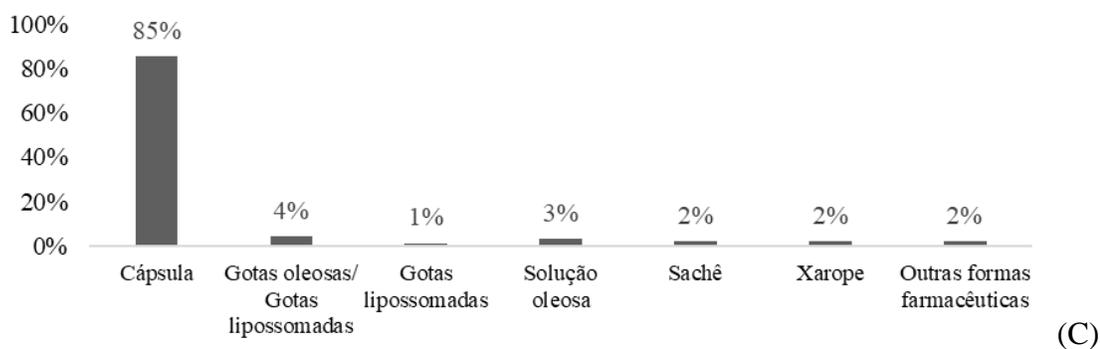
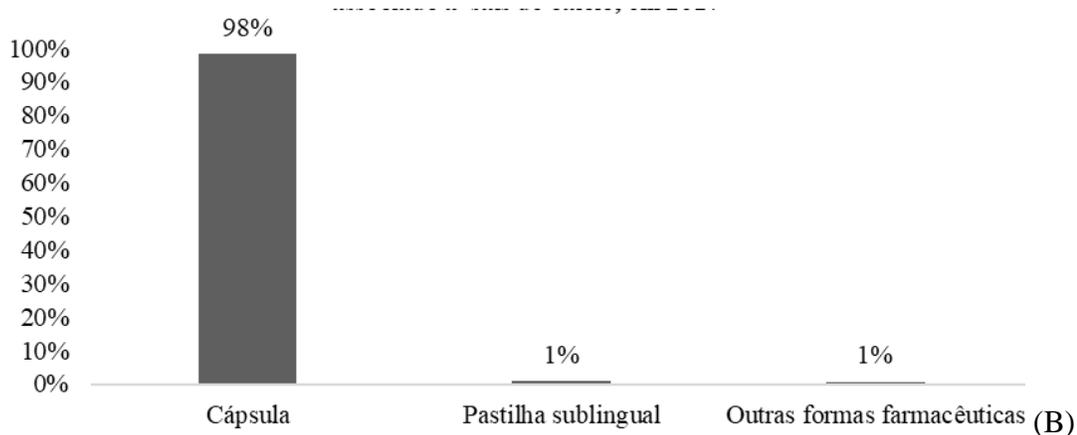
Em se tratando das demais formulações manipuladas e dispensadas em 2017 contendo colecalciferol (figura 7), pouco mais de 40% estavam associadas a cálcio ou a outros micronutrientes. Dados semelhantes foram encontrados por CHAGAS e colaboradores (2018), ao avaliar as prescrições dispensadas no último trimestre de 2016 pela FECDA-UFPE (CHAGAS et al., 2018; CHAGAS et al., 2019). Em outro estudo, conduzido por LHAMO e colaboradores

(2016), também demonstrou que mais de 75% das preparações contendo vitamina D estão associadas a cálcio e a outros micronutrientes, como magnésio, cobre e fósforo (LHAMO; CHUGH; TRIPATHI, 2016). A razão para administração de colecalciferol associada a um ou mais sais de cálcio ou a outros micronutrientes como fósforo, deve-se ao aumento da absorção destes minerais no intestino estimulados pela vitamina D. Sem vitamina D, apenas 10-15% do cálcio e 60% do fósforo da dieta seriam absorvidos. Em quantidade suficiente, a vitamina D aumenta em 30-40% a absorção do cálcio e em 80% a do fósforo (ALVES et al., 2013; HOLICK, 2007; LICHTENSTEIN et al., 2013).

Para que esta absorção aconteça de forma adequada, é preciso garantir a biodisponibilidade do colecalciferol e dos demais micronutrientes, em seu local de ação. A biodisponibilidade é definida como a velocidade e a extensão pelas quais um fármaco é absorvido a partir de uma formulação e torna-se disponível no local da ação, e, está atrelada, dentre outros fatores, a forma farmacêutica (STORPIRTIS et al., 2011). A figura 9 A, B e C traz a distribuição do total das formulações manipuladas em 2017 por forma farmacêutica e a figura 10 traz a distribuição, por forma farmacêutica, do total das formulações manipuladas em 2020 contendo colecalciferol isolado.

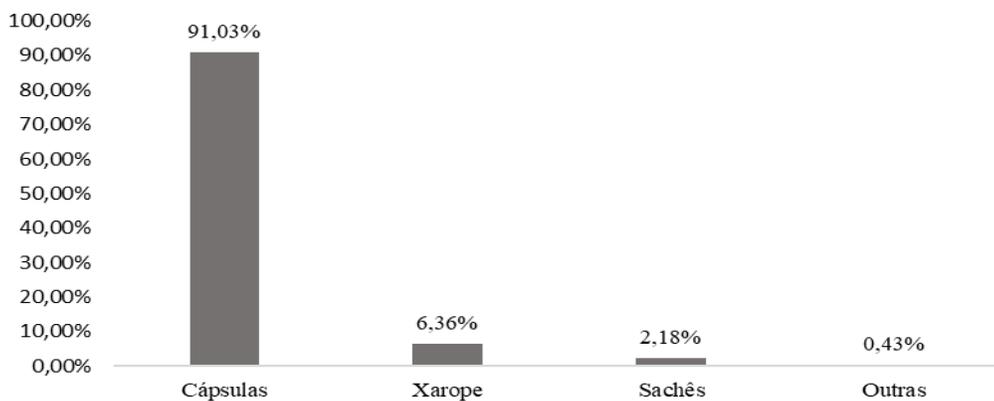
Figura 9 - Distribuição das formulações, manipuladas em 2017, contendo colecalciferol isolado (A), colecalciferol associado a cálcio (B) e colecalciferol associado a outros micronutrientes (C) por forma farmacêutica.





Fonte: Autoria própria.

Figura 10 - Distribuição das formulações contendo colecalciferol isolado por forma farmacêutica, em 2020, de uma rede de farmácias da RMR.



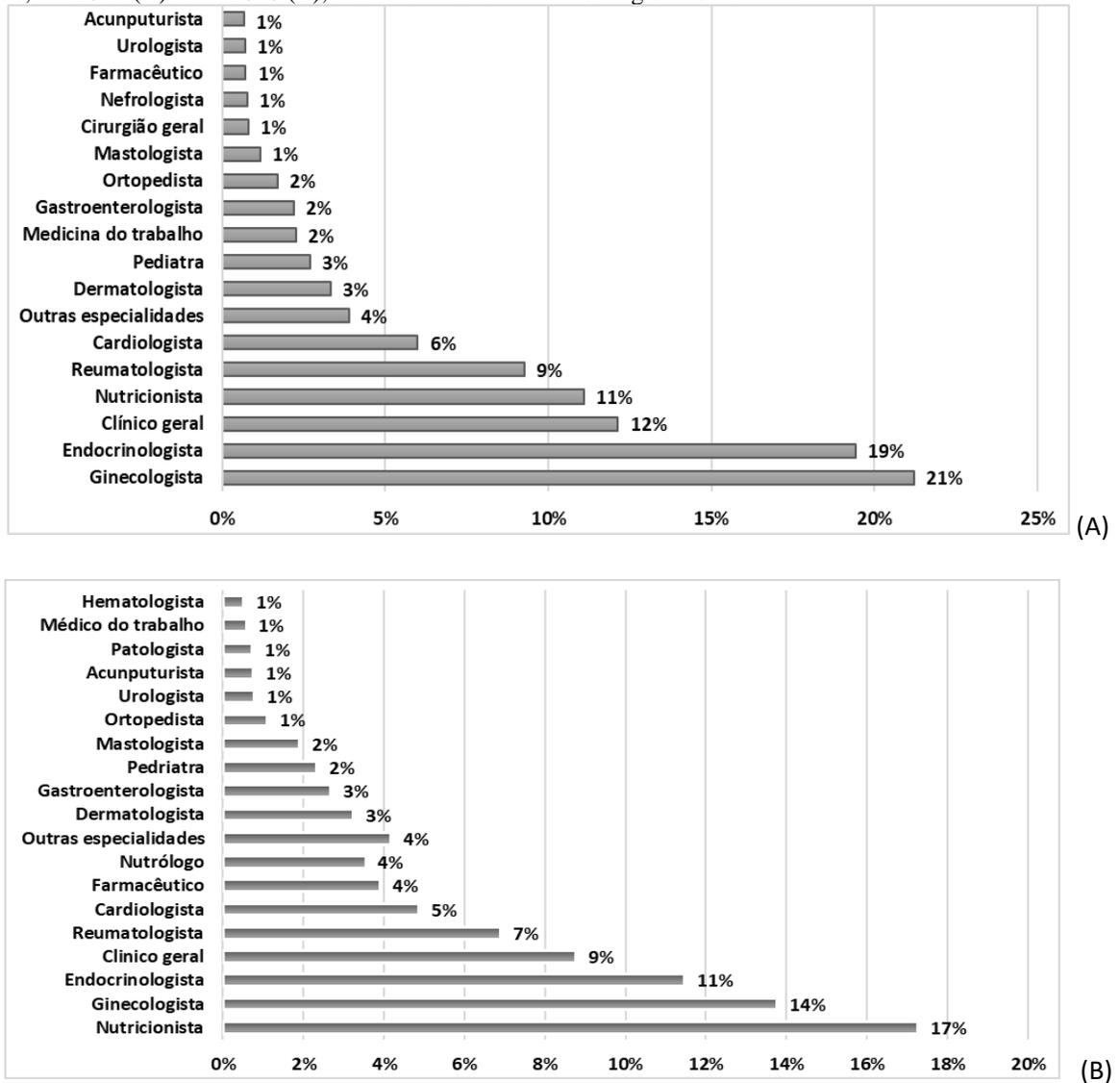
Fonte: Autoria própria.

Em comparação com um levantamento das apresentações comerciais contendo colecalciferol isoladamente com registro ativo presente no mercado brasileiro, é possível verificar que há apenas 3 formas farmacêuticas fabricadas pelas indústrias nacionais contendo apenas

colecalfiferol, sendo elas: comprimido revestido, cápsula gelatinosa mole e solução oral (CHAGAS et al., 2018; CHAGAS et al., 2019). Uma das razões para tamanha variedade de formas farmacêuticas apresentadas pela farmácia magistral reside no preparo em caráter extemporâneo, viabilizando a veiculação de diversos fármacos em formas farmacêuticas onde estes, poderiam apresentar estabilidade limitada (FERREIRA, 2008). Entretanto, apesar da farmácia magistral permitir a manipulação de colecalfiferol isolado ou associado em mais de dez diferentes formas farmacêuticas, 84% a 98% de todas as formulações manipuladas em 2017 e em 2020 apresentaram-se na forma de cápsula dura com conteúdo sólido, como pode ser observado na figura 9 A, B e C e na figura 10. Tal forma farmacêutica apresenta algumas vantagens que refletem seu enorme consumo, dentre as quais destacam-se: manipulação simples, com boa precisão de dose e baixo custo quando comparada com outras formas farmacêuticas, como gomas e chocolates (PRISTA, et al., 1995). Estima-se que, dentre o imenso volume de medicamentos produzidos, se somadas à produção industrial e magistral, mais de 70% são cápsulas ou comprimidos (ANSEL et al., 2009). Em concordância, dados recentes mostram que a principal forma de dosagem de vitamina D₃ encontrada na nova Zelândia, EUA, Japão e Índia são as cápsulas seguida por comprimidos (GARG et al., 2013; LHAMO et al., 2016).

O maior número de formulações na forma farmacêutica cápsula dura oral contendo colecalfiferol, também reflete um maior número de prescrições para esta forma farmacêutica. Assim, ao prescrever determinada forma farmacêutica o profissional prescriptor deve considerar, dentre outros aspectos, as condições específicas do paciente como: idade, estado patológico, e sensibilidade (AULTON, 2005; BUENO, 2005). Visando avaliar e comparar a distribuição do perfil profissional nas prescrições, contendo colecalfiferol isoladamente, manipuladas e dispensadas em 2017 e em 2020, um conjunto de dados foram tratados cujo perfil obtido pode ser observado nas figuras 11 A e 11 B.

Figura 11 - Distribuição das prescrições magistrais contendo colecalciferol por profissionais de saúde habilitados, em 2017 (A) e em 2020 (B), de uma rede de farmácias magistrais da RMR.



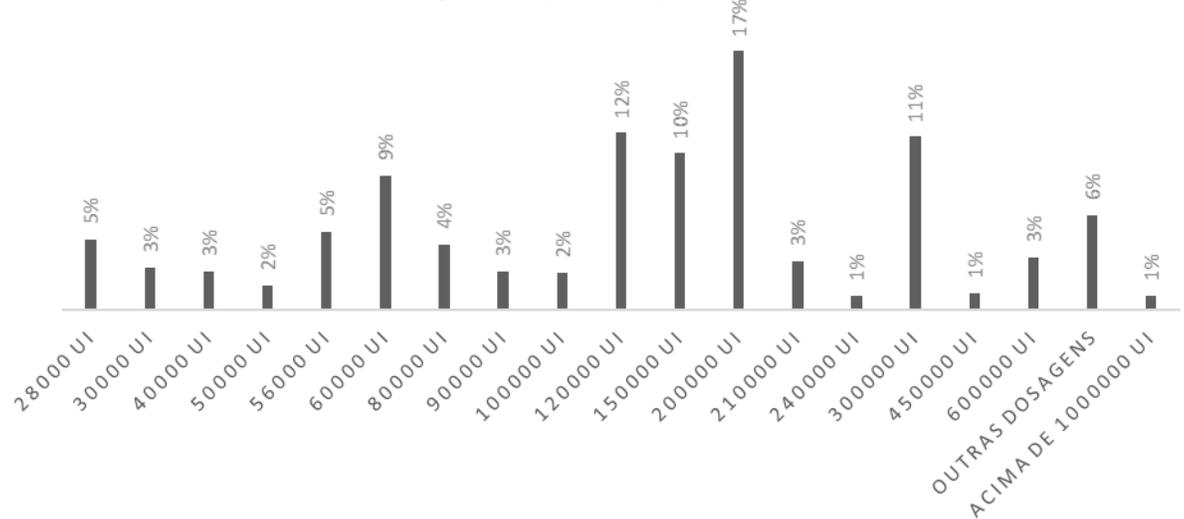
Fonte: Autoria própria.

De acordo com o levantamento realizado, as mais de 40.000 formulações manipuladas e dispensadas, contendo colecalciferol isolado, em 2017 (15.502 formulações) e em 2020 (24.516 formulações), foram prescritas por mais de 40 diferentes profissionais de saúde habilitados, incluindo médicos de diferentes especialidades, nutricionistas e farmacêuticos. Tanto em 2017 quanto em 2020, os profissionais habilitados que mais prescreveram formulações magistrais contendo colecalciferol isolado foram as especialidades médicas ligadas a ginecologia, endocrinologia e clínica médica, totalizando 52% das prescrições, em 2017, e 34% das prescrições em 2020, seguidos por nutricionistas, que representaram 11% em 2017 e 17% em

2020, respectivamente. A razão para tamanha distribuição das prescrições em diferentes especialidades pode ser justificada pela vitamina D está relacionada a uma série de vias metabólicas, somado ao fato de a hipovitaminose D representar hoje um problema de saúde coletiva mundial, gerando cada vez mais preocupação dos profissionais em suprir sua deficiência (BRASIL, 2017b; UNGER, 2009). Adicionado a isto, diversos estudos têm sido cada vez mais publicados e divulgados tanto na área acadêmica, quanto na área médica e nutricional, com achados associando baixos níveis sanguíneos de vitamina D com um aumento do risco de câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios do metabolismo da glicose, doenças neurodegenerativas e morte (AUTIER et al., 2014; LICHTENSTEIN et al., 2013; MAEDA et al., 2014; STOKES; LAMMERT, 2017). Entretanto, é importante enfatizar que estas associações foram relatadas em estudos observacionais até então não confirmadas por estudos clínicos controlados (AUTIER et al., 2014; DE PAULA e ROSEN, 2012). Além disso, é necessário considerar que a quantidade suplementar de vitamina D a ser administrada tem sido objeto de vários debates no século 21 até mesmo para doenças já bem estabelecidas, como as ligadas ao metabolismo mineral, tornando-se ainda mais complexa a discussão ao considerarmos as demais doenças crônicas mencionadas nos estudos observacionais (IOM, 2011). Segundo um estudo publicado por Carbonare e colaboradores (2017), não apenas o regime de dosagem ainda está em debate, mas também o tempo e o período de administração (CARBONARE et al., 2017).

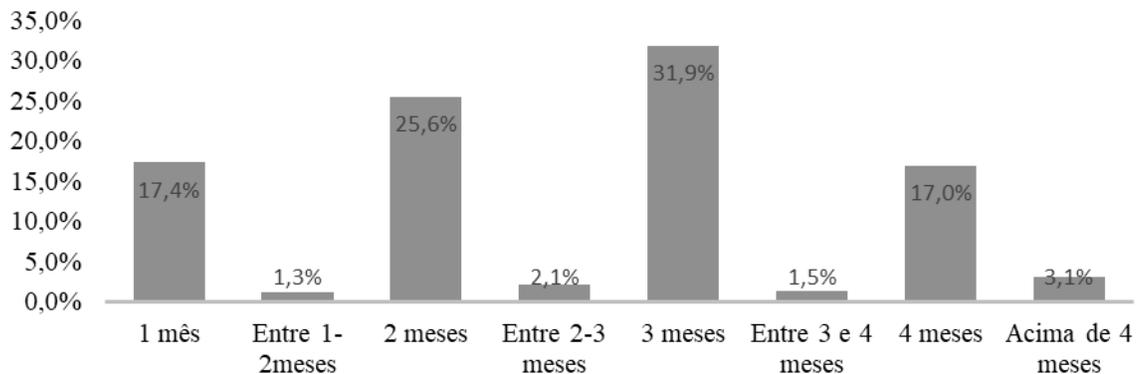
Em 2017, buscou-se avaliar a dosagem total de vitamina D₃ acumulada no período de 1 mês em formulações magistrais contendo colecalciferol isoladamente na forma farmacêutica cápsula dura oral. Também avaliamos quais os períodos de tratamento mediante a quantidade de cápsulas adquiridas frente a dose posológica, conforme pode ser observado nas figuras 12 e 13 respectivamente.

Figura 12 - Total de dose acumulada no período de 1 mês das formulações contendo colecalciferol isolado na forma farmacêutica cápsula dura oral, de uma rede de farmácias magistrais da RMR.



Fonte: Autoria própria.

Figura 13 - Período de tratamento para colecalciferol isolado na forma farmacêutica cápsula dura oral, de uma rede de farmácias magistrais da RMR.



Fonte: Autoria própria.

As 13.017 formulações manipuladas e dispensadas ao longo de 2017 contendo colecalciferol isolado na forma farmacêutica cápsula dura oral, apresentaram mais de 70 diferentes dosagens totais acumuladas no período de 30 dias, variando de 1.600 UI a 3.000.000 UI, o que demonstra uma grande variabilidade. Desse total, apenas 18 dosagens foram consideradas relevantes por apresentarem uma frequência superior a 100 prescrições no período avaliado. É sabido que uma das grandes vantagens da farmácia magistral é justamente a possibilidade de tratamentos personalizados, ‘fugindo’ das doses usuais produzidas pela indústria (CHAGAS et al., 2019; FERREIRA, 2008). Entretanto, é necessário que as prescrições

direcionadas à farmácia magistral estejam embasadas, dentre outros aspectos, em exames iniciais para quantificação de 25(OH)D sérico e em guias internacionais reconhecidos para estabelecimento de dose, posologia e período de tratamento (ZITTERMANN; ERNST.; GUMMERT., 2014). Neste sentido, guias como: *Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, da *Endocrine Society*, 2011; *Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women*, da OMS, 2012 e *Vitamin D Clinical Guideline*, da *Clinical Commissioning Group*, 2013, para citar apenas três, orientam a prescrição de vitamina D baseado na concentração sérica do paciente (CLINICAL COMMISSIONING GROUP, 2013; THE ENDOCRINE SOCIETY, 2011; WHO, 2012). Destacando o consenso nacional publicado em 2014 pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), é estabelecido que, de uma maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (< 20 ng/mL), um esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas. Caso a meta de 25(OH)D não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto (MAEDA, 2014). Em concordância, apesar da grande variabilidade de dosagens presente na figura 9, a dosagem que apresentou maior percentual cumulativa foi a de 200.000 UI / mês, o que corresponde justamente a uma dose aproximada de 7.000 UI por dia ou de 50.000 UI por semana. No entanto, um dado que, apesar de pouco representativo, deve ser considerado, é que 1% das formulações apresentaram dosagem cumulativa mensal entre 1.000.000 e 3.000.000 de UI. Alguns estudos relatam que a intoxicação por vitamina D pode ocorrer através de doses superiores a 10.000 UI diariamente, por vários meses a anos ou ainda por uma dose maior que 100.000 UI por dia, durante um período de pelo menos um mês (BRASIL, 2017b; MARINS et al., 2014). Isso faz com que nossos dados sejam ainda mais consideráveis, visto que a dose acumulada poderia se estender por meses subsequentes conforme demonstrado na figura 13, onde a maioria dos tratamentos em 2017 ocorreram por um período de 2 a 3 meses.

Embora suplementos vitamínicos sejam muitas vezes usados com a intenção de alcançar benefícios para a saúde, efeitos cumulativos de seu uso generalizado, sem a correta indicação terapêutica, podem elevar os níveis séricos a concentrações acima do recomendado, ocasionando efeitos adversos e intoxicação (LHAMO et al., 2016). A intoxicação por vitamina D é, muitas vezes, de difícil detecção quando considerado apenas os sintomas clínicos que são não-

específicos, entre eles: cefaleia, vômitos, anorexia, constipação, hipertensão, polidipsia e poliúria, dificultando inclusive a execução da farmacovigilância por parte do farmacêutico (GUERRA et al., 2016; SHARMA et al., 2017). Assim, investigações bioquímicas são necessárias. Além da concentração de 25(OH)D, as concentrações de creatinina, cálcio e paratormônio (PTH) também devem ser investigadas (SHARMA et al., 2017).

O IOM, estabeleceu como altas às concentrações de 25(OH)D entre 100 e 150 ng/ml e, valores acima de 150 ng/ml foram considerados tóxicos (IOM, 2011). A hipervitaminose D aumenta a absorção intestinal de cálcio causando hipercalcemia, que, por sua vez, pode causar diversos efeitos colaterais, principalmente neurológicos, gastrointestinais e renais. A hipercalcemia aguda pode levar à lesão renal por vasoconstrição direta e pela redução no volume do líquido extracelular, devido aos sintomas clínicos relatados, como a anorexia, náuseas, vômitos e redução na capacidade de concentrar a urina. Adicionalmente, a hipercalcemia crônica pode levar à formação de cálculos e nefrocalcinose (GUERRA et al., 2016; NETO et al., 2006). Considerando que pacientes idosos apresentam risco aumentado de deficiência de vitamina D, fazendo o uso da suplementação, muitas vezes associado a sais de cálcio ou a outros micronutrientes, e não raro apresentam comorbidades como hipertensão arterial e insuficiência renal um quadro de hipercalcemia pode levar a efeitos muito mais severos (PEREZ-BARRIOS et al., 2016).

Neste sentido, o farmacêutico presente em serviços assistenciais, do âmbito hospitalar à farmácia comunitária, pode auxiliar na identificação de efeitos adversos, e, juntamente com o prescritor, contribuir com ajustes de dose e posologia (ANDRADE; SILVA; FREITAS, 2004). É importante salientar que as recomendações, tanto pelo farmacêutico quanto por qualquer outro profissional de saúde habilitado, transcendem as terapias exclusivamente medicamentosas. Dado o fármaco aqui discutido, cujas principais causas de seus baixos níveis séricos na população estarem ligadas a hábitos e comportamentos inerentes ao estilo de vida moderno como o sedentarismo, baixa exposição à luz solar e alimentação desequilibrada, orientações relacionadas a hábitos de vida saudáveis parecem ser a forma mais efetiva de prevenir doenças, sejam relacionadas ou não à hipovitaminose D (LICHTENSTEIN, 2013).

5.2 Desenvolvimento e Validação parcial de metodologia analítica para quantificação do colecalciferol

5.2.1 Desenvolvimento de metodologia analítica para quantificação do colecalciferol.

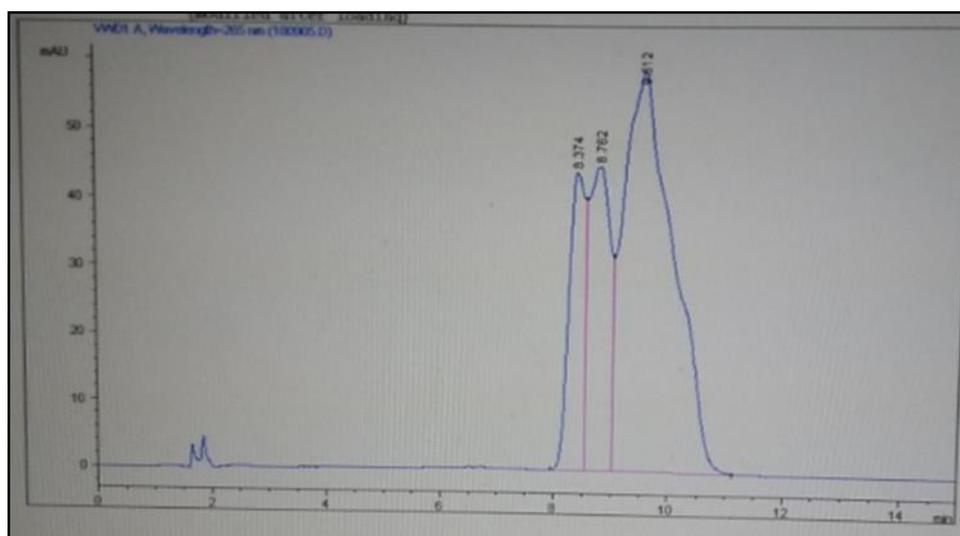
Inicialmente, o método para quantificação das amostras foi embasado no estudo descrito por TEMOVA e ROŠKAR, 2016 (TEMOVA; ROŠKAR, 2016). Entretanto, nas condições originalmente descrita pelos autores, quadro 5, o cromatograma não foi discriminativo, conforme pode ser visualizado na Figura 14.

Quadro 5 - Comparação das condições cromatográficas do método de Temova e Roškar (2016) e das condições adaptadas para detecção de colecalciferol por CLAE-UV.

Parâmetro	Método de Temova e Roškar original	Método de Temova e Roškar modificado
Equipamento	CLAE UV - (série 1100/1200 -Agilent Technologies, EUA)	CLAE UV - (Nexera X2, Shimadzu, Japão)
Comprimento de Onda	265 nm	265 nm
Coluna	Gemini C18 100 × 3.0 mm (fase reversa)	Gemini C18 - 50mm x 4.6mm - fase reversa
Temperatura	40°C	Não foi utilizada a temperatura no forno
Fase Móvel	Acetonitrila; água (99: 1, v / v)	Metanol; água (95: 5, v / v)
Fluxo	1 mL/min	0,8 mL/min
Volume de Injeção	50 µL	20 µL
Tempo de Retenção	3,3 min	2,2 min

Fonte autoria própria.

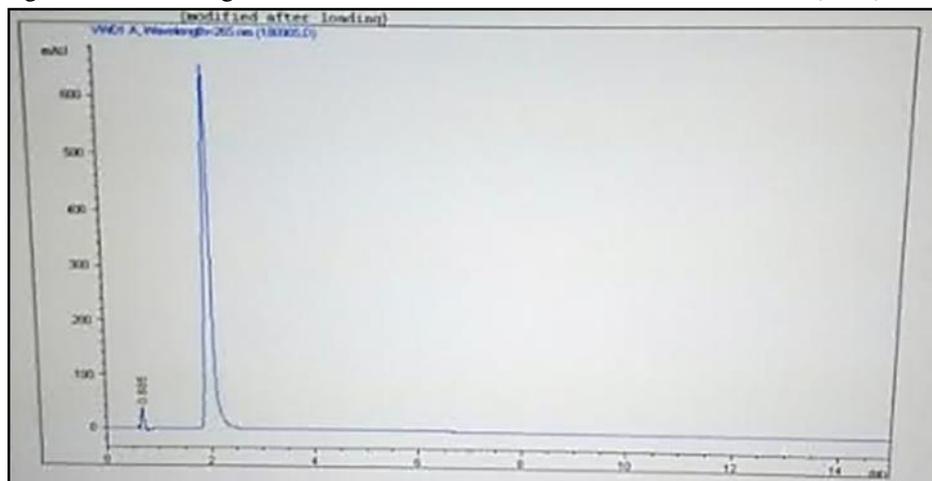
Figura 14 - Cromatograma obtido utilizando o método proposto por Temova e Roškar, 2016.



Fonte: Autoria própria.

Desta forma, foram realizadas algumas modificações, conforme demonstrado no quadro 5, sendo possível obter o cromatograma discriminativo conforme demonstrado na figura 15.

Figura 15 - Cromatograma obtido utilizando o método de Temova e Roškar (2016), modificado.



Fonte: Autoria própria.

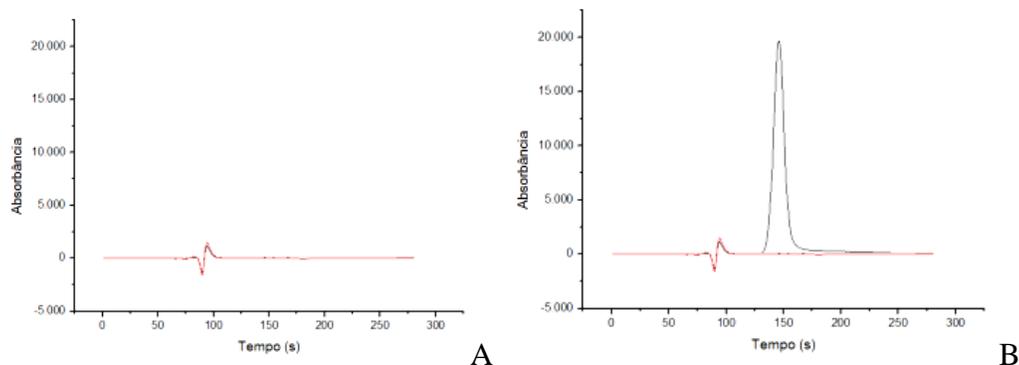
5.2.2 Validação parcial de metodologia analítica para quantificação do colecalciferol por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de ultravioleta (CLAE–UV)

Conforme estabelecido na resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA, o método foi validado, parcialmente, com base nos seguintes parâmetros: seletividade, especificidade, linearidade, exatidão e precisão (repetibilidade e precisão intermediária) (BRASIL, 2017a).

5.2.2.1 Seletividade e especificidade

Amostras de placebo das três farmácias da RMR foram analisadas para verificação da especificidade/seletividade do método analítico. O método proposto demonstrou ser seletivo e específico o que pôde ser confirmado pela ausência de picos das amostras placebos no tempo de retenção do colecalciferol (figura 16).

Figura 16 - Cromatograma indicativo da seletividade do método (a) placebo, (b) solução padrão de colecalciferol.

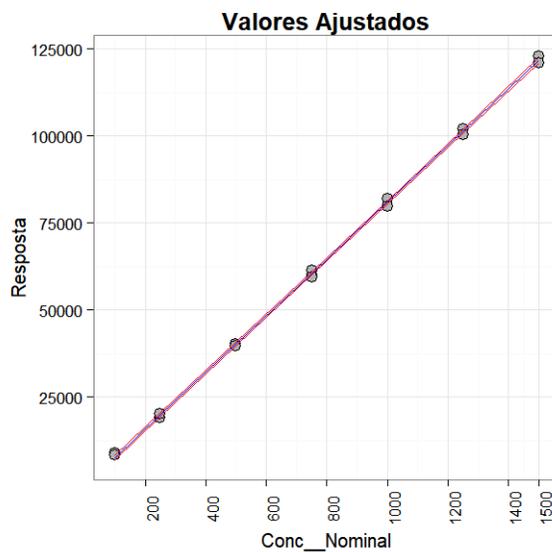


Fonte: autoria própria.

5.2.2.2 Linearidade

A curva de calibração do colecalciferol demonstrou que o método é linear no intervalo de 5-125 $\mu\text{g/mL}$. A equação da reta obtida foi $y = 879,5x - 81,5$, com um coeficiente de correlação de $r^2 = 0,9998$. Segundo a ANVISA, o coeficiente de correlação linear deve ser igual ou superior a 0,99. Sendo assim, o valor de r^2 obtido na análise do colecalciferol pelo método CLAE-UV desenvolvido obedece aos limites estabelecidos (Figura 17) (BRASIL, 2017a).

Figura 17 - Curva da Regressão Linear obtida da média de três curvas de calibração autênticas.



Fonte: autoria própria.

5.2.2.3 Precisão, exatidão e repetibilidade

Para avaliar a precisão do método, o ensaio de repetibilidade a partir de seis réplicas da concentração teste resultou em uma concentração média de 60 µg/mL. Os dados da repetibilidade e da precisão intermediária podem ser visualizados na tabela 1. Após tratamento estatístico por ANOVA foi constatado que não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os resultados obtidos em dias diferentes e por analistas diferentes, pois o valor de T calculado foi menor que o T tabelado.

Tabela 1 - Repetitividade e Precisão intermediária entre analistas e dias diferentes.

Repetibilidade	Concentração		CV (%)	
	Dia 1 (N=6)		Dia 2 (N=6)	
Precisão intermediária	Concentração (\pm DP)	CV (%)	Concentração (\pm DP)	CV (%)
	Analista 1	60,03 \pm 0,62	1,23	60,30 \pm 1,57
Analista 2	59,57 \pm 0,26	0,53	61,25 \pm 1,22	2,39

Fonte: autoria própria.

O método também foi considerado exato, pois os resultados encontrados apresentaram concordância com os resultados da análise de três concentrações (baixa, média e alta) da solução de colecalciferol (tabela 2).

Tabela 2 - Resultados da exatidão.

Teórica	Concentração			Dados estatísticos			
	Experimental			Média	DP	CV	Exatidão (%)
15	15,28	14,59	14,22	14,7	0,54	3,66	97,98
60	59,69	60,25	59,94	59,96	0,28	0,47	99,93
100	100,40	99,16	99,93	99,83	0,63	0,63	99,83

Fonte: autoria própria.

5.3 Controle de qualidade magistral

O resultado dos testes de controle de qualidade para o colecalciferol, como matéria prima, está demonstrado na tabela 3.

Tabela 3 - Controle de qualidade do colecalciferol (insumo farmacêutico).

Propriedade avaliada	Referência utilizada*	Resultado
Descrição ¹	Cristal branco e inodoro	Conforme
Densidade ²	0,374 g/cm ³	Conforme (0,4 g/cm ³)
Solubilidade ^{1,2}	Solúvel em álcool, clorofórmio e óleos graxos; insolúvel em água.	Conforme
Ponto de Fusão ^{1,2}	Aproximadamente 85°C	Conforme (86°C)
Teor ¹	97,0 – 103,0	99,7%

*Referencias: ¹WHO, 2019; ²ORGANIC COMPOUNDING, 2019.

Fonte: Autoria própria.

Como pode-se verificar, todos os resultados apresentaram-se conforme para o insumo avaliado. A avaliação de descrição do insumo, possibilita o reconhecimento primário do produto ao passo que o ponto de fusão caracteriza um indicador de pureza da substância química (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013). Outros parâmetros avaliados, igualmente importantes na farmácia magistral, foram densidade e solubilidade. A densidade é um parâmetro determinante, dentre outros aspectos, para a adequada escolha da cápsula, enquanto a solubilidade permite avaliar qual o solvente será utilizado, em detrimento da forma farmacêutica. Testes como estes permitem que a farmácia magistral avalie se o insumo adquirido se encontra dentro das especificações com o objetivo de garantir a qualidade final das formulações manipuladas (FERREIRA, 2008).

Não obstante, as formulações finais também são avaliadas através de testes obrigatórios constantes nas RDC 67/2007. Assim, as formulações manipuladas na forma farmacêutica cápsula dura oral pelas farmácias magistrais da RMR, apresentaram aspecto e características organolépticas conformes. Os resultados da avaliação do peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação estão demonstrados na tabela 4.

Tabela 4 - Controle de qualidade do colecalciferol das formulações magistrais contendo colecalciferol.

Concentração	Concentração 200 UI			Concentração 50.000 UI		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Farmácia A						
Peso Médio (g)	0.265	0.267	0.266	0.261	0.267	0.267
Desvio Padrão	0.004	0.005	0.008	0.004	0.006	0.005
Coeficiente de variação (%)	1.5	1.8	3.0	1.4	2.1	1.8

Farmácia B	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Peso Médio (g)	0.214	0.213	0.201	0.207	0.209	0.208
Desvio Padrão	0.006	0.008	0.004	0.005	0.003	0.004
Coefficiente de variação (%)	2.6	3.6	1.9	2.5	1.5	1.9
Farmácia C	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Peso Médio (g)	0.201	0.197	0.200	0.205	0.184	0.206
Desvio Padrão	0.004	0.005	0.002	0.004	0.003	0.005
Coefficiente de variação (%)	1.8	2.3	0.9	1.9	1.6	2.3

Fonte: Autoria própria.

As amostras avaliadas atenderam às especificações do formulário nacional para determinação de peso, uma vez que apresentaram coeficiente de variação inferior a 4%, indicando que a distribuição da formulação ocorreu de maneira uniforme (BRASIL, 2012a). Embora, a verificação do peso médio seja útil para avaliar a distribuição uniforme da mistura nas cápsulas, não permite fazer estimativas reais sobre o processo. No máximo, sugere ao farmacêutico uma percepção sobre a variabilidade existente, pois não fornece nenhuma informação sobre homogeneidade da mistura, uma vez que, neste ensaio, não há determinação do teor de ativo (SILVA, 2007).

Neste sentido, e considerando que a RDC 67/2007, determina que medicamentos que sofrem o processo de diluição geométrica, devem ser avaliados trimestralmente frente ao teor, foram avaliados o teor dos lotes das cápsulas duras de uso oral manipuladas nas 3 farmácias da RMR conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5 - Avaliação do teor de cápsulas duras orais das farmácias magistrais da RMR contendo colecalciferol na concentração de 50.000 UI.

Farmácia	Concentração			Dados estatísticos		
	Lote 1 (%)	Lote 2 (%)	Lote 3 (%)	Média (%)	DP	CV
A	83,0	81,8	77,6	80,8	2,13	2,64
B	75,4	70,8	72,5	72,9	1,67	2,29
C	76,2	76,4	78,6	77,1	1,02	1,33

Fonte: autoria própria.

Os resultados obtidos mostraram que nenhum dos três lotes das farmácias analisadas, apresentou o doseamento dentro das especificações (90-110%) (WHO, 2019). Estes resultados

podem estar associados a uma série de fatores como: as características da própria substância que se apresenta facilmente oxidável, hidrolisável e fotolisável, além das limitações do processo de manipulação da forma farmacêutica (manipulador, acessórios/ equipamentos, método e tempo para homogeneização, etc) (DESAI et al., 2009; MEDEIROS, 2013; OSOL et al., 1975). Embora o processo de manipulação/fabricação de produtos com vitamina D possa parecer, a princípio, uma problemática trivial, tais imprecisões na manipulação parecem ser responsáveis pela maioria dos casos de toxicidade da vitamina D relatados na literatura, bem como pela ineficácia medicamentosa (TAYLOR; DAVIES, 2018). Diversos estudos têm demonstrado variabilidade no teor de produtos manipulados e industrializados contendo colecalciferol em diversos países do mundo, entre eles: EUA, Índia, Canadá e Brasil (ALMOHAYA et al., 2015; KHADGAWAT et al., 2013; LEBLANC et al., 2013; TAYLOR; DAVIES, 2018). O alto grau de variabilidade na dose administrada, de produtos contendo colecalciferol, pode resultar em muitas implicações clínicas relevantes, haja vista que as doses, quando abaixo do especificado, pode levar a ineficácia terapêutica (KHADGAWAT et al., 2013; LEBLANC et al., 2013). Logo, o quadro de hipovitaminose D não será tratado, acarretando aumento do risco de fraturas e gerando gastos desnecessários com o tratamento clínico cirúrgico além de afetar a vida do paciente como um todo (KHADGAWAT et al., 2013; LEBLANC et al., 2013; UNGER, 2009). Por outro lado, doses acima do recomendado, aumentam o risco de intoxicação, haja vista inclusive, que vários relatos de casos têm sido publicados associando efeitos colaterais tóxicos vinculados a altas dosagens de vitamina D, à exemplo dos 14 estudos mencionados por Taylor e Davies (2018).

Assim, é importante, para o controle de qualidade do produto e do processo magistral, que as farmácias de manipulação busquem garantir não somente as condições de armazenamento e manipulação adequadas como também a implementação sistemática do teor das cápsulas contendo colecalciferol de maneira mais frequente (MEDEIROS, 2013).

5.4 Materiais elaborados para promoção do Uso Racional de Medicamentos contendo colecalciferol

5.4.1 Estratégias científicas

As publicações científicas são um importante componente didático e clínico na área da saúde e objetivam divulgar a pesquisa para a comunidade de forma que permita que outros possam utilizá-la e avaliá-la sob outras visões (ASNAKE, 2015; BROFMAN, 2012). Neste

contexto, e considerando as diversas estratégias para promoção do URM, um primeiro artigo intitulado “Colecalciferol: Uma análise crítica de produtos manipulados e industrializados”, traz uma análise da prescrição, manipulação e uso do colecalciferol em apresentações magistrais e comerciais nacionais, e foi publicado na revista Infarma em 2018 sob ISSN - 2318-9312 e pode ser lido na íntegra no Apêndice C.

Dada a importância de inclusão de outras formas de produção científica, tal como capítulos de livro, o conteúdo abordado no primeiro artigo também foi publicado como capítulo de livro pela revista de farmácia clínica e atenção farmacêutica, em 2019, através da editora Atena sob o DOI 10.22533/at.ed.91819191119 (Figura 18).

Figura 188 - Página inicial do capítulo de livro “Colecalciferol: Uma análise crítica de produtos manipulados e industrializados”, publicado em 2019 pela editora Atena.



Não obstante, frente a urgência provocada pela pandemia da COVID-19, um artigo de revisão foi elaborado analisando criticamente o uso de colecalciferol como alternativa terapêutica de suporte para profilaxia ou tratamento da doença provocada pelo novo coronavírus. O artigo foi aceito em fevereiro/2021 pela São Paulo Medical Journal e pode ser lido na íntegra no Apêndice D.

5.4.2 Estratégia educativa convencional

Conforme sublinha o Conselho Federal de Farmácia (2015, p.1) "no mundo contemporâneo, os modelos de assistência à saúde passam por profundas transformações resultantes da demanda por serviços, da incorporação de novas tecnologias e dos desafios de sustentabilidade do seu financiamento", esses fatores provocam mudanças na forma de produzir o cuidado à saúde das pessoas e na formação de profissionais (BRASIL, 2015a). Neste sentido, um livreto intitulado "De olho na vitamina D₃" foi produzido e publicado pela editora universitária da UFPE em 2019 sob o ISBN 978-85-415-1099-8 (Figura 19). Assim como a cartilha, sobre o URM, publicado pelo Ministério da saúde, em 2015 (BRASIL, 2015a), o livreto traz uma abordagem mais didática a fim de atingir tanto os profissionais de saúde, prescritores de vitamina D₃, quanto os pacientes que fazem o uso da mesma. Seu conteúdo foi publicado em um total de 500 exemplares, no ano de 2019. Parte da produção ficou disponibilizada na sede do Conselho Regional de Farmácia de Pernambuco, CRF/PE, e parte foi distribuída para diversas faculdades pelo mesmo Conselho.

Figura 199 - Capa do livreto "De olho na vitamina D₃", publicado em 2019, pela editora da UFPE.



Fonte: autoria própria.

5.4.3 Estratégias educativas utilizando mídias digitais

A consolidação da internet como espaço educacional está diretamente ligada a disponibilização de recursos que permitam ao educador explorar as alternativas de trabalho (RAABE; MARTINS; ORTH, 2019). Como forma de aumentar as possibilidades de exploração pedagógica dos espaços virtuais, dois vídeos e uma comunicação breve, foram produzidos.

O primeiro vídeo, criado a partir do livro detalhado no item 5.4.2, foi produzido e exibido para cerca de 50 pacientes durante 10 dias em um único turno na Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade (Figura 20).

Figura 200 - Exibição de vídeo sobre o uso racional do colecalciferol para os pacientes da FECDA-UFPE.

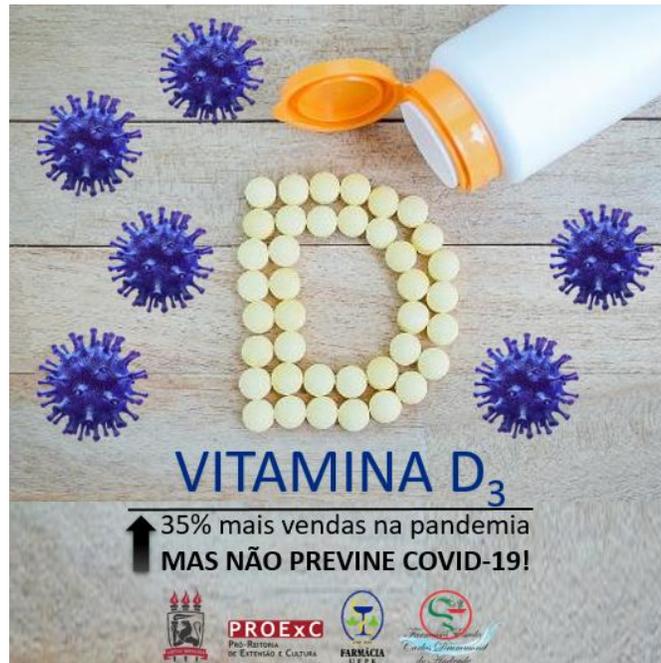


Fonte: Autoria própria.

O segundo vídeo e a comunicação breve (figura 21), se inter-relacionam abordando em maior e menor grau, respectivamente, o uso de colecalciferol na prevenção e/ou tratamento da COVID-19. Ambos foram publicados no instagram, na página oficial do Núcleo de Desenvolvimento

Farmacêutico e Cosmético, NUDFAC-UFPE (@nudfacufpe) e compõem um projeto de extensão de enfrentamento da COVID-19 sob o nº 354047.1959.125650.16042020.

Figura 211 - Comunicação breve abordando o uso de colecalciferol na prevenção e/ou tratamento da COVID-19.



Fonte: autoria própria.

5.5 Levantamento e tratamento dos dados relacionados à Saúde Baseada em Evidência do farmacêutico comunitário no Estado de Pernambuco.

Dos 137 participantes que acessaram o questionário da pesquisa online, 50 foram excluídos, 47 por não atuarem em farmácias comunitárias (magistrais ou drogarias) e 3 por não aceitarem o TCLE. Uma vez que a pesquisa buscou cumprir requisitos importantes para o engajamento das respostas dos farmacêuticos, como: período de tempo adequado para coleta de dados, garantia de confidencialidade, divulgação em mídias digitais e envio de convites por e-mail pelo próprio CRF-PE, seria necessário buscar os não-respondentes, a fim de verificar quais motivos os levaram a não responder o questionário. A tabela 6 apresenta os dados demográficos dos 87 farmacêuticos inclusos no estudo.

Tabela 6 - Dados gerais dos farmacêuticos participantes do estudo (n=87).

Parâmetro	Resultados
Anos de idade; média (DP)	33,54 (8,61) (min:23, máx: 62)
Gênero	
Masculino	20 (23%)
Feminino	67 (77%)
Experiência profissional	
< 1 ano	20
1 – 5 anos	51
>5 – 10 anos	9
> 10 anos	7
Local de trabalho; n (%)	
Farmácia magistral	10 (11,49%)
Drogaria	77 (88,51%)
Grau acadêmico	
Bacharelado	33 (38%)
Especialização	44 (51%)
Mestrado	7 (8%)
Doutorado	3 (3%)

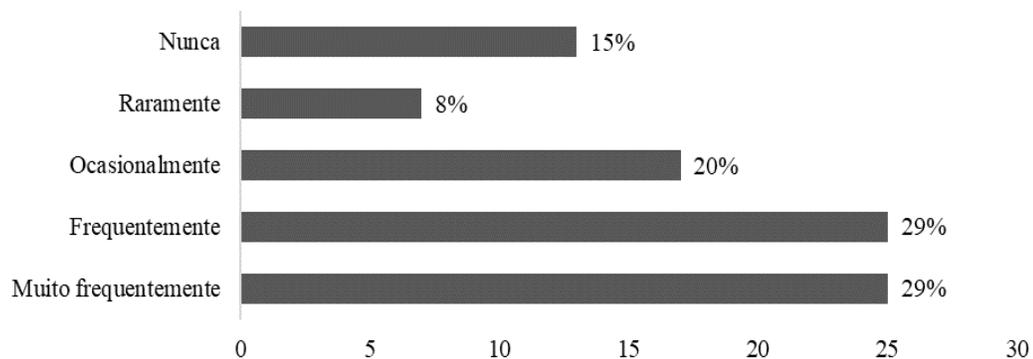
Fonte: Autoria própria.

A média de idade dos farmacêuticos que responderam ao questionário online foi em torno de 33 anos e as mulheres representaram a maioria. Mais da metade dos farmacêuticos que responderam ao questionário apresentaram experiência profissional entre 1 e 5 anos (58,6%). Estudos como o de Abu Farha et al.,2014 e Possagno, 2015, identificaram um perfil de farmacêutico semelhante a nível de idade média, gênero e experiência profissional na Jordânia e no Brasil, respectivamente (ABU FARHA et al., 2014; POSSAGNO, 2015). Com relação ao grau acadêmico, 62% dos farmacêuticos respondentes possuem grau acadêmico a nível de pós-graduação. Fazendo um paralelo com a realidade mundial, a porcentagem de farmacêuticos pós-graduados se assemelha a de países europeus, se comparado ao estudo de Hughes e colaboradores (2010). Entre os farmacêuticos pós-graduados, a maior parte (81,5%) possui pós-graduação lato sensu, entretanto não foi observada a área de concentração da pós-graduação. No Brasil, ainda são poucos os cursos de pós-graduação na área da Assistência Farmacêutica que embasam a atuação do farmacêutico na Farmácia Comunitária (POSSAGNO, 2015; SOUZA, 2012).

Neste estudo, 88,51% dos participantes eram farmacêuticos comunitários atuantes em drogaria e 11,49% eram farmacêuticos magistrais. Sabe-se que as farmácias, pela sua capilaridade e distribuição geográfica, e o farmacêutico, pela sua competência e disponibilidade, representam frequentemente a primeira possibilidade de acesso ao cuidado em saúde, sobretudo no contexto da pandemia da COVID-19 (CFF, 2020). No entanto, devido à falta de fármacos que

atuem como profilático, ou que auxiliem de maneira direta ao tratamento da COVID-19, tem-se observado uma intensificação comportamental da população, em buscar os estabelecimentos farmacêuticos, para se automedicar, acreditando que assim estarão mais seguras (OMS, 2020a). Neste sentido, procuramos investigar as percepções dos profissionais farmacêuticos durante a pandemia no que se refere a coação na dispensação de medicamentos. No nosso estudo, 58% dos farmacêuticos relataram se sentir obrigados a dispensar algum medicamento, frequentemente ou muito frequentemente. Cerca de 28% informaram se sentir ocasionalmente ou raramente impelidos a dispensar algum medicamento e, somente 15% informaram que nunca foram obrigados a dispensar qualquer medicamento durante a pandemia (figura 22).

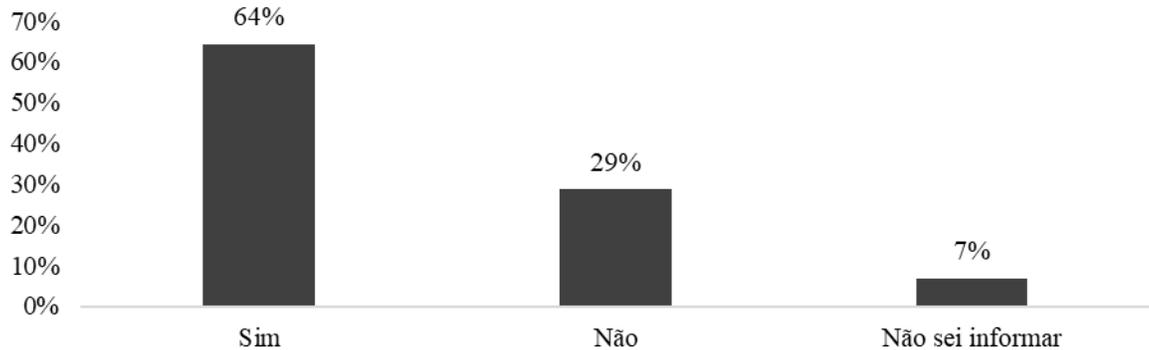
Figura 222 - Percepções profissionais durante a pandemia: coação na dispensação de medicamentos durante a pandemia (n=87).



Fonte: A autoria própria.

A procura e uso de fármacos com propriedade antiparasitária ou antibiótica, assim como, de suplementos alimentares, como vitaminas e minerais, para fortalecer a imunidade e prevenir a infecção pelo vírus, têm ocorrido consideravelmente durante esta pandemia (OLIVEIRA et al., 2021). Isto também pode ser observado, frente ao questionário disponibilizado para os farmacêuticos comunitários de Pernambuco, no qual 64% dos profissionais afirmaram ter dispensado vitamina D₃ especificamente para prevenir ou tratar COVID-19 (figura 23).

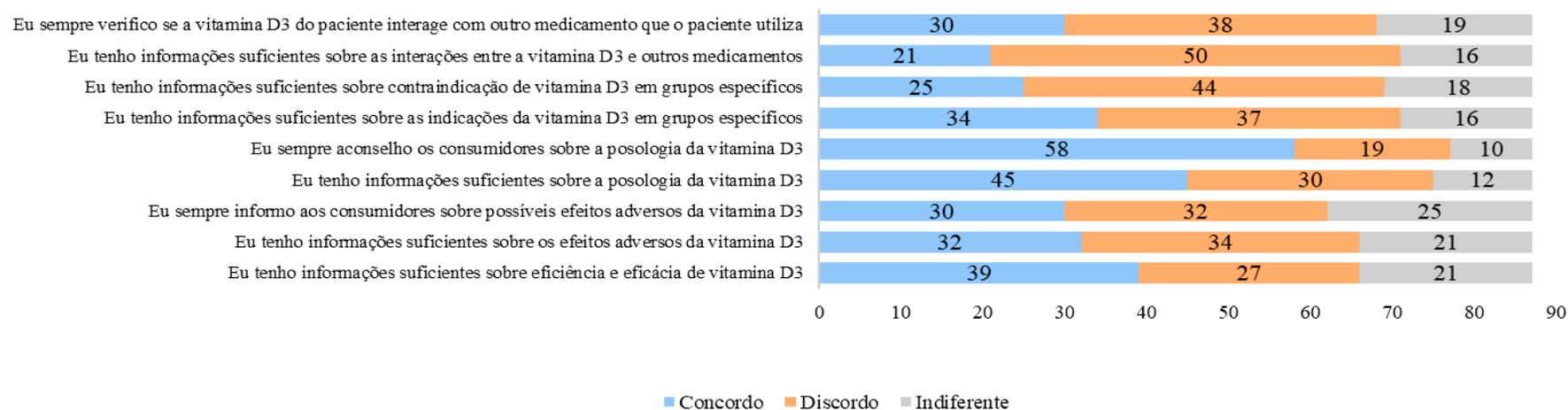
Figura 233 - Percepções profissionais durante a pandemia: Dispensação de vitamina D₃ especificamente para prevenir ou tratar COVID-19.



Fonte: Autoria própria.

A vitamina D₃ tem sido associada na prevenção e/ou tratamento da COVID-19 apoiada por diversos artigos que demonstram que sua suplementação e restauração aos valores normais em pacientes infectados, poderiam reduzir os níveis de inflamação e aumentar a imunidade contra patógenos (BEARD et al., 2011; HAVERS et al., 2014; JIMENEZ SOUZA et al., 2018; TEYMOORE-HARD et al., 2019). No entanto, todos os estudos utilizados para justificar o uso da vitamina D₃ para além da saúde óssea, ressaltam que o mecanismo antiviral desta vitamina não está totalmente estabelecido, podendo não representar com precisão sua influência sistêmica, sendo necessário, portanto, ensaios clínicos robustos (BEARD et al., 2011; BZURA et al., 2018; HAVERS et al., 2014; JIMENEZ SOUZA et al., 2018; TEYMOORE-HARD et al., 2019).

Embora suplementos vitamínicos sejam muitas vezes usados com a intenção de alcançar benefícios para a saúde, efeitos cumulativos de seu uso generalizado, sem a correta indicação terapêutica, podem elevar os níveis séricos a concentrações acima do recomendado ocasionando efeitos adversos e intoxicação (LHAMO et al., 2016). Neste sentido, procuramos investigar o conhecimento dos farmacêuticos comunitários do estado de Pernambuco em relação à vitamina D₃ no que se refere à: interação, indicação, contraindicações, posologias, efeitos adversos e eficácia (figura 24). As respostas estavam na forma de escala de Likert de três pontos: “concordo”, “não concordo nem discordo/ Indiferente”, “discordo”.

Figura 244 - Conhecimento sobre vitamina D₃.

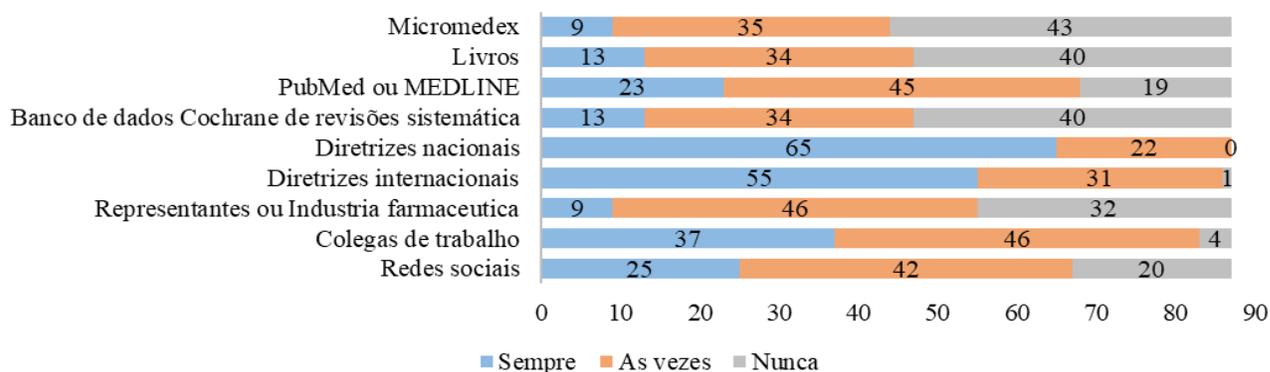
Fonte: Autoria própria.

É possível observar, na figura 24, que a maioria dos farmacêuticos informam ter conhecimento e aconselhar os consumidores sobre a posologia da vitamina D₃, porém, não conhecem e/ou não informam aos pacientes sobre as possíveis interações medicamentosas da vitamina D₃, seus efeitos adversos e suas indicações e contra-indicações em grupos específicos. Dados como estes são bastante preocupantes, uma vez que a administração de colecalciferol associada a sais de cálcio, fósforo e magnésio leva ao aumento da absorção destes minerais no intestino estimulados pela vitamina D, podendo resultar em hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipermagnesemia, respectivamente, apresentando um risco para pacientes com doença cardíaca e/ou pacientes com insuficiência renal crônica (BRASIL, 2017b). Além das interações com minerais, colecalciferol interage com fármacos de outras classes terapêuticas, como os diuréticos tiazídicos, também aumentando o risco de hipercalcemia (BRASIL, 2017b). Esta é uma interação perfeitamente possível e com grandes chances de ocorrência visto que, pacientes idosos apresentam risco aumentado de deficiência de vitamina D, fazendo o uso da suplementação, e

não raro apresentam comorbidades como hipertensão arterial e insuficiência renal (PINHEIRO, 2015; ZASLAVSKY e GUS, 2002). Neste sentido, o farmacêutico assume um papel ainda mais relevante, visto que, pacientes idosos e com condições médicas preexistentes como hipertensão, doenças cardíacas, diabetes e doenças respiratórias são considerados grupo de risco para agravamento da COVID-19 (LACERDA et al., 2021; OMS, 2020b).

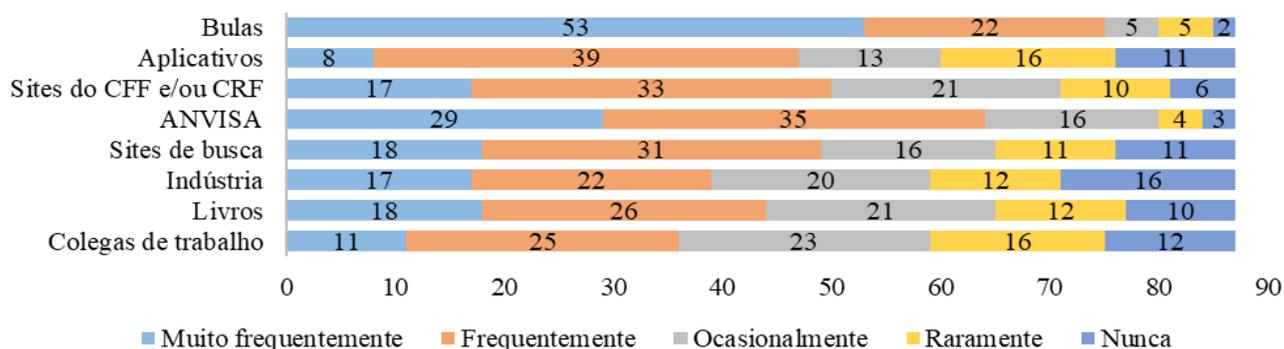
Assim, para que o profissional farmacêutico possa prestar a assistência farmacêutica adequada, é importante que as fontes utilizadas para busca de informações sobre COVID-19 e vitamina D₃ sejam confiáveis. Desta forma, procuramos investigar as fontes que os farmacêuticos utilizam para se atualizar a este respeito conforme demonstrado nas figuras 25 e 26.

Figura 255- Fontes utilizadas para buscar informações e atualizações a respeito da COVID-19.



Fonte: Autoria própria.

Figura 266 - Fonte utilizada para orientar o uso seguro e racional da vitamina D3 para o paciente.



Fonte: Autoria própria.

Observando a figura 25, verificou-se que, 68,9% dos profissionais farmacêuticos informam se apoiar em diretrizes nacionais e internacionais para se atualizar a respeito da COVID-19. Contudo,

embora a base de dados Cochrane seja um dos melhores recursos de evidências confiáveis para profissionais de saúde, constatou-se que 85% dos farmacêuticos pesquisados nunca ou raramente usaram a plataforma Cochrane. Contrariamente, ainda que com outro profissional de saúde, um estudo no Canadá mostrou que este banco de dados foi o segundo mais acessado entre os médicos de atenção primária no país (TRACY; DANTAS e UPSHUR, 2004). A situação é semelhante para o banco de dados PubMed /MEDLINE, que é um dos sites mais utilizados para a busca de evidências clínicas (ABU FARHA et al., 2014). Cerca de 70,1% dos farmacêuticos comunitários de Pernambuco respondentes a pesquisa, nunca ou raramente usaram PubMed / MEDLINE. Como o desejo de adotar a SBE no mundo desenvolvido está se tornando realidade, o uso dos recursos da SBE é muito importante em sua prática diária (ABU FARHA et al., 2014). Na contramão desta realidade, cerca de 78,54% dos farmacêuticos da nossa pesquisa informaram se basear, sempre ou às vezes, em colegas de trabalho, redes sociais e em representantes ou indústrias farmacêuticas. É importante salientar que estes últimos, não são meios que possuam confiabilidade nem tão pouco são baseados em evidências. Em se tratando de uma doença ainda tão recente quanto a COVID-19, é importante que a busca por informações e atualizações sejam lastreadas sempre por fontes confiáveis como Micromedex, Pubmed ou Medline, Crochrane, além das diretrizes nacionais e internacionais já citadas (OLIVERIA et al., 2021; POSSAGNO, 2015).

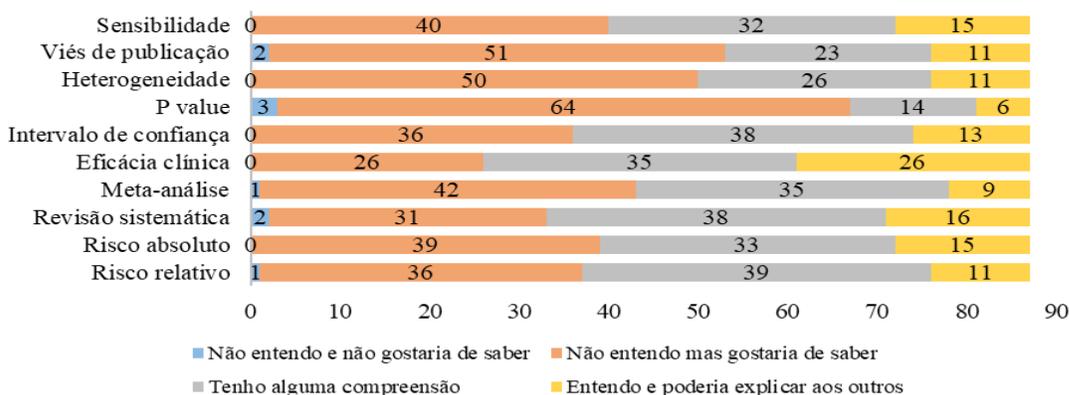
Com relação às fontes utilizadas para orientar o uso seguro e racional da vitamina D₃, figura 26, observou-se que a grande maioria dos farmacêuticos, 86,2%, se baseiam em bulas para orientar o paciente no uso da vitamina, sendo esta uma fonte confiável, sobretudo quando considerado os bulários eletrônicos da ANVISA. Os farmacêuticos também informaram utilizar muito frequentemente ou frequentemente aplicativos (54,02%,) e sites de busca (56,3%). É importante salientar que nem toda a informação que os aplicativos e sites de busca captam possui confiabilidade e é baseada em evidências. Em certas situações, fontes alternativas de informação sobre medicamentos podem ser utilizadas, como organizações de profissionais e agências de saúde regulamentadoras (MALONE; KIER; STANOVICH, 2011).

Neste contexto, os farmacêuticos relataram buscar muito frequentemente, ou frequentemente, informações nos sites dos Conselhos Regional/Federal de Farmácia e da ANVISA em 57,5% e 73,6% das vezes, respectivamente. Outras fontes, como informações provenientes da indústria farmacêutica e consulta a colegas de trabalho foram apontadas como fontes de consulta frequente ou muito

frequentemente por 44,8% e 41,4%, dos farmacêuticos, respectivamente. Presume-se que os colegas de trabalho sejam outros farmacêuticos, entretanto respostas referentes aos demais funcionários da farmácia, não farmacêuticos, não podem ser descartadas com estes resultados. Os profissionais também relataram buscar informações em livros (49,5%), entretanto, estes trazem, normalmente, informações técnicas sobre os medicamentos, não abordando a parte clínica que inclui o manejo da farmacoterapia, não atendendo, portanto, a demanda gerada pelo serviço da Assistência Farmacêutica. Um estudo semelhante, com farmacêuticos na Jordânia, também demonstrou que dentre os tipos de fontes mais utilizadas pelos farmacêuticos estavam: colegas de trabalho, representantes da indústria farmacêutica e livros didáticos (ABU FARHA et al., 2014). É importante salientar que as fontes de informação devem ser de confiança, de fácil utilização, atualizadas e precisas. Em suma, é possível perceber que as fontes utilizadas para busca de informações são de baixa evidência científica, assim como demonstrado no trabalho de Peterson e colaboradores (2009), Abu Farha e colaboradores (2014) e Possagno (2015).

Como a assistência farmacêutica é um ponto essencial na prestação de serviços eficazes de saúde, fornecer assistência farmacêutica baseada em evidências pode refletir positivamente na saúde dos pacientes e da comunidade (ABU FARHA et al., 2014). Neste sentido, solicitamos também que os participantes classificassem o seu conhecimento acerca de uma variedade de conceitos associados com trabalhos de pesquisa, relacionados com a SBE, como: risco relativo e absoluto, revisão sistemática, metanálise, eficácia clínica, intervalo de confiança, valor de p, heterogeneidade, viés de publicação e sensibilidade. As respostas foram apresentadas em quatro categorias, conforme a figura 27.

Figura 277 - Compreensão dos termos básicos de Saúde Baseada em Evidência (SBE).



Fonte: Autoria própria.

Para os dez termos apresentados apenas 15,3% dos farmacêuticos demonstraram que realmente sabiam o significado dos termos, pois responderam que além de terem conhecimento sobre os mesmos, poderiam explicá-los a outras pessoas. Cerca de 36,4% responderam ter alguma compreensão sobre os termos técnicos e 48,3% informaram a falta de conhecimento dos termos técnicos utilizados na Saúde Baseada em Evidências (SBE). Entretanto, o conhecimento destes termos é crucial para a interpretação de estudos científicos, como àqueles que avaliam eficácia e segurança das intervenções. Este resultado é consoante outros estudos que demonstraram compreensão parcial dos termos utilizados na SBE (ABU FARHA et al., 2014; AL-JAZAIRI e ALHARBI, 2017; POSSAGNO, 2015; WENG et al., 2013). Em um trabalho realizado com farmacêuticos na Jordânia, embora poucos deles tenham demonstrado bom entendimento sobre os termos utilizados na SBE, a compreensão ainda foi maior do que a do presente estudo (ABU FARHA et al., 2014).

A desinformação relacionada à ciência tem sido uma das grandes preocupações mundiais. Como pôde ser acompanhado durante a pandemia da COVID-19, inúmeras informações falsas foram compartilhadas, inclusive em discursos de lideranças políticas, levando aos hospitais em vários países, a atenderem centenas de casos de intoxicação de substâncias que surgiram a partir de promessas de curas milagrosas nos ambientes digitais (OLIVEIRA, 2021). Neste contexto, o profissional farmacêutico precisa ser um auxiliar no enfrentamento à desinformação, e, para tanto precisa ter conhecimento sobre SBE.

Por outro lado, vale ressaltar que o conhecimento sobre SBE nem sempre resulta em uma mudança de comportamento na prática (COOMARASAMY; KHAN, 2004). Vários estudos relatam uma série de barreiras para implementação da SBE na prática farmacêutica, como: falta de tempo pessoal, acesso limitado a fontes de SBE, nenhum ganho financeiro com o uso da SBE, SBE apresenta uma teoria muito difícil para aplicação prática e até que a SBE seria uma ameaça à liberdade clínica (ABU FARHA et al., 2014; AL-JAZAIRI e ALHARBI, 2017; BUABBAS et al., 2018; BURKIEWICZ e ZGARRICK, 2004; HANNA e HUGHES, 2010; MORITZ et al., 2019). Ora, é inegável que a prestação de cuidados baseados em evidências é reconhecida como uma competência fundamental para todos os profissionais de saúde, porém os instrumentos necessários para promover a aplicação da Saúde Baseada em Evidência precisam estar adaptados a rotina destes profissionais (MORITZ et al., 2021).

Neste sentido, vários estudos têm procurado promover métodos e ferramentas para diminuir esta lacuna entre a teoria e a prática da SBE na rotina diária dos profissionais de saúde. Um estudo clínico randomizado em cluster realizado na Escócia buscou comparar a eficácia e eficiência de duas estratégias de divulgação de diretrizes em ambientes de farmácia comunitária. Assim, foram realizadas visitas de alcance educacional e reuniões educativas interativas no ambiente da farmácia comunitária com métodos já considerados eficazes para alcançar mudanças comportamentais em ambientes médicos (WATSON et al., 2002). Um outro estudo realizado por Paravattil e colaboradores (2019) no Catar, mostrou que o desenvolvimento de um curso de medicina baseada em evidências pode ser eficaz para aumentar o conhecimento dos farmacêuticos de farmácia comunitária no país. O estudo também mostrou que a confiança desses profissionais aumentou após a conclusão do curso (PARAVATTIL et al., 2019).

Para além de abordagens educativas mediante cursos que promovam a educação da SBE, um estudo promovido por Mortiz e colaboradores, na Alemanha, trouxe como estratégia a implementação de um boletim informativo nacional de SBE para apoiar os farmacêuticos no aconselhamento de automedicação baseado em evidências. O estudo mostrou que uma abordagem a partir de boletins informativos com informações baseadas em evidência de forma sintetizada, aplicadas a um total de 150 pessoas que trabalham em farmácias comunitárias, demonstrou que 81–95% perceberam a informação sintetizada como útil, 89% atribuíram mudanças positivas no conhecimento e 87% nas habilidades (MORTIZ et al., 2020).

Um boletim profissional informativo fornecido em todo o país pode desempenhar um papel vital no apoio aos farmacêuticos no aconselhamento da automedicação e outras temáticas. No entanto, tal informação precisa ser mais bem integrado no trabalho diário. Para garantir uma alta praticabilidade para farmacêuticos comunitários, as informações sintetizadas devem ser apresentadas de forma concisa, mas também deve atender aos princípios fundamentais da SBE que incluem a avaliação crítica de dados de ensaios clínicos (MORITIZ et al., 2020).

Um excelente exemplo, nessa perspectiva, são os “Informes Diários/Semanais de Evidência | COVID-19” publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil, de abril de 2020 a julho de 2021 sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos

publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros). Em todos os informes diários disponibilizados pelo Ministério da saúde no Brasil, abordando a vitamina D no tratamento farmacológico da COVID-19, mostraram que embora existam estudos clínicos em andamento avaliando esta relação, estes ainda não obtiveram resultados. Os estudos de metanálise, de coorte, dentre outros com boa qualidade metodológica, indicam limitações das evidências, uma vez que esses estudos apresentam populações heterogêneas, fatores de confusão que podem ter implicações nos resultados, como a existência de doenças prévias, e associação não linear entre infecções, como a da COVID-19, e níveis de vitamina D (BRASIL, 2022).

As intervenções de saúde não podem mais ser baseadas apenas na opinião ou na experiência individual. Evidências científicas, portanto, sistematizadas, construídas a partir de pesquisas de boa qualidade, são usadas como guia e adaptadas às circunstâncias de cada paciente. Como um novo conceito inovador, a assistência farmacêutica baseada em evidências, parece ser uma prática promissora para melhorar a qualidade da assistência farmacêutica mundial (AL-QUTEIMAT e AMER, 2016). No entanto, para encorajar a SBE na área farmacêutica, uma série de barreiras precisam ser transpostas a partir de um conjunto de estratégias. Neste sentido, os recursos educativos precisam ser acompanhados por medidas adicionais, como informes práticos, para fechar as lacunas existentes entre a evidência e a prática (MORITIZ, 2020).

6 LIMITAÇÕES

As principais limitações deste estudo referem-se à amostra para análise de dados de vendas e de controle de qualidade das formulações magistrais contendo vitamina D₃ e a metodologia de coleta de dados on-line frente à taxa de resposta. De fato, uma amostra não representativa dos dados de vendas e da avaliação da qualidade das formulações magistrais contendo colecalciferol, foi utilizada por conveniência neste estudo, como mencionado anteriormente. Deste modo, um cálculo amostral representativo do setor magistral no estado de Pernambuco deve ser uma perspectiva para futuras pesquisas fundamentadas neste estudo. Além disso, uma amostra não representativa dos farmacêuticos do Estado de Pernambuco, acessaram o questionário e a taxa de resposta obtida foi semelhante a outros estudos na literatura utilizando a mesma metodologia (BELLANGER; SHANK, 2010; CAUNTHON; BOWMAN; GURNEY, 2013; FLEET et al., 2014; HOLMAN et al., 2014; HUSTON et al., 2010; O'BRIEN et al., 2014; POSSAGNO, 2015).

Este tipo de pesquisa possui vantagens como baixo custo, agilidade na aplicação, controle sobre o preenchimento incorreto, a possibilidade de alcance de um grande número de pessoas e a exigência de respostas completas. Por outro lado, apresenta algumas desvantagens como o baixo índice de resposta, menor que outros métodos de aplicação de questionário, falta de interesse em responder ao questionário e alcance somente daqueles farmacêuticos que possuem acesso à internet. Adicionalmente, como fragilidade metodológica do nosso estudo, o fato do questionário se basear na autoavaliação do farmacêutico sobre sua própria prática e crenças, pode ter levado estes profissionais a se sentirem pressionados a preencher o questionário ou não estar dispostos a revelar suas deficiências da prática assistencial. Além disso, a pesquisa foi conduzida em um curto período de tempo, o que pode afetar a objetividade das respostas.

Edwards e colaboradores (2009) demonstraram que oferecer incentivos aumenta a taxa de resposta, entretanto, por questões éticas, esta estratégia não foi utilizada. Estudos demonstram que pesquisas do tipo web surveys apresentam menor taxa de resposta em relação a outras formas de inquéritos (MANFREDA et al., 2008; SHIH; FAN, 2008; SCOTT et al., 2011; VANGEEST; JOHNSON; WELCH, 2007). Entretanto, não havia outra maneira confiável de coletar dados dos farmacêuticos comunitários, inscritos no CRF-PE, em meio à pandemia da COVID-19.

7 CONCLUSÃO

- O crescimento de 58% no número de vendas de medicamentos magistrais contendo colecalciferol isolado, em 2020 quando comparado a 2017, acompanhou a tendência nacional, conforme divulgado pelo Conselho Federal de Farmácia, possivelmente estimulado pela pandemia da COVID-19.
- Apesar da grande variabilidade de associações, formas farmacêuticas e doses que a farmácia magistral possibilita produzir em comparação com as formulações industriais, a maioria das formulações apresentou-se como colecalciferol isolado, na forma farmacêutica cápsula dura oral, tanto nos dados de vendas de 2017, quanto naqueles de 2020, nas dosagens de 7.000 UI por dia ou de 50.000 UI por semana em concordância com o esquema posológico recomendado pela SBEM.
- Embora pouco representativo, 1% das 26.254 formulações vendidas em 2017 pelas farmácias magistrais da RMR, apresentaram dosagem cumulativa mensal entre 1.000.000 e 3.000.000/UI em colecalciferol. Este dado é bastante preocupante do ponto de vista de intoxicação medicamentosa, sobretudo frente os casos de hipervitaminose D que têm sido cada vez mais publicados na literatura científica.
- As formulações contendo colecalciferol vendidas em 2017 e em 2020 foram prescritas por mais de 40 diferentes profissionais de saúde habilitados. Uma das razões para tamanha distribuição das prescrições em diferentes especialidades pode ser justificada pela vitamina D está relacionada a uma série de vias metabólicas, ainda que não confirmado por estudos clínicos randomizados, somado ao fato da hipovitaminose D representar hoje um problema de saúde coletiva mundial gerando cada vez mais preocupação dos profissionais em suprir sua deficiência.

- A adaptação do método analítico para o doseamento de vitamina D₃ apresentou a confiabilidade e a segurança necessárias, pois atenderam às especificações para os parâmetros avaliados conforme a resolução RE nº 166/2017 da ANVISA.
- A suplementação adequada de vitamina D, deve passar, dentre outros aspectos, pela qualidade da formulação administrada. Neste sentido, apesar das formulações avaliadas confirmarem o atendimento a algumas especificações previstas pelas BPM, todas foram reprovadas no parâmetro de teor, tornando evidente que o processo de manipulação de cápsulas de vitamina D₃ requer uma atenção especial por parte dos órgãos sanitários reguladores e das farmácias de manipulação, visando o aperfeiçoamento contínuo do controle do produto e do processo, minimizando os riscos de inefetividade terapêutica.
- O aumento do consumo de vitamina D conduzido, em parte, por estudos com baixo qualidade de evidência científica, sobretudo frente à pandemia provocada pelo novo coronavírus, têm elevado o número de casos de intoxicação. Portanto, ações para promoção do uso racional de medicamentos, devem permear não somente o meio acadêmico através de artigos científicos e capítulos de livro como também deve acessar a população em geral através de uma linguagem mais didática e compreensível por meio de livretos, vídeos e mídias sociais como os aqui produzidos.
- Este é o primeiro estudo que avalia a prática de farmacêuticos comunitários em um Estado brasileiro, tendo como foco o uso racional de vitamina D₃ baseado em evidência no contexto da atual pandemia. Apesar da baixa adesão dos farmacêuticos em responder o questionário, dados importantes foram encontrados, como: dispensação irracional de vitamina D₃; assistência farmacêutica falha; uso de ferramentas e consulta em fontes de pesquisa de baixa confiabilidade e baixo conhecimento sobre termos relacionados com SBE.

- Encorajar a SBE na área farmacêutica é um desafio frente a uma série de barreiras, como falta de tempo e um acesso limitado a fontes de SBE que precisam ser transpostas. Neste sentido, recursos educativos associados a medidas adicionais, como informes práticos precisam ser estimulados para fechar as lacunas existentes entre a evidência e a prática.

8 PERSPECTIVAS

- Avaliar os dados de vendas e do controle de qualidade das formulações magistrais a partir de uma amostra representativa das farmácias magistrais da Região Metropolitana do Recife;
- Realizar validação total do método analítico para quantificação do colecalciferol;
- Avaliar as implicações sociais e o acesso da população, não somente a tecnologia do medicamento, mas também, aos exames e ao acompanhamento de forma integral;
- Realizar um cálculo amostral representativo e tornar o período da pesquisa online mais extensivo;
- Elaborar um material didático, voltado para os nutricionistas, sobre orientações relacionadas a prescrição e uso racional da vitamina D₃.

REFERÊNCIAS

ABU FARHA, R.; ALEFISHAT, R.; SUYAGH, E.; ELAYEH, M.; MAYYAS, E. Evidence-based medicine use in pharmacy practice: A cross-sectional survey. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**. v. 20, n. 6, p. 786–792. 2014.

ADAMS, J. E. Radiology of Rickets and Osteomalacia. **Vitamin D**. 861–889, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2017**. Brasília, 2018.

AL-JAZAIRI, A. S.; ALHARBI, R. Assessment of evidence-based practice among hospital pharmacists in Saudi Arabia: Attitude, awareness, and practice. **Int J Clin Pharm**. 39:712–21. 2017.

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistem/as de Liberação de Fármacos**. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

AL-QUTEIMAT, O. M.; AMER, A. M. Evidence-based pharmaceutical care: The next chapter in pharmacy practice. **Saudi Pharm J**. 24 (4):447-451. 2016.

ALVES, M.; BASTOS, M.; LEITÃO, F., MARQUES, G.; RIBEIRO, G.; CARRILHO, F. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. **RPEDM**. 8, 1, pp.32-39, 2013.

ANDRADE, M. A.; SILVA, M. V. S.; FREITAS, O. Assistência Farmacêutica como Estratégia para o Uso Racional de Medicamentos em Idosos. **Semina cienc. biol. saude**. V. 25, n. 1, 2004.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Formas Farmacêuticas: e sistema de liberação de fármacos**. 8^a ed, 776p. Porto Alegre: Artmed, 2009.

ARMAS, L. A G.; HOLLIS, B. W.; HEANEY, R. P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 11, p. 5387-91, nov, 2004.

ASNAKE, M. A importância da publicação científica para o desenvolvimento da saúde pública. **Ciênc. saúde coletiva**. Vol.20 no.7, 2015.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AUTIER, P. P.; BONIOL, M.; PIZOT, C.; MULLIE, P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. **Lancet Diabetes Endocrinol**, 2:76-89, 2014.

BALL, G. F. M. Fat-soluble vitamin assays in food analysis: a comprehensive review, Elsevier Applied Science, 1988.

BARATA-SILVA, C.; HAUSER-DAVIS, R. A.; SILVA, A. L. O.; MOREIRA, J. C. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Colet**. Rio de Janeiro, 25 (3): 362-370, 2017.

BARROS, J.A.C.; JOANY S. Anúncio de medicamentos em revista médica: ajudando a promover a boa prescrição? In: ROZENFIELD, S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre idosos: uma revisão. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n.3, p. 717-724, mai-jun, 2003.

BEARD, J.A.; BEARDEN, A.; STRIKER, R. Vitamin D and the anti-viral state. **J Clin Virol.** 50:194–200. 2011.

BELLANGER, R. A.; SHANK, T.C. Continuing professional development in Texas: Survey of pharmacists' knowledge and attitudes: 2008. **Journal of American Pharmacist Association**, v. 50, p. 368–74, 2010.

BOSTROM, A.M.; KAJERMO, K. N.; NORDSTROM, G.; WALLIN, L. Barriers to research utilization and research use among registered nurses working in the care of older people: Does the BARRIERS Scale discriminate between research users and non-research users on perceptions of barriers? *Implement Sci.* 3:24. 2008.

BOUSQUET, J.; KHALTAEV, N. **Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach.** Geneva: World Health Organization, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre o guia para validação de métodos analíticos.** Diário Oficial da União. Brasília, DF, de 24 de julho de 2017a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017.** Brasília, 2018.

BRASIL. **Bula Addera D3.** Bulário Eletrônico da ANVISA. 2017. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3404852017epIdApêndice=5193907>. Acesso em 13 de março de 2017b.

BRASIL. **Cartilha para a promoção do uso racional de medicamentos.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília, Ministério da Saúde, 28 p., 2015a.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº 610, de 20 de março de 2015. Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico na farmácia universitária e dá outras providências.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 de março de 2015b.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019a.

BRASIL. Formulário nacional da Farmacopeia Brasileira. 2a ed. Brasília, DF: Anvisa, 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.** Diário Oficial da União. Brasília, DF, de 8 de outubro 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias.** Diário Oficial da União. Brasília, DF, de 21 de novembro de 2008.

BRASIL. **Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019.** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília, DF, de 21 de agosto de 2019b.

BRASIL. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

BRASIL. Ministério da saúde. **Evidências Científicas**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/evidencias-cientificas>> Acesso em 02 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico**. Brasília ,132 p. : il, 2014.

BROFMAN, P. R. A importância das Publicações Científicas. **Cogitare Enferm.** Jul/Set; 17(3):419-21, 2012.

BUABBAS, A.J.; ALSALEH, F.M.; AL-SHAWAF, H. M.; ABDULLAH, A.; ALMAJRAN, A. The readiness of hospital pharmacists in Kuwait to practise evidence-based medicine: a cross-sectional study. **BMC Med Inform Decis Mak.**18:4. 17. 2018.

BUENO, M. M. **Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil**. 193p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, 2005.

BURKIEWICZ, J. S.; ZGARRICK, D. P. Evidence-based practice by pharmacists: utilization and barriers. **Ann Pharmacother.**39:1214–9. 2005

BURKIEWICZ, J. S.; ZGARRICK, D. P. Evidence-based practice by pharmacists: utilization and barriers. **Ann Pharmacother.** 39:1214–1219, 2005.

CACCIALANZA, R.; LAVIANO A.; LOBASCIO, F.; MONTAGNA, E.; BRUNO, R.; LUDOVISI, S.; et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients

hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. **Nutrition** **00**. 110835, 2020.

CALDER, C. P.; CARR, A. C.; GOMBART, A. F.; GOMBART M. E. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. **Nutrients**. Published online 2020.

CARBONARE, L. D.; VALENTI M. T.; DEL FORNO, F.; CANEVA, E.; PIETROBELLI, A. Vitamin D: Daily vs. Monthly Use in Children and Elderly—What Is Going On?. **Nutr.** **9**, 652. 2017.

CASPI, O.; MCKNIGHT, P.; KRUSE, L.; CUNNINGHAM, V.; FIGUEREDO, A.J.; SECHREST, L. Evidence-based medicine: discrepancy between perceived competence and actual performance among graduating medical students. *Med Teach.* 28:318–325, 2006.

CASTRO, C.G.S.O. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000.

CHAGAS, S. C. C.; FERRUCCI, M. A. P; CARVALHO, J. C. M.; SOUZA, A. T. M.; SANTANA, D. P; LEAL, L. B. Colecalciferol: Uma análise crítica de produtos manipulados e industrializados. **Infarma**. 10.14450/2318-9312.v30.e4.pp218-229, 2018.

CHAGAS, S. C. C.; FERRUCCI, M. A. P; CARVALHO, J. C. M.; SOUZA, A. T. M.; SANTANA, D. P.; LEAL, L. B. **Colecalciferol: Uma análise crítica de produtos manipulados e industrializados**. Capítulo19, pg 194-209. Editora Atena, 2019.

CHAGAS, S. C. C.; MOREIRA, F. S. M.; BARBOSA, F. C. I.; JÚNIOR, O. S. L.; LEAL, L. B.; SANTANA, D. P. Critical analysis on the use of cholecalciferol as a COVID-19 intervention: a narrative review. **São Paulo Med. J.** 2021.

CAUNTHON, K. A.; BOWMAN, B. J.; GURNEY, M. K. Compounding practices and beliefs of Arizona pharmacists. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 17, p. 154–61, 2013.

CLINICAL COMMISSIONING GROUP. **Vitamin D Clinical Guideline**. Cumbria, 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, CFF. Resolução n. 586, de 29 de agosto de 2013. **Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências**. 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, CFF. **Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid dispara**. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6197&titulo=Venda+de+rem%C3%A9dios+sem+efic%C3%A1cia+comprovada+contra+a+Covid+dispara>>. Acesso em: 2 de janeiro de 2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Atuação do farmacêutico frente à pandemia da doença causada pelo coronavírus**. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/Coronav%C3%ADrus%20orienta%C3%A7%C3%B5es%20a%20Farm%C3%A1cias%20da%20APS%20no%20SUS%20\(1\).pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/Coronav%C3%ADrus%20orienta%C3%A7%C3%B5es%20a%20Farm%C3%A1cias%20da%20APS%20no%20SUS%20(1).pdf) Brasília: CFF/Cebrim, 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos. Guia de Bolso. Coronavírus: Informações Baseadas em Evidências. Farmacêutico, saiba como acolher, avaliar e cuidar! Brasília: CFF/Cebrim, 2020. Disponível em: <https://bit.ly/39Xrjnm>.

COOMARASAMY, A.; KHAN, K.S. What is the evidence that postgraduate teaching in evidence based medicine changes anything? A systematic review. **British Medical Journal**, v. 329, 2004.

DE PAULA, F.J.; ROSEN, C. J. Vitamin D safety and requirements. **Arch Biochem Biophys**, 523:64-72, 2012.

DESAI, N. D. Stability-Indicating LC Method for Assay of Cholecalciferol. **Chromatographia**. 69, 385–388, 2009.

DRUGBANK. Estrutura do colecalciferol. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00169>>. Acesso em 03 de fevereiro de 2019b.

DRUGBANK. Estrutura do ergocalciferol. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00153>>. Acesso em 03 de fevereiro de 2019a.

EDWARDS, P.J.; ROBERTS, I.; CLARKE, M.J.; DIGUISEPPI, C.; WENTZ, R.; KWAN, I.; COOPER, R.; FELIX, L.M.; PRATAP, S. Methods to increase response to postal and electronic questionnaires. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, MR000008, 2009.

ERBEN, R.G. Vitamin D analogs and bone. **J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.**, v. 2, n. 1, p. 59-69, 2001.

FLEET, A.; CHE, M.; MACKAY-LYONS, M.; MACKENZIE, D.; PAGE,S.; ESKES, G.; MCDONALD, A.; BOYCE, J.; BOE, S. Examining the use of constraint-induced movement therapy in canadian neurological occupational and physical therapy. **Physiotherapy Canada**, v. 66, p. 60–71, 2014.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3.ed. Juiz de Fora, 2008.

FERREIRA, C. E. S.; MAEDA, S. S.; BATISTA, C. M.; LAZARETTI-CASTRO, M.; VASCONCELLOS, L. M.; VASCONCELLOS, L. S.; et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e Sociedade Brasileira de

Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) – Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH)D. 2018.

FRASER, W. D., E e MILAN, A. M. Vitamin D Assays: Past and Present Debates, Difficulties, and Developments. **Calcified Tissue International**. 92 (2), pp.118-127, 2013.

GARG, S.; SABRI, D.; KANJI, J.; RAKKAR, P. S.; LEE, Y.; NAIDOO, N.; et al. Evaluation of vitamin d medicines and dietary supplements and the physicochemical analysis of selected formulations. **J Nutr Health Aging**. Vol 17, Nº 2, 2013.

GRANT, B. W.; LAHORE, H.; MCDONNELL, L. S.; BAGGERLY, A. C.; FRENCH, B. C.; ALIANO, L. J; et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. **Nutrients**. 12, 988, 2020. doi:10.3390/nu12040988.

GRUBER-BZURA BM. Vitamin D and influenza-prevention or therapy? **Int J Mol. Sci.**19. pii: E2419. 2018.

GUAN, W. J.; NI, Z. Y.; HU, Y.; LIANG, W. H.; OU, C. Q.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease in China. **N Engl J Med**. 382; 1708-1720. 2020.

GUERRA, V.; NETO, O. M.V. LAURINDO, A. F.; DE PAULA, F. J.; NETO, M. M. Hipercalcemia e prejuízo de função renal associados à intoxicação por vitamina D: relato de caso. **J Bras Nefrol**. 38(4):466-469, 2016.

HANNA, L. A.; HUGHES, C. M. First, do no harm: factors that influence pharmacists making decisions about over-the-counter medication. A qualitative study in Northern Ireland. **Drug Safety**. v. 33, p. 245–55, 2010.

HANNAH, S.S.; NORMAN, A.W. 1 alpha,25(OH)₂ vitamin D₃-regulated expression of the eukaryotic genome. **Nutr. Rev.**, v. 52, n. 11, p. 376-382, 1994.

HAUSSLER, M.R.; WHITFIELD, G.K.; HAUSSLER, C.A.; HSIEH, J.C.; THOMPSON,

HAVERS, F.; SMEATON, L.; GUPTE, N.; DETRICK, B.; BOLLINGER, R.C.; HAKIM, J.; et al. 25-Hydroxyvitamin D insufficiency and deficiency is associated with HIV disease progression and virological failure post-antiretroviral therapy initiation in diverse multinational settings. **J Infect Dis.** 210:244–53. 2014.

HEANEY, R. P. What is vitamin D insufficiency? And does it matter? **Calcif Tissue Int.** 92(2):177-83, 2013.

HEIWE, S. et al. Evidence-based practice: Attitudes, knowledge and behaviour among allied health care professionals. *International Journal for Quality in Health Care.* v. 23, n. 2, p. 198–209, 2011.

HOEFLER, R.; SALGUES, E. J. M. Condutas fundamentadas em evidências e a atuação do farmacêutico. **Boletim farmacoterapêutica.** N 02, ano XV, 2010.

HOLICK, M.F.; BINKLEY, N.C.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; GORDON, C.M.; HANLEY, D.A.; HEANEY, R.P.; et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab.** 96(7):1911-30, 2011.

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **N Engl J Med**, 357:266–81, 2007.

HOLICK, M. F. Vitamin D: a D-lightful health perspective. **Nutrition Rev.** 66 (Suppl 2): 182-94, 2008.

HOLMAN, S. D.; WIETECH, M. S.; GULLARD, A.; PETERSON, J. M. U.S. dental students' attitudes toward research and science: impact of research experience. **Journal of Dental Education**, v.78, p. 334–48, 2014.

HRIBAR, A. C.; COBBOLD, H. P.; FRANK, C. Church. Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease. **Brain Sci.** 10, 284. 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X., REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet.** Vol 395 February 15, 2020.

HUSTON, S. A.; PORTER, K. B.; CLEMENTS, T.; SHEPHERD, G. Pharmacists' Attitudes Towards Pediatric Cough and Cold Products and Behind the Counter Status. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, p. 126–37, 2010.

IDDIR, M.; BRITO, A.; DINGEO, G.; CAMPO, S.S. F.; SAMOUDA, H. FRANO, M. R.; et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the covid-19 crisis. **Nutrients.** 12(6):1-39, 2020.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.** Washington, DC: National Academies Press, 2011.

JACOBSEN, R. B.; HRONEK B. W.; SCHMIDT, G. A.; SCHILLING M. L. Hypervitaminosis D Associated with a Vitamin D Dispensing Error. **Ann. Pharmacother**, 2011.

JAYAWARDENA, R.; SOORIYAARACHCHI, P.; CHOURDAKIS, M.; JEEWANDARA, C.; RANASINGHE, P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. **Clinical Research e Reviews**. 14; 367 e 382. 2020.

JIMENEZ, S. M. A.; MARTÍNEZ, I.; MEDRANO, L. M.; RODRÍGUEZ, F. A.; RESINO, S. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: influence on immunity and disease. **Front Immunol**. 9:458. 2018.

KESIC D. **Strategic analysis of the world pharmaceutical industry**. Management. 14:59-76, 2009.

KHADGAWAT, R.; RAMOT, R.; CHACKO, K. M.; MARWAHAR, K. Disparity in cholecalciferol content of commercial preparations available in India. **Indian J Endocrinol Metab.**; 17(6): 1100–1103. doi: 10.4103/2230-8210.122638. Nov-Dec, 2013.

KNOPS, A. M.; VERMEULEN, H.; LEGEMATE, A. D.; UBBINKET D.T. Attitudes, awareness, and barriers regarding evidence-based surgery among surgeons and surgical nurses. *World Journal of Surgery*. v. 33, n. 7, p. 1348–1355. 2009.

LACERDA, M. G. C.; SAMAPIO, J. P. S.; DOUROADO, C. S. M. E. Percepção da população sobre o papel do Farmacêutico no contexto da pandemia do novo coronavírus. **Research, Society and Development**. v. 10, n. 9, e54310918304, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18304>.

LAI, N. M.; TENG, C. L.; LEE, M. L. The place and barriers of evidence based practice: knowledge and perceptions of medical, nursing and allied health practitioners in malaysia. *BMC Res Notes*. 3:279, 2010.

LEBLANC, E. S.; PERRIN, N.; JOHNSON, J. D. J.; BALLATORE, A.; HILLIER, T. Over-the-Counter and Compounded Vitamin D: Is Potency What We Expect? **Jama intern med**, vol 173 (no. 7), apr 8, 2013.

LEENDERTSE, A. J.; VAN DEN BEMT, P. M. L. A.; POOLMAN, J.B.; STOKER, L.J.; EGBERTS, A.C.G.; POSTMA, M.J. PrevenTabela hospital admissions related to medication (HARM): Cost analysis of the HARM study. **Value in Health**. 14(1):34-40, 2011.

LHAMO, Y.; CHUGH P. K.; TRIPATHI, C. D. Vitamin D Supplements in the Indian Market. **Indian J Pharm Sci**. 78 (1): 4147, 2016.

LICHTENSTEIN, A.; JUNIOR, M. F.; SALES, M. M.; AGUIAR, F. B.; FONSECA, L. A. M.; SUMITA, N. M.; et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Rev Assoc Med Bras**. 59 (5), pp. 495-506, 2013.

LIPPI, G.; HENRY, B. M.; BOVO, C.; SANCHIS-GOMAR, F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Diagnosis**, 2020. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0041>.

LIPS, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocr Rev**. 22(4):477-501, 2001.

LIPS, P.; HOSKING, D.; LIPPUNER, K.; NORQUIST, J. M.; WEHREN, L.; MAALOUF, G.; et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. **J. Intern. Med**. 260, 245–254, 2006.

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES J. L. C.; BANDEIRA F.; et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 58/5, 2014.

MALONE, P.; KIER, K.; STANOVICH, J. **Drug information: a guide for pharmacists**. 4 ed., Mc Graw-Hill: New York, 2011.

MANFREDA, K. L.; BOSNIAK, M.; BERZELAK, J.; HAAS, I.; VEHOVAR, V. Web surveys versus other survey modes - A meta-analysis comparing response rates. **International Journal of Market Research**, v.50, p. 79–104, 2008.

MARINS, T. A; GALVÃO, T. F. G; KORKES, F; MALERBI, D. A. C; GANC A. J; KOM D. WAGNER. J; et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. **Einstein**, 12(2):242-4, 2014.

MCEVOY, M. P.; WILLIAMS, M. T.; OLDS, T. S. Evidence based practice profiles: Differences among allied health professions. *BMC Medical Education*. v. 10, n. 1. , 2010.

MENEGHINI, L. Z. ADAMS, A. I. H. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. **Rev. Bras. Farm.** 88(2): 67-70, 2007.

MORITZ K.; SEIBERTH, J. M.;SCHIEK, S.; BERTSCHE, T. The impact of evidence from clinical trials on counselling for over-the-counter drugs: A national survey of pharmaceutical staff in German pharmacies. **J Clin Pharm Ther.** 44(6):895-903. 2019. doi: 10.1111/jcpt.13013. Epub 2019 Sep 3.

MORITZ, K.; SEIBERTH, J. M.; SCHIEK, S.; BERTSCHE, T. Evidence-based self-medication: development and evaluation of a professional newsletter concept for community pharmacies. *International Journal of Clinical Pharmacy*. v. 43, n. 1, p. 55–65. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11096-020-01100-6>>.

NETO, M. M.; GUIMARÃES, F. M.; AYOUB, F. H.; NETO, V.; COSTA, J. A.; DANTAS, M. Acute renal failure and hypercalcemia. **Ren Fail**, 28:153-9, 2006.

NIVYA, K.; SRI SAI KIRAN, V.; RAGOO, N.; JAYAPRAKASH, B.; SONAL, S. M. Systemic review on drug related hospital admissions – A pubmed based search. **Saudi Pharm J.** 23(1):1-8, 2015.

NORMAN, A.W. BOUILLON, R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. **Exp Biol Med** (Maywood). 235(9):1034-45, 2010.

O'BRIEN, K. S.; BLUMBERG, S.; ENANORIA, W. T. A.; ACKLEY, S.; SIPPLSWEZEY, N.; LIETMAN, T. M. Antibiotic use as a tragedy of the commons: A crosssectional survey. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v.2014, 2014.

OLIVEIRA, T. **Como enfrentar a desinformação científica? Desafios sociais, políticos e jurídicos intensificados no contexto da pandemia.** v.16, n.2, 2020. <https://doi.org/10.18617/liinc.v16i2.5374>

OLIVEIRA et al. A automedicação no período de pandemia de COVID-19: Revisão integrativa. **Research, Society and Development.** v. 10, n. 3. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13762>. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, OMS. Folha informativa-COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:COVID-19eItemid=875>. Acesso em: 4 de setembro de 2020a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, OMS. **Covid-19 situation report 181.** Disponível em:<<https://www.who.int/>>. Acesso em: 4 de setembro de 2020b.

O'NEIL, M. J. (ed.). O Merck Index – Enciclopédia de Produtos Químicos, Drogas e Biológicos. 13ª Edição, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2001., p. 1786.

ORGANIC COMPOUNDING. **Certificado de análise: Vitamina D₃**. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus) Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_contentview=articleid=6101:COVID-19Itemid=875#vacina> Acesso em 25 de maio de 2020.

OSOL, A. E J. E. HOOVER, et al. (eds.). Ciências Farmacêuticas de Remington. 15a ed. Easton, Pensilvânia: Mack Publishing Cop. 943, 1975.

PALACIOS, C.; GONZALEZ, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **J Steroid Biochem Mol Biol**. October; 144PA: 138–145, 2014.

PARAVATTIL, B.; SHABANA, S.; RAINKIE, D.; WILBY, K. J. Evaluating knowledge, skills, and practice change after an accredited evidence-based medicine course for community pharmacy preceptors. **Currents in Pharmacy Teaching and Learning**. 11(8), 802–809, 2019. doi:10.1016/j.cptl.2019.04.008

PEREZ-BARRIOS, C.; HERNANDEZ-ALVAREZ, E.; BLANCO-NAVARRO I., PEREZ-SACRISTAN, B.; GRANADO-LORENCIO, F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. **Clin Nutr**. 1354 e 1358, 2016.

PESARINI, J. R., **Níveis séricos de vitamina D associados com indicadores da síndrome metabólica na população brasileira**. 70p. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas). Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Rio Claro-SP, 2013.

PETERSON, G. M.; JACKSON, S. L.; FITZMAURICE, K. D.; GEE, P. R. Attitudes of Australian pharmacists towards practice-based research. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. v. 34, p. 397-405. 2009.

PINHEIRO, T. M. **A Importância Clínica da Vitamina D**. 88p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

POSSAGNO, G. C. H. **Atuação do farmacêutico em farmácias comunitárias privadas e pesquisa de evidências sobre medicamentos isentos de prescrição**. 162P. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2015.

POWDER MIX. Densímetro para pós. Disponível em: <
<https://www.powdermix.com.br/densimetro>> Acesso em: 25 de janeiro de 2019.

PRISTA, L. N.; MORGADO, R. M. R.; ALVES, A.C. **Cápsulas**. in: **Tecnologia Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian. Cap 6.3.8. p. 535-584. 1995.

RAAB; RAABE, L. A.; MARTINS, L. M.; ORTH, G. A. I. Ambiente para Produção de Material Didático baseado na utilização de Vídeos e Internet. Disponível em: <
https://www.researchgate.net/profile/Andre_Raabe/publication/266354333_Ambiente_para_Producao_de_Material_Didatico_baseado_na_utilizacao_de_Videos_e_Internet/links/5690fa0008aec14fa55b628c/Ambiente-para-Producao-de-Material-Didatico-baseado-na-utilizacao-de-Videos-e-Internet.pdf> Acesso em: 7 de março de 2019.

RODRIGUES, R. H. R. M. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação de medicamentos e as ações de vigilância sanitária no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul**. 105p. Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância à Saúde). Fundação Osvaldo Cruz, Mato Grosso do Sul, 2010.

ROSEN, C. J. Vitamin D insufficiency. **N Engl J Med**.364:248–54.6, 2011.

ROSS, A.C.; MANSON, J.E.; ABRAMS, S.A.; ALOIA, J. F.; BRANNON, P. M.; CLINTON, S.K.; et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. **J Clin Endocrinol Metab**. 96:53–8, 2011.

SACKETT, D. L.; ROSENBERG, W. M.; GRAY, J. A.; HAYNES, R. B.; RICHARDSON, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**. 312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71. Jan 13, 1996.

SATH, S.; SHAH, S. A. R.; RAFIQ, S. N.; JEELANI I. Hypervitaminosis D in Kashmiri Population: A Case Series of 11 Patients. **Int. J. Med. Sci.** Vol 3; Issue 2, 2016.

SCOTT, A.; JEON, S. H.; JOYCE, C. M.; HUMPHREYS, J. S.; KALB, G.; WITT, J.; et al. A randomised trial and economic evaluation of the effect of response mode on response rate, response bias, and item non-response in a survey of doctors. **BMC Medical Research Methodology**, v. 11, p. 126, 2011.

SERRA, A.; CORREIA, M. Nefrocalcinose medular humana. **Rev Port Nefrol Hipert.** 18 (1): 15-32, 2004.

SHARMA, L. K.; DEEP, D.; SHARMA, N. GADPAYLE, A. K. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. **Nutr.** 34, 76–81, 2017.

SHIH, T. H.; FAN, X. T. Comparing response rates from Web and mail surveys: A meta-analysis. **Field Methods**, v. 20, p. 249–71, 2008.

SILVA, R. F. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para a aplicação em farmácias de manipulação.** 118p. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão). Universidade Federal Fluminense – UFF, Niterói, Rio de Janeiro, 2007.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. **Dados Nacionais entre 2008 - 2011.** Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=379>. Acesso em 20 mar. 13.

SOARES, J. C. R. S. **O que é a Vigilância Sanitária de Medicamentos?** Apostila do Curso Básico em Saneamento, Vigilâncias e Saúde Ambiental - Departamento de saúde e sociedade, UFF/ instituto de saúde da comunidade). Niterói, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM) – **Nota de Esclarecimento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO): Vitamina D e Covid-19.** Disponível em: < <https://www.endocrino.org.br/nota-de-esclarecimento-vitamina-d-e-covid-19/>> Acesso em 29 de abril de 2020.

SOUZA, S. S. Farmacêuticos e suas atividades em farmácias comunitárias: uma análise do perfil. 91f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2012.

STOKES, C. S.; LAMMERT, F. Vitamin D supplementation: less controversy, more guidance needed. **F1000Research**, 5, 2017.

STORPIRTIS, S.; GALM.N.; CAMPOS,D.R.; GONÇALVES, J.E.; **Farmacocinética básica e aplicada.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

TAYLOR, P. N; DAVIES, S. J. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. **Br J Clin Pharmacol.** 84 1121–1127, 2018.

TEMOVA, Z.; ROŠKAR, R. Stability-Indicating HPLC–UV Method for Vitamin D₃ Determination in Solutions, Nutritional Supplements and Pharmaceuticals. **J Chromatogr Sci.** v. 54, n. 7, p. 1180–1186, 2016.

TEYMOORI-RAD, M.; SHOKRI, F.; SALIMI, V.; MARASHI, S.M. The interplay between vitamin D and viral infections. **Rev Med Virol.**29:e2032. 2019.

THE ENDOCRINE SOCIETY. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J. Clin. Endocrinol. Metabolismo**. 96(7): 1911–1930, 2011.

THOMAS, A.; SAROYAN, A.; DAUPHINEE, W. D. Evidence-based practice: a review of theoretical assumptions and effectiveness of teaching and assessment interventions in health professions. **Adv Health Sci Educ Theory Pract**. 16: 253-276. 2011. 10.1007/s10459-010-9251-6.

TRACY, C. S.; DANTAS, G. S. e UPSHUR, R. E. Evidence-based medicine in primary care: qualitative study of family physicians. **BMC Family Practice**, 4, 6. 2003.

UNGER, M. D. **Determinação dos níveis de vitamina D em uma amostra de indivíduos saudáveis da população brasileira**. 123p. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, 2009.

UPTON, D.; UPTON, P. Knowledge and use of evidence-based practice by allied health and health science professionals in the United Kingdom. **J Allied Health**. 35:127–133, 2006.

USP. Cholecalciferol monography. Disponível em: http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0_m17120.html. 2012.

VANGEEST, J. B.; JOHNSON, T. P.; WELCH, V. L. Methodologies for improving response rates in surveys of physicians: A systematic review. **Evaluation & the Health Professions**, v. 30, p. 303-21, 2007.

VIEIRA, L.T.C.; BATISTA, M.Q.; SILVA, E.M.; GONSAGA, R.Q.T. Vitamin D intoxication through errors in administration: a case report. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro. 21(1): 98-104, 2018.

WACKER M, HOLICK MF. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. **Nutrients**. 5(1):111-48, 2013.

WATSON, M. C.; BOND, C. M.; GRIMSHAW, J. M.; MOLLISON, J.; LUDBROOK, A.; WALKER, A. E. Educational strategies to promote evidence-based community pharmacy practice: a cluster randomized controlled trial (RCT). *Family Practice*. Volume 19, Issue 5, Pages 529–536, 2002. <https://doi.org/10.1093/fampra/19.5.529>

WENG, Y. H.; KUO, K. N.; YANG, C. Y.; LO, H. L.; CHEN, C.; CHIU, Y. W. Implementation of evidence-based practice across medical, nursing, pharmacological and allied healthcare professionals: a questionnaire survey in nationwide hospital settings. **Implement Sci**. 8:112. doi: 10.1186/1748-5908-8-112. Sep 24, 2013.

WIMALAWANSA, J. S. Global epidemic of coronavirus—covid-19: what can we do to minimize risks. **JBPS**. Vol 7, Issue 3, 432-438. 2020.

WIMALAWANSA, S. **Vitamin D in the New Millennium**. *Current Osteoporosis Reports*, 10 (1), pp. 4-15, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. **Monographs: Pharmaceutical substances: Cholecalciferol (Colecalciferolum)**. The International Pharmacopoeia. Geneva :World Health Organization. Ninth Edition, 2019. Disponível em: <[https://apps.who.int/phint/pdf/b/6.1.105_Colecalciferol-\(Colecalciferolum\).pdf](https://apps.who.int/phint/pdf/b/6.1.105_Colecalciferol-(Colecalciferolum).pdf)> Acesso em: 24 de janeiro de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The conceptual framework for the International Classification for Patient Safety**. Version 1.1. Final technical report. Geneva: World Health Organization; 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Rational Use of Drugs. **Report of the Conference of Experts**. Geneva: WHO, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Rational Use of Drugs. Report of the Conference of Experts. Geneva: WHO; 1985.

WORLD HEALTH ORGAZATION, WHO. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus) Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_contentview=articleid=6101:COVID-19eItemid=875#vacina> Acesso em 25 de maio de 2020.

WORLD HEALTH ORGAZATION, WHO. **Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women**. Geneva, 2012.

ZABETAKIS, I.; LORDAN, R.; NORTON, C.; TSOUPRAS, A. Covid-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. **Nutrients**. 12 (5), 2020.

ZASLAVSKY C.; GUS, I. Idoso: Doença Cardíaca e Comorbidades. **Arq Bras Cardiol**. (79):635-639. DOI: 10.1590/S0066-782X2002001500011. 2002.

ZITTERMANN, A.; ERNST, J. B.; GUMMERT, J. F. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. **Eur J Nutr**. 53(2): 367–74, 2014.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS

QUESTIONÁRIO SOBRE SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS DE FARMACÊUTICOS COMUNITÁRIOS NA ORIENTAÇÃO DO USO SEGURO E RACIONAL DE COLECALCIFEROL

O seguinte questionário é parte integrante do projeto de pesquisa para Tese de Doutorado intitulada medicamentos contendo colecalciferol: avaliação dos usos e limites na terapêutica – uma abordagem sob a perspectiva do Uso Racional de Medicamentos (URM), da estudante Stephanye Carolyne Christino Chagas, doutoranda do curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, e visa avaliar o conhecimento, atitudes e Práticas Baseadas em Evidências dos farmacêuticos comunitários de Pernambuco na orientação dos pacientes sobre o uso racional e seguro de vitamina D3, sobretudo no contexto da atual pandemia durante o período determinado (setembro de 2021 a novembro de 2021).

A. VOCÊ TRABALHA EM UMA FARMÁCIA SEM MANIPULAÇÃO/DROGARIA OU FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO?

- Sim
 Não

Se Sim (Continua o questionário, Questão B)

Se Não (Página de encerramento)

B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (APÊNDICE)

- Concordo
 Não concordo

Se Concordo (Continua o questionário, Questão 1)

Se Não Concordo (Página de encerramento)

SEÇÃO 1 – PERFIL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO

1. Qual seu gênero?

- Masculino
 Feminino
 Prefiro não declarar

2. Qual sua idade? _____

3. Em que cidade você trabalha? (Lista de todas as cidades de Pernambuco)

4. Você possui quantos anos de atuação profissional? _____

5. Marque a opção referente ao seu grau acadêmico atual:

- Bacharel
- Especialista
- Mestre
- Doutor

SEÇÃO 2 – PERCEPÇÕES PROFISSIONAIS DURANTE A PANDEMIA

Abaixo serão feitas algumas afirmativas sobre a vivência farmacêutica e suas percepções profissionais durante o período pandêmico (entre março de 2020 e março de 2021). Marque a alternativa que melhor caracterize sua percepção/posição/opinião em relação a afirmativa.

1) Durante a pandemia me senti impelido (obrigado/constrangido) a dispensar algum medicamento.

- Discordo Totalmente
- Discordo Parcialmente
- Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)
- Concordo Parcialmente
- Concordo Totalmente

2) Qual fonte de informação você utiliza para buscar informações e atualizações a respeito da COVID-19?

Fonte	Sempre	As vezes	Nunca
Redes sociais			
Colegas de trabalho			
Representantes/Industria farmacêutica			
Diretrizes internacionais (EX: OMS)			
Diretrizes nacionais (EX: ANVISA)			
Banco de dados Cochrane de revisões sistemáticas			
PubMed / MEDLINE			

Livros			
Micromedex			

3) Em algum momento você realizou a dispensação de vitamina D3 especificamente para prevenir ou tratar COVID-19?

- Sim
- Não
- Não sei informar

SEÇÃO 3 – CONHECIMENTO SOBRE VITAMINA D₃

Abaixo serão feitas algumas afirmativas sobre o conhecimento que você tem a respeito da vitamina D₃. Marque a alternativa que melhor caracterize sua percepção/posição/opinião em relação a afirmativa.

1. Eu tenho informações suficientes sobre eficiência e eficácia de vitamina D3.

- Discordo Totalmente
- Discordo Parcialmente
- Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)
- Concordo Parcialmente
- Concordo Totalmente

2. Eu tenho informações suficientes sobre os efeitos adversos da vitamina D3.

- Discordo Totalmente
- Discordo Parcialmente
- Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)
- Concordo Parcialmente
- Concordo Totalmente

3. Eu sempre informo aos consumidores sobre possíveis efeitos adversos da vitamina D3

- Discordo Totalmente
- Discordo Parcialmente

- Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)
- Concordo Parcialmente
- Concordo Totalmente

4. Eu tenho informações suficientes sobre a posologia da vitamina D3.

- Discordo Totalmente
- Discordo Parcialmente
- Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)
- Concordo Parcialmente
- Concordo Totalmente

5. Eu sempre aconselho os consumidores sobre a posologia da vitamina D3

- Discordo Totalmente
- Discordo Parcialmente
- Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)
- Concordo Parcialmente
- Concordo Totalmente

6. Eu tenho informações suficientes sobre as indicações da vitamina D3 em grupos específicos.

- Discordo Totalmente
- Discordo Parcialmente
- Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)
- Concordo Parcialmente
- Concordo Totalmente

7. Eu tenho informações suficientes sobre contraindicação de vitamina D3 em grupos específicos.

- Discordo Totalmente
- Discordo Parcialmente
- Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)
- Concordo Parcialmente

Concordo Totalmente

8. Eu tenho informações suficientes sobre as interações entre a vitamina D3 e outros medicamentos.

Discordo Totalmente

Discordo Parcialmente

Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)

Concordo Parcialmente

Concordo Totalmente

9. Eu sempre verifico se a vitamina D3 do paciente interage com outra medicação que o paciente utiliza.

Discordo Totalmente

Discordo Parcialmente

Indiferente (Nem Concordo, Nem Discordo)

Concordo Parcialmente

Concordo Totalmente

SEÇÃO 4 – CONHECIMENTO SOBRE SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIA

1. Gostaríamos de conhecer sua compreensão dos termos básicos de SBE.

Termo	Não entendo e não gostaria de saber	Não entendo mas gostaria de saber	Tenho alguma compreensão	Entendo e poderia explicar aos outros
Risco relativo				
Risco absoluto				
Revisão sistemática				
Meta-análise				
Eficácia clínica				
Intervalo de confiança				

P value				
Heterogeneidade				
Viés de publicação				
Sensibilidade				

2. Em que você normalmente se baseia para orientar o uso seguro e racional da vitamina D₃ para o paciente?

Colegas de trabalho	Nunca	Às vezes	Sempre
Livros (ex: DEF e Goodman e Gilman.			
Indústria (ex: SAC ou site)			
Sites de busca (ex: Google)			
ANVISA/ Vigilância Sanitária			
Sites do CFF e CRF			
Aplicativos (ex: Micromedex)			
Bulas			

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

NÚCLEO DE DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO
E COSMÉTICO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - COLETA DE DADOS VIRTUAL

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa Medicamentos contendo colecalciferol: avaliação dos usos e limites na terapêutica – uma abordagem sob a perspectiva do uso racional de medicamentos (URM), que está sob a responsabilidade da pesquisadora Stephanye Carlyne Christino Chagas, com endereço na Rua Artur Wanderley, Edifício Barão do Rio Branco, 495, apto 202, CEP 50740-310, várzea, Recife-PE – Telefone (81)9.9700-5044 e *e-mail*: carolchagas.90@gmail.com.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Francisca Sueli (84) 9.9905-2862 e Leila Bastos Leal (81) 9.9451-6044 sob a orientação de: Davi Pereira de Santana, (81) 9.9782-6222, *e-mail* davi.santana@nudfac.com.br.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde em participar desse estudo, pedimos que assinale a opção de “Aceito participar da pesquisa” no final desse termo.

O (a) senhor (a) estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- A prevenção e resolução dos problemas relacionados a medicamentos (PRM) é possível por meio das intervenções farmacêuticas realizadas pelos farmacêuticos presentes, sobretudo, nas farmácias comunitárias. Existem poucos estudos que avaliem a prática de farmacêuticos comunitários baseada em evidências, e, ainda, não há na literatura estudos com um grande número de farmacêuticos no Estado de Pernambuco, voltados para o uso de vitamina D₃, sobretudo no contexto da atual pandemia. Esta pesquisa se propõe a avaliar a prática de saúde baseada em evidência, por parte dos farmacêuticos presentes nas farmácias comunitárias do Estado de Pernambuco, com ênfase na dispensação de vitamina D₃ sobretudo no contexto da atual pandemia. A forma de obtenção de informações deste estudo é através de perguntas a serem

respondidas em um questionário on-line. Este questionário é composto por 19 perguntas, no qual deverá ser respondido por você.

- **Riscos:** É possível que durante a realização da pesquisa o participante se sinta constrangido em algum momento por responder questões de cunho pessoal e profissional. Caso sinta algum desconforto em relação à pesquisa o participante possui a liberdade e o direito de retirar-se da pesquisa a qualquer momento, bem como pode entrar em contato com os pesquisadores caso julgue ser necessário.
- **Benefícios:** Não serão disponibilizados benefícios diretos, indiretos ou imediatos aos participantes da pesquisa, tais como: auxílios financeiros; brindes; etc. No entanto, a pesquisa possibilitará um levantamento de dados sobre a Prática de Saúde Baseada em Evidências envolvendo o Uso Racional de Vitamina D₃, sobretudo no contexto da atual pandemia a partir da temática em análise.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas. O formulário é anônimo; você não precisará se identificar e asseguramos que o acesso às respostas está reservado estritamente à equipe de pesquisa. Os dados coletados nesta pesquisa através de formulário on-line, ficarão armazenados em computador específico no NUDFAC-UFPE, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço acima informado pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o (a) senhor (a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br.**

(Assinatura do Pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Medicamentos contendo colecalciferol: avaliação dos usos e limites na terapêutica – uma abordagem sob a perspectiva do uso racional de medicamentos (URM), como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento para participar da pesquisa.

() Aceito Participar da pesquisa

() Não aceito participar da pesquisa

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE C - ARTIGO “COLECALCIFEROL: UMA ANÁLISE CRÍTICA DE PRODUTOS MANIPULADOS E INDUSTRIALIZADOS”, PUBLICADO PELA REVISTA INFARMA EM 2018.



Colecalciferol: Uma análise crítica de produtos manipulados e industrializados

Colecalciferol: A critical analysis of manipulated and industrialized products

Recebido em: 19/07/2018
Aceito em: 21/11/2018

Stephanye Carolyne Christino CHAGAS¹; Maria Amélia Paiva FERRUCCI¹; Julia Celly de Moraes CARVALHO¹; Asley Thalia Medeiros SOUZA¹; Davi Pereira de SANTANA^{1,2}; Leila Bastos LEAL^{1,2}
¹Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC), Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Av. Professor Artur de Sá, CEP 50740-521. Recife, PE, Brasil. ²Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade (FECDA) e Universidade Federal de Pernambuco –UFPE. Av. Professor Artur de Sá, CEP 50740-521. Recife, PE, Brasil.
E-mail: carolchagas.90@gmail.com

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a worldwide problem, and according to several studies, reports indicate an increase in the number of prescriptions containing vitamin D by Health workers. Also, individuals have used this substance for another purpose other than those linked to mineral metabolism, despite there is no self-evidence for the use of vitamin D in preventing other diseases. This work has critically analysed the prescribing, manipulation and use of cholecalciferol in extemporaneous (compound) preparations and commercially available products. Compound pharmacies informed the types of oral dosage forms containing cholecalciferol in Recife, Brazil; Electronic queries to the Anvisa website and INTUITIVE® (software used by the Carlos Drummond de Andrade Pharmacy School-FECDA) allowed the commercial and compounded formulations to be listed and analysed. Databases were evaluated to establish a critical and current analysis of our results. There was widespread concern about the establishment of adequate blood levels of this vitamin in the population by health professionals since 29 different specialists prescribed cholecalciferol in extemporaneous formulations. A higher amount of dosage and pharmaceutical products were also found when compared to the marketed national products. Moreover, ensuring that these prescriptions are based on the need of each patient requires blood tests and the use of recognized guidelines, which, combined with pharmacotherapeutic monitoring, may contribute to therapeutic success.

Keywords: vitamin D; cholecalciferol; therapy; safety.

RESUMO

Profissionais de saúde tem prescrito cada vez mais vitamina D, visto que sua deficiência representa um problema de saúde coletiva mundial. Adicionalmente, indivíduos têm utilizado esta substância para outros fins além daqueles ligados ao metabolismo mineral, apesar da escassez de dados científicos sobre seu papel na prevenção de outras doenças. Este trabalho analisou a prescrição, manipulação e uso do colecalciferol em apresentações magistrais e comerciais nacionais. Farmácias magistrais de Recife, PE informaram as for-



mas farmacêuticas manipuladas contendo colecalciferol para administração oral; consultas eletrônicas ao site da Anvisa e ao software INTUITIVE®, utilizado pela Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade (FECDA), permitiram que as apresentações comerciais/manipuladas, no período do estudo, fossem elencadas e analisadas. Foram realizadas consultas a bases de dados visando estabelecer uma análise crítica e atual diante dos achados. Foi verificada uma ampla preocupação no estabelecimento dos níveis sanguíneos adequados desta vitamina na população por parte dos profissionais de saúde habilitados, visto que 29 diferentes especialistas prescreveram colecalciferol manipulado. Também foi constatada uma maior quantidade de dosagens e formas farmacêuticas magistrais quando comparadas com as apresentações comerciais do mercado nacional. No mais, garantir que estas prescrições estejam embasadas nas necessidades de cada paciente, requer exames sanguíneos e utilização de guias reconhecidos, o que, associado ao acompanhamento farmacoterapêutico, poderá contribuir para o sucesso terapêutico.

Palavras-chave: vitamina D; colecalciferol; terapia; segurança.

INTRODUÇÃO

Vitamina D é um termo geral utilizado para representar um grupo de hormônios esteroides com diferentes graus de atividade (1). Apesar da existência de diferentes formas químicas desta vitamina, o colecalciferol (vitamina D₃) e ergocalciferol (vitamina D₂) revelam maior interesse prático e científico (2).

No ser humano, a obtenção desta vitamina pode ocorrer a partir da exposição solar, da dieta e, quando necessário, da suplementação (2,3). A exposição da pele aos raios do sol apresenta-se como a principal fonte da vitamina D₃, que é produzida por meio de uma reação fotolítica, não enzimática, mediada pelos raios ultravioleta B (UVB) que convertem o 7-diidrocolesterol presente na epiderme, em pré-vitamina D₃. Em seguida, ocorre uma isomerização térmica direcionando a formação da vitamina D₃, que é transportada para o fígado, por meio da proteína ligadora de vitamina D, onde é hidroxilada pelas 25-hidroxilases hepáticas mitocondriais e microssomais, dando origem à 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) com tempo de meia vida entre 21 e 30 dias (4-6). A produção de 25(OH)D no fígado é rápida e sofre pouca regulação, sendo esta a forma de vitamina D circulante predominante e seus níveis séricos refletem os níveis de reserva corporal desta vitamina. Assim, a sua quantificação é a forma mais indicada na avaliação do seu *status* corporal, uma vez que se relaciona não apenas com a síntese cutânea, mas também com a ingestão (7,8).

Fontes endógenas de vitamina D permanecem duas vezes mais tempo no organismo que as exógenas. Entretanto, a vitamina D oriunda da exposição solar é influenciada por diversos fatores, como estação do ano, pigmentação da pele e uso de protetor solar, e a sua ingestão natural através da dieta, representa apenas uma pequena parte necessária para atender as necessidades humanas (5). Desta forma, na falta de uma exposição regular à luz do sol, apenas as fontes alimentares não são suficientes para manter níveis adequados e por isto a suplementação com medicamentos tem sido constantemente necessária (9).

A quantidade suplementar que deve ser administrada diariamente tem sido objeto de consideráveis debates no século XXI. Atualmente, o *Institute of Medicine* (IOM) recomenda uma dose que pode variar de 800 a 4000 UI por dia, para doenças relacionadas ao metabolismo mineral, a depender da idade do paciente (10). No entanto, a suplementação com vitamina D tem sido realizada em maiores doses e com maior frequência devido a achados associando seus baixos níveis sanguíneos com diversas doenças crônicas, apesar da falta de dados científicos consistentes sobre o papel desta molécula na prevenção de doenças que não as do metabolismo mineral (11,12). Há a probabilidade de ocorrer intoxicação quando doses superiores a 10.000 UI de Vitamina D₂ ou D₃/dia são administradas por vários meses a anos (13). Assim, uma dose tóxica de Vitamina D mediante a suplementação é uma possibilidade real, haja vista, inclusive, que vários relatos de caso têm sido publicados, associando efeitos colaterais



10.14450/2318-9312.v30.e4.a2018.pp218-229

tóxicos vinculados a altas dosagens de vitamina D (14-18). Adicionalmente, outros relatos de caso envolvem a intoxicação por colecalciferol em decorrência de erros na manipulação (9,19,20). Casos como estes, destoam das Boas Práticas de Manipulação (BPM) devidamente regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio das Resoluções RDC 67/2007 (21) e RDC 87/2008 (22).

A dispensação de medicamentos na farmácia magistral é de particular importância, visto que é possível manipular ativos em diferentes dosagens, associações e formas farmacêuticas, a depender da prescrição (23). Considerando que mais da metade dos medicamentos prescritos, distribuídos ou vendidos em todo o mundo são inadequados e que a prescrição inadequada pode levar a eventos adversos evitáveis, o farmacêutico deve atuar cada vez mais no acompanhamento farmacoterapêutico do paciente, auxiliando-o na promoção do uso seguro e ra-

cional de medicamentos, para além do âmbito hospitalar como é mais habitual (24).

Assim, esse estudo teve como objetivo analisar de forma crítica a prescrição, manipulação e uso de colecalciferol a partir de apresentações magistrais da Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade (FECDA), localizada em Recife, PE, e de apresentações comerciais produzidas pelas indústrias de medicamentos brasileiras.

MÉTODOS

Relação e tratamento dos dados dos medicamentos industriais contendo colecalciferol. Por meio do serviço online disponibilizado pela Anvisa, foi realizada consulta e relacionados todos os medicamentos contendo colecalciferol para administração oral, associados ou não, que possuíam registro ativo neste órgão fiscalizador. A Figura 1 detalha a execução da pesquisa bem como os critérios de classificação considerados.

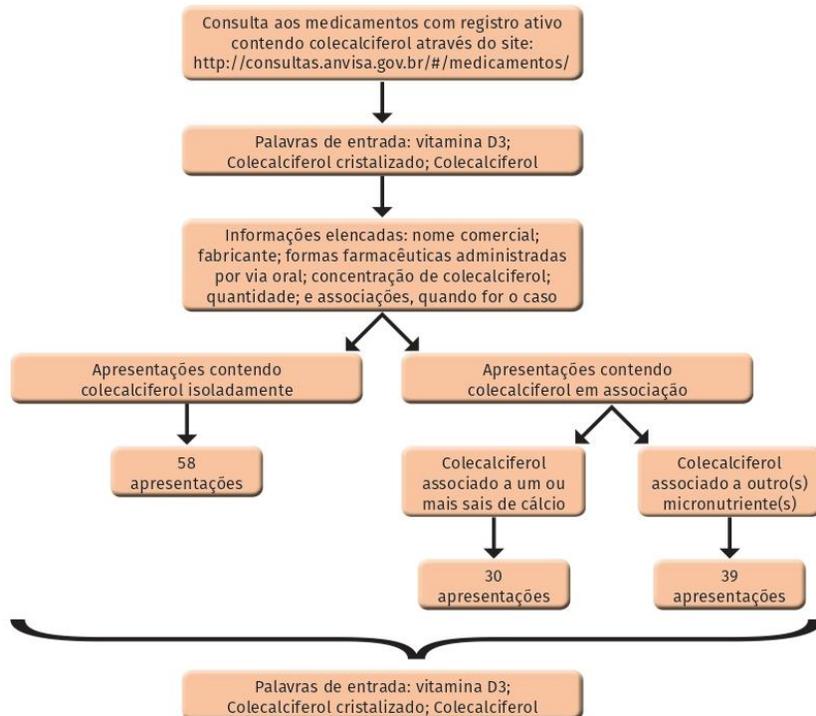


Figura 1 - Metodologia aplicada para avaliação dos medicamentos contendo colecalciferol disponíveis no mercado nacional



Relação e tratamento dos dados das formas farmacêuticas magistrais. Todas as redes de farmácias magistrais localizadas em Recife, PE, forneceram informações relativas às formas farmacêuticas manipuladas contendo apenas colecalciferol para administração oral em atendimento às prescrições dos profissionais de saúde habilitados. Diante das informações, uma análise crítica foi realizada em relação à biodisponibilidade destas preparações e vantagens/desvantagens daí decorrentes, foram discutidas através de embasamento científico apropriado.

Relação e tratamento dos dados das formulações magistrais contendo colecalciferol. Formulações contendo colecalciferol, na forma farmacêutica cápsula dura oral, manipuladas pela FECDA, foram catalogadas no período entre outubro e dezembro de 2016. As informações foram classificadas seguindo os critérios detalhados na Figura 2, e os dados foram tratados utilizando o software Microsoft Excel®.

Análise crítica dos dados. Após a obtenção dos dados dos medicamentos industrializados, das diferentes formas farmacêuticas magistrais manipuladas em farmácias magistrais de Recife-PE e do

perfil das formulações magistrais dispensadas no último trimestre de 2016 pela FECDA, foi possível realizar uma análise crítica e integrada com a literatura atual, a respeito da forma farmacêutica, concentração, posologia, perfil de prescritores e uso seguro e racional. Foram utilizados os seguintes bancos de dados: *science direct*, *pubmed*, *google acadêmico* e *scielo*, empregando como entrada, em conjunto ou disjunção, as palavras: colecalciferol, vitamina D, revisão, hipervitaminose D, intoxicação, segurança, guias, mercado.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre fevereiro e abril de 2017, sendo selecionadas apenas as informações que tinham interesse para os objetivos propostos. Os critérios de inclusão usados foram dissertações, livros, artigos originais e de revisão, que abordassem a temática em estudo, publicados, entre 2002 e 2016, na língua portuguesa, inglesa, francesa ou espanhola. Por outro lado, foram excluídos artigos e revisões bibliográficas ou sistemáticas sobre outras vitaminas exceto a vitamina D e/ou que abordassem esta vitamina em outros contextos que não os estabelecidos nos objetivos propostos.

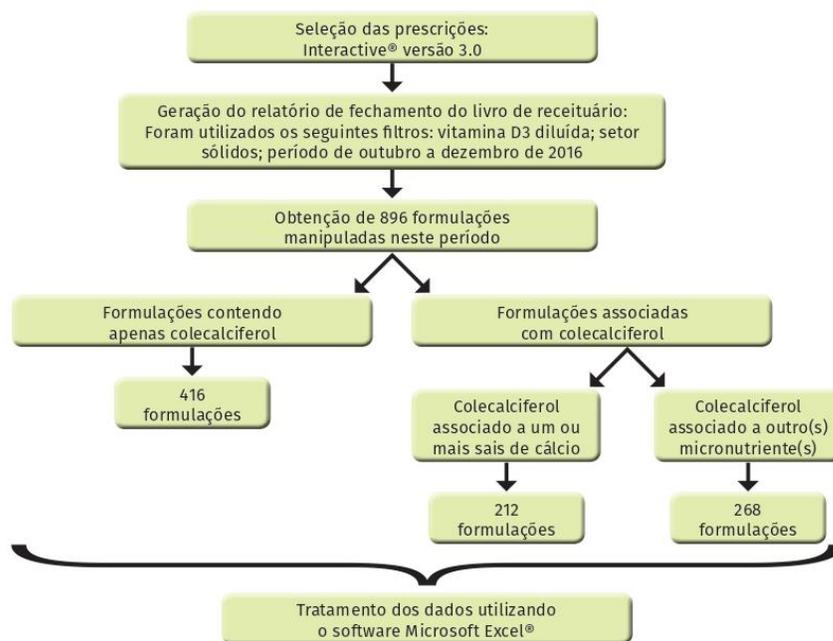


Figura 2. Metodologia aplicada para geração do perfil de prescrições de cápsulas duras orais contendo colecalciferol.



10.14450/2318-9312.v30.e4.a2018.pp218-229

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 apresenta todas as formas farmacêuticas contendo apenas colecalciferol fabricadas pelas indústrias farmacêuticas, com registro ativo no mercado nacional e as formas farmacêuticas manipuladas em Recife, PE, contendo o mesmo fármaco, isoladamente, para administração oral. Uma das razões de tamanha variedade de formas farmacêuticas apresentadas pela farmácia magistral reside no preparo em caráter extemporâneo, viabilizando a veiculação de diversos fármacos em formas farmacêuticas onde estes poderiam apresentar estabilidade limitada (23).

Mais que uma seleção baseada em condições específicas do paciente como idade, estado patológico ou sensibilidade, a escolha por uma determinada forma farmacêutica impactará diretamente na biodisponibilidade do ativo e, portanto, no seu regime terapêutico (25,26). Deste modo, o tipo de forma farmacêutica oral influenciará na velocidade e/ou extensão de absorção no trato gastrointestinal.

Quadro 1. Formas farmacêuticas (via oral) fabricadas pela indústria brasileira contendo colecalciferol isoladamente em comparação com as formas farmacêuticas manipuladas e/ou fracionadas por farmácias magistrais de Recife, PE, Brasil.

Forma farmacêutica	Industrial	Magistral
Comprimido revestido	X	
Cápsula dura oral		X
Cápsula dura oleosa		X
Cápsula mole oleosa	X	X*
Pastilha sublingual		X
Sachê		X
Gomas		X
Solução oral	X	X
Xarope		X

*fracionada

Para além da biodisponibilidade, em detrimento da forma farmacêutica, os regimes terapêuticos para tratamento com colecalciferol variam de acordo com o grau de deficiência desta substância, bem como da meta a ser atingida em termos de concentração sanguínea (27). A quantificação sérica de 25(OH)D3 é útil na avaliação do nível corporal de

vitamina D, sendo, portanto, uma resposta às fontes de obtenção. São estes dados que darão suporte ao prescritor para estabelecimento de um regime terapêutico racional caso haja a necessidade de uma suplementação (5,28).

Na Tabela 1 estão expostas todas as apresentações comerciais contendo colecalciferol isoladamente. Ainda, existem 23 apresentações contendo colecalciferol associado a um ou mais sais de cálcio com registro ativo no Brasil, nas formas comprimido simples, revestido, efervescente e mastigável; solução e suspensão oral, além do pó para suspensão oral. No que concerne a apresentações contendo colecalciferol associado a outras vitaminas e minerais com registro ativo no Brasil, são em número de 31, nas formas farmacêuticas comprimido simples, revestido, efervescente e mastigável; drágea e cápsula gelatinosa mole; xarope, solução, suspensão e emulsão oral.

Considerando apenas as formas farmacêuticas sólidas industrializadas, dentre as apresentações contendo colecalciferol isoladamente encontradas no mercado brasileiro, os prescritores habilitados podem estabelecer regimes posológicos baseados em apenas sete diferentes concentrações, sendo elas: 800 UI; 1.000 UI; 2.000 UI; 5.000 UI; 7.000 UI; 10.000 UI e 50.000 UI. O número de possíveis concentrações para atender às necessidades específicas do paciente baseadas em seu correto diagnóstico, varia amplamente no setor magistral, sendo esta uma de suas principais vantagens em relação aos medicamentos industrializados (23). A exemplo, dentre as 896 prescrições magistrais avaliadas contendo colecalciferol na forma farmacêutica cápsula dura oral manipulada na FECDA, no período do estudo, 416 continham colecalciferol isoladamente em 26 diferentes concentrações conforme apresentado na Figura 3.

No entanto, apesar da grande faixa de concentrações manipuladas e dispensadas no período citado, ao considerar a posologia e o período mínimo de 30 dias, muitas delas convergiam para mesma dose ou mesma quantidade total administrada ao final de um mês, como pode ser verificado nas setas de ligações mostradas na Figura 3. Considerando que a farmacocinética da vitamina D3 após a administração oral é de extrema relevância no estabelecimento



10.14450/2318-9312.v30.e4.a2018.pp218-229

de regimes posológicos adequados, estudos previamente realizados comparando à biodisponibilidade deste fármaco em resposta a dosagem diária e semanal ao longo de até 15 semanas, verificaram que não existe diferença relevante para a prática clínica (27, 29-31). Assim, um esquema de suplementação adequado deve ser estabelecido baseado na concentração sérica de vitamina D3 e buscando uma maior adesão do paciente à terapia. Um estudo conduzido por Remondi e cols (2012), apontou que em usuários de medicamentos contínuos, como é o caso do colecalciferol, a frequência de administração do(s) medicamento(s) ao longo do dia foi determinante na adesão à terapia, superando inclusive outros parâmetros como a complexidade global do regime, número de medicamentos, forma farmacêutica e ações para utilização do produto (32).

É possível encontrar na literatura, vários guias orientando a prescrição de vitamina D baseada na concentração sérica do paciente, entre eles: Vitamin D Clinical Guideline, da Clinical

Commissioning Group 2013 (33); Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women, da World Health Organization, 2012 (34); Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, da Endocrine Society 2011(35). Zittermann e cols (2014) estabeleceram uma fórmula para calcular os regimes de dose de vitamina D, considerando o peso corporal, a idade, as concentrações iniciais de 25(OH)D em circulação e o tipo de suplemento de vitamina D (D2 ou D3) (36). Em concordância, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), publicou um consenso em 2014 estabelecendo que, de uma maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (< 20 ng/mL), um esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas (27). Caso a meta de 25(OH)D não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto.

Tabela 1. Apresentações comerciais contendo colecalciferol, isoladamente e em associação, com registro ativo (Anvisa) no mercado brasileiro

Nome comercial	Forma Farmacêutica	Concentração de colecalciferol	Quantidades (mL ou unidade)*
Addera D3	Solução oral	3.300 UI/mL	10; 15; 20; 30
		10.000 UI/mL	10
	Comprimido revestido	1.000 UI	10; 30
		5.000 UI	
		7.000 UI	
		10.000 UI	4; 10; 30
		50.000 UI	
		1.000 UI	10; 30
	Cápsula gelatinosa mole	5.000 UI	
		7.000 UI	
10.000 UI		4; 10; 30	
50.000 UI			
AltaD	Comprimido revestido	1.000 UI	
		2.000 UI	30; 60
		5.000 UI	8; 30
		7.000 UI	4; 8; 30
		10.000 UI	
	50.000 UI	4	

CONTINUA>>>



Nome comercial	Forma Farmacêutica	Concentração de colecalciferol	Quantidades (mL ou unidade)*
Depura	Solução oral	14.000 UI/mL	10
		1.000 UI	30; 60
	Comprimido revestido	2.000 UI	8; 30
		5.000 UI	4; 8; 30
		7.000 UI	4
		10.000 UI	4
Degen	Cápsula gelatinosa mole	1.000 UI	30; 60; 90; 180
Doss	Cápsula gelatinosa mole	1.000 UI	30; 60; 90; 180
Dprev	Comprimido revestido	1.000 UI	30; 60
		2.000 UI	8; 30
	5.000 UI	4; 8; 30	
	7.000 UI	4	
	10.000 UI	4	
	Refont D	Solução oral	3.300 UI/mL
1.000 UI			10; 30
Comprimido revestido		5.000 UI	4; 10; 30
		7.000 UI	
		10.000 UI	
		50.000 UI	
Cápsula gelatinosa mole		1.000 UI	10; 30
		5.000 UI	
		7.000 UI	4; 10; 30
		10.000 UI	
		50.000 UI	
	Solução oral	10.000 UI/mL	10
OHDE	Comprimido revestido	1.000 UI	30; 60
		2.000 UI	30; 60
		5.000 UI	8; 30
		7.000 UI	4; 8; 30
		10.000 UI	4
		50.000 UI	
Sany D	Comprimido revestido	1.000 UI	30; 60
		2.000 UI	
		5.000 UI	8; 30
		7.000 UI	
		10.000 UI	4
SanyD 800	Cápsula gelatinosa mole	800 UI	16; 30; 60

Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, devido a fatores como gestação, doença renal crônica, obesidade e pós-cirurgia bariátrica, uma reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo se faz necessário. Após esse período, a dose de manutenção deve ser ins-

tituída e varia de acordo com a faixa etária e com as condições concomitantes, que por sua vez, está relacionada a especialidade do prescritor (27).

Neste estudo, foi observado que os regimes terapêuticos contendo colecalciferol tanto isoladamente quanto em associação, foram prescritos por



quase 30 diferentes especialidades médicas, como pode ser verificado nas Figuras 4 e 5.

Os 15% englobam 21 diferentes especialidades, incluindo geriatria. A razão para tamanha distribuição das prescrições em diferentes especialidades médicas pode ser justificada pela vitamina D está relacionada a uma série de vias metabólicas somado ao fato da hipovitaminose D representar hoje um problema de saúde coletiva mundial gerando cada vez mais preocupação dos profissionais em suprir sua deficiência (1, 13).

Os 15% englobam 21 diferentes especialidades, incluindo geriatria. A razão para tamanha distribuição das prescrições em diferentes especialidades médicas pode ser justificada pela vitamina D está relacionada a uma série de vias metabólicas somado ao fato da hipovitaminose D representar hoje um problema de saúde coletiva mundial gerando cada vez mais preocupação dos profissionais em suprir sua deficiência (1, 13).

Atualmente, muitos brasileiros têm utilizado vitamina D3 como suplemento vitamínico para prevenção de diversas doenças crônicas, apesar da falta de dados científicos consistentes sobre o papel desta molécula na prevenção de doenças que não as do metabolismo mineral (17). Embora suplementos vitamínicos sejam muitas vezes usados com a in-

tenção de alcançar benefícios para a saúde, efeitos cumulativos de seu uso generalizado, sem a correta indicação terapêutica, pode elevar os níveis séricos a concentrações acima do recomendado ocasionando efeitos adversos e intoxicação (37).

A intoxicação por vitamina D é muitas vezes de difícil detecção quando considerados apenas os sintomas clínicos que são não-específicos, entre eles: anorexia, vômitos, constipação, cefaléia, hipertensão, polidipsia e poliúria, dificultando inclusive a execução da farmacovigilância por parte do farmacêutico e outros profissionais de saúde (17,38). Assim, investigações bioquímicas são necessárias. Além da concentração de 25(OH)D, as concentrações de creatinina, cálcio e paratormônio (PTH) também devem ser investigadas (38). O IOM, estabeleceu como altas as concentrações de 25(OH)D entre 100 e 150 ng/mL e valores acima de 150 ng/mL foram considerados tóxico (10).

A hipervitaminose D aumenta a absorção intestinal de cálcio causando hipercalcemia, que, por sua vez, pode causar diversos efeitos colaterais, principalmente neurológicos, gastrointestinais e renais. A hipercalcemia aguda pode levar à lesão renal por vasoconstrição direta e pela redução no volume do líquido extracelular, devido aos sintomas clínicos relatados, como a anorexia, náuseas, vômitos e redução na capacidade de concentrar a urina.

Concentração (UI)	Posologia
400	1/dia
800	1/dia
1.000	1/dia
1.200	1/dia
2.000	1/dia
2.500	1/dia
3.000	1/dia
3.500	1/dia
4.000	1/dia
5.000	1/dia
6.000	2/semana
7.000	1/dia
7.000	1/semana
7.000	2/semana
7.000	4/semana
8.000	2/dia
10.000	1/dia
10.000	1/semana

Concentração (UI)	Posologia
12.000	1/dia
13.000	1/dia
14.000	1/semana
15.000	1/semana
18.000	1/dia
20.000	1/dia
20.000	1/semana
20.000	2/semana
21.000	1/semana
24.000	1/semana
25.000	1/semana
25.000	2/semana
28.000	1/semana
30.000	1/semana
30.000	3/semana
50.000	1/semana
50.000	2/semana

Figura 3. Concentrações de colecalciferol isoladamente manipulados na forma farmacêutica cápsula dura oral na FECDA no último trimestre de 2016.

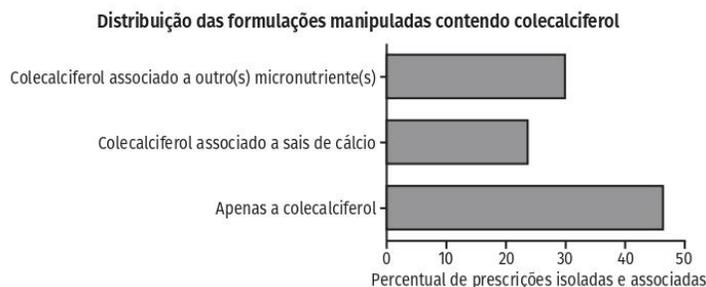


Figura 4. Distribuição das formulações manipuladas contendo colecalciferol.b

Adicionalmente, a hipercalcemia crônica pode levar à formação de cálculos e nefrocalcinose (17,39). Relatos de casos discutindo quadros como este, têm sido cada vez mais descritos na literatura, sobretudo, em decorrência de uma conjunção de fatores como: a automedicação estimulada por uma

legislação que permite o fácil acesso da população a suplementos vitamínicos, a prescrição de altas doses dessa vitamina por profissionais de saúde sem antes se estabelecer um diagnóstico preciso, além da manipulação deste insumo quando em desacordo as BPM (9, 14-20).

Distribuição das prescrições magistrais contendo colecalciferol por profissionais de saúde

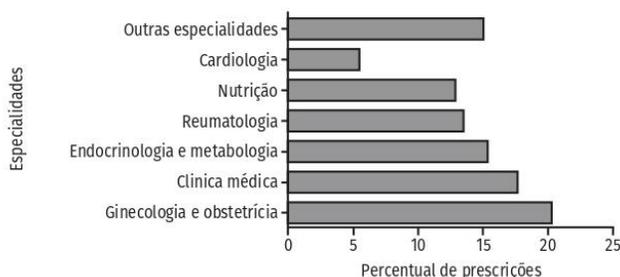


Figura 5. Distribuição das prescrições magistrais contendo colecalciferol por profissionais de saúde habilitados.

Além do exposto, é preciso considerar que colecalciferol nem sempre é administrado isoladamente, mas também em associação com um ou mais sais de cálcio e/ou a outros micronutrientes, como pôde ser constatado nas 69 diferentes apresentações comerciais expostas na Tabela 1. No nosso estudo, dentre as 896 prescrições analisadas, pouco mais da metade apresentavam-se em associação como pode ser observado no gráfico da Figura 4.

A razão para administração de colecalciferol associada a um ou mais sais de cálcio ou a outros micronutrientes como fósforo, deve-se ao aumento da absorção destes minerais no intestino estimu-

lados pela vitamina D. Sem vitamina D, apenas 10-15% do cálcio e 60% do fósforo da dieta são absorvidos. Em quantidade suficiente, a vitamina D aumenta em 30-40% a absorção do cálcio e em 80% a do fósforo (3,5). Assim, preparações com vitamina D que contenham cálcio e/ou fósforo em doses elevadas podem elevar o risco de hipercalcemia e hiperfosfatemia, respectivamente (13).

Além de interações com outras vitaminas e minerais, colecalciferol também interage com fármacos de outras classes terapêuticas, como os diuréticos tiazídicos, aumentando o risco de hipercalcemia (13). Este é um tipo de interação perfei-



10.14450/2318-9312.v30.e4.a2018.pp218-229

tamente possível e com grandes chances de ocorrência visto que, pacientes idosos apresentam risco aumentado de deficiência de vitamina D, fazendo o uso da suplementação, e não raro apresentam comorbidades como hipertensão arterial e insuficiência renal (2,40). Diante disto, o auxílio do farmacêutico na gestão farmacoterapêutica desse paciente faz-se de extrema importância em qualquer âmbito, seja hospitalar ou na farmácia comunitária, e pode evitar várias interações medicamentosas e efeitos adversos contribuindo com o sucesso terapêutico do paciente de um modo geral (41).

É importante salientar que as recomendações tanto pelo farmacêutico quanto por qualquer outro profissional de saúde habilitado transcendem as terapias exclusivamente medicamentosas. Dado o fármaco aqui discutido, as principais causas da prevalência relacionada a seus baixos níveis séricos na população, estão ligadas a hábitos e comportamentos comuns ao estilo de vida moderno dentre eles o sedentarismo, baixa exposição à luz solar e alimentação desequilibrada. Orientações voltadas a hábitos de vida saudáveis, como atividade física regular, exposição solar moderada e alimentação equilibrada ainda parecem ser a forma mais efetiva de promover saúde e prevenir doenças, sejam elas relacionadas ou não à hipovitaminose D (5).

CONCLUSÃO

Condições clínicas envolvendo intoxicação por vitamina D têm sido cada vez mais relatadas na literatura, em decorrência de um conjunto de fatores como a automedicação estimulada por uma legislação que possibilita o fácil acesso da popula-

ção a suplementos vitamínicos; a prescrição de altas doses dessa vitamina por profissionais de saúde sem antes se estabelecer um diagnóstico preciso e a manipulação deste insumo quando em desacordo com as BPM.

O doseamento da concentração sérica de 25(OH)D3 é a ferramenta mais adequada na avaliação da carga corpórea para o estabelecimento de um regime terapêutico seguro numa base individual. A farmácia magistral contribui de forma relevante neste aspecto, uma vez em que foge das dosagens 'genéricas' produzidas pela indústria, possibilitando tratamentos personalizados, seguros e de qualidade, dentro de uma conduta de BPM. Não obstante, a presença constante do profissional farmacêutico, neste estabelecimento possibilita a orientação adequada do paciente tanto em relação a sua terapia medicamentosa quanto a não-medicamentosa.

Por fim, a execução da farmacovigilância em relação ao uso do colecalciferol tem sido um desafio, sobretudo, pela dificuldade em identificar os sintomas clínicos associados à sua utilização. Além disso, a necessidade de um acompanhamento farmacoterapêutico mais efetivo, como o monitoramento da resposta terapêutica juntamente ao prescritor, deve ser tratada como uma perspectiva a ser atingida.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade (FECDA) e ao Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC), ambos situados na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

REFERÊNCIAS

1. Unger MD. Determinação dos níveis de vitamina D em uma amostra de indivíduos saudáveis da população brasileira. [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
2. Pinheiro TM. A Importância Clínica da Vitamina D. [Dissertação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa. 2015.
3. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-81. DOI: 10.1056/NEJMr070553.
4. Fraser WD, Milan AM. Vitamin D Assays: Past and Present Debates, Difficulties, and Developments. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92 (2): 118-127. DOI: 10.1007/s00223-012-9693-3.
5. Lichtenstein A, Ferreira-Junior M, Sales MM, Aguiar FB, Fonseca LAM, Sumita NM, Duarte AJS. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2013; 59 (5): 495-506. DOI: 10.1016/j.ramb.2013.05.002.

6. Pesarini JR. Níveis séricos de vitamina D associados com indicadores da síndrome metabólica na população brasileira. [Dissertação]. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista; 2013.
7. Wimalawansa SJ. Vitamin D in the New Millennium. *Curr Osteoporosis Rep.* 2012; 10(1):4-15. DOI: 10.1007/s11914-011-0094-8.
8. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2013; 8, (1): 32-39. DOI: 10.1016/j.rpedm.2012.12.001.
9. Marins TA, Galvão TFG, Korkeas F, Malerbi DAC, Ganc AJ, Korn D, Wagner J, Guerra, JCC, Borges-Filho WM, Ferracini FT, et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. *Einstein.* 2014; 12(2): 242-244. DOI: 10.1590/S1679-45082014RC2860.
10. IOM. Institute of medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
11. Paula FJ, Rosen CJ. Vitamin D safety and requirements. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 523(1):64-72. DOI: 10.1016/j.abb.2011.12.002.
12. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(1): 76-89. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
13. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(1):6-18.
14. Gallo E, Giocaliere E, Pugi A, Menniti-Ippolito F, Bettoni D, Capurro F, Pieraccine G, Moneti G, Mugelli A, Firenzuoli F, et al. Lack of standardization in a cod liver oil dietary supplement: Three cases of hypervitaminosis D. *Eur J Integr Med.* 2010; 2(17):217-265. DOI: 10.1016/j.eujim.2010.09.176.
15. Jacobsen RB, Hornek BW, Schimidt GA, Schilling ML. Hypervitaminosis D Associated with a Vitamin D Dispensing Error. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(10): 52. DOI: 10.1345/aph.1Q330.
16. Lorencio FG, Rubio E, Navarro IB, Sacristán BP, Rodríguez RP, López FJG. Hypercalcemia, hypervitaminosis A and 3-epi-25-OH-D3 levels after consumption of an “over the counter” vitamin D remedy. A case report. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50(6): 2106-2108. DOI: 10.1016/j.fct.2012.03.001.
17. Guerra V, Neto OMV, Laurindo AF, De Paula FJ, Moya-sés Neto M. Hipercalcemia e prejuízo de função renal associados à intoxicação por vitamina D: relato de caso. *J Bras Nefrol.* 2016; 38(4):466-469 DOI: 10.5935/0101-2800.20160074.
18. Sath S, Shah S, Rafiq SN, Jeelani I. Hypervitaminosis D in Kashmiri Population: A Case Series of 11 Patients. *Int. J. Med. Sci.* 2016; 3(2):1-6 DOI: 10.14445/23939117/IJMS-V3I2P10.
19. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, Newman, LG. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96 (12):3603-3608. DOI: 10.1210/jc.2011-1443.
20. Bell DA, Crooke MJ, Hay N, Glendenning P. Prolonged vitamin D intoxication: presentation, pathogenesis and progress. *Intern Med J.* 2013; 43(10):1148-1150. DOI: 10.1111/imj.12269.
21. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. *Diário Oficial da União*, nº 132, 11 de julho de 2007. Seção 2, p. 29-58.
22. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. *Diário Oficial da União*, nº 228, 24 de novembro de 2008, Seção 1, p. 58-9.
23. Ferreira AO. Guia Prático da Farmácia Magistral. 3.ed. Juiz de Fora, 2008.
24. Penn J, Chaar B, Rose G, Moles R. Pharmacists’ influences on prescribing: validating a clinical pharmacy services survey in the Western Pacific Region. *Res Social Adm Pharm.* 2015;11(1):63-73. DOI: 10.1016/j.sapharm.2014.04.001.
25. Bueno MM. Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
26. Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
27. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira, Lazaretti-Castro, M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58/5. DOI: 10.1590/0004-2730000003388.
28. Stokes CS, Lammert F. Vitamin D supplementation: less controversy, more guidance needed. 2016. DOI: 10.12688/fl1000research.8863.1.
29. Dimitris MC, Perumal N, Craig-Barnes HA, Leadley M, Mahmud AA, Baqui AH, Roth DE. Effect of weekly high-dose vitamin D3 supplementation on serum cholecalciferol concentrations in pregnant women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;158:76-81. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.007.
30. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA. Pharmacokinetics of oral vitamin D3 and calcifediol. *Bone.* 2014; 59:14-19. DOI: 10.1016/j.bone.2013.10.014.



31. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E. Vitamin D2 or vitamin D3? *Rev Med Internet*. 2008; 29(10):815-820. DOI: 10.1016/j.rev-med.2008.03.003.
32. Remondi FA, Oda S, Cabrera MAS. Não adesão à terapia medicamentosa: da teoria a prática clínica. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2014; 35(2):177-185.
33. CCG. Clinical commissioning group. *Vitamin D Clinical Guideline*. Cumbria, 2013.
34. WHO. *Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women*. Geneva, World Health Organization, 2012.
35. The 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.
36. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2014; 53(2):367-374. DOI: 10.1007/s00394-013-0634-3.
37. Lhamo Y, Chugh PK, Tripathi CD. Vitamin D Supplements in the Indian Market. *Indian J Pharm Sci*. 2016; 78(1):41-47.
38. Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Gadpayle AK. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. *Nutrition*. 2017;34:76-81. DOI: 10.1016/j.nut.2016.09.014.
39. Moysés-Neto M, Guimarães FM, Ayoub FH, Vieira-Neto OM, Costa JA, Dantas M. Acute renal failure and hypercalcemia. *Ren Fail*. 2006;28(2):153-159.
40. Zaslavsky C, Gus I. Idoso: Doença Cardíaca e Comorbidades. *Arq Bras Cardiol*. 2002(79):635-639. DOI: 10.1590/S0066-782X2002001500011.
41. Andrade MA, Silva MVS, Freitas O. Assistência Farmacêutica como Estratégia para o Uso Racional de Medicamentos em Idosos. *Semina: Ciênc Bio e da Saúde*. 2004; 25(1). DOI: 10.5433/1679-0367.2004v25n1p55.

**APÊNDICE D - ARTIGO “CRITICAL ANALYSIS ON THE USE OF
CHOLECALCIFEROL AS A COVID-19 INTERVENTION: A NARRATIVE REVIEW”,
PUBLICADO PELA REVISTA SÃO PAULO MEDICAL JOURNAL EM 2021.**

<https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0532.02112020>

Critical analysis on the use of cholecalciferol as a COVID-19 intervention: a narrative review

Stephanye Carolyne Christino Chagas^I, Francisca Sueli Monte Moreira^{II}, Irla Carla França Barbosa^{III}, Osvaldo de Sousa Leal Júnior^{IV},
Leila Bastos Leal^V, Davi Pereira de Santana^{VI}

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brazil

^IMSc. Pharmacist and Doctoral Student,
Department of Pharmaceutical Sciences,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife (PE), Brazil.

✉ <https://orcid.org/0000-0002-1252-8000>

^{II}PhD. Pharmacist and Adjunct Professor,
Department of Pharmaceutical Sciences,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife (PE), Brazil.

✉ <https://orcid.org/0000-0001-7069-750X>

^{III}MSc. Pharmacist and Doctoral Student,
Department of Pharmaceutical Sciences,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife (PE), Brazil.

✉ <https://orcid.org/0000-0001-8361-403X>

^{IV}MD, MSc. Family Health Doctor, Health Sciences
and Sports Center, Universidade Federal do Acre
(UFAC), Rio Branco (AC), Brazil.

✉ <https://orcid.org/0000-0002-8247-890X>

^VMSc, PhD. Pharmacist and Associated Professor,
Department of Pharmaceutical Sciences,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife (PE), Brazil.

✉ <https://orcid.org/0000-0003-3017-9120>

^{VI}MSc, PhD. Pharmacist and Full Professor,
Department of Pharmaceutical Sciences,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife (PE), Brazil.

✉ <https://orcid.org/0000-0001-5557-4261>

KEYWORDS (MeSH terms):

Vitamin D.
Cholecalciferol.
COVID-19 [supplementary concept].
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
[supplementary concept].
Coronavirus.

AUTHORS' KEY WORDS:

SARS-CoV-2.
Viral infection.
Prevention.
Treatment.

ABSTRACT

BACKGROUND: The World Health Organization has declared that a pandemic situation exists in relation to the disease caused by the new coronavirus, COVID-19. So far, the absence of a vaccine against the new coronavirus has led people worldwide to seek various therapeutic alternatives, including use of cholecalciferol.

DESIGN AND SETTING: Narrative review developed by a research group at a public university in Recife (PE), Brazil.

METHODS: We searched the literature on the use of cholecalciferol for prevention or treatment of COVID-19, using the MEDLINE and LILACS databases, with the keywords "vitamin D"; "cholecalciferol"; "SARS-CoV-2"; "COVID-19" and "coronavirus", from January 1, 2020, to June 10, 2020. Narrative reviews, cohort studies and ecological studies were selected.

RESULTS: We retrieved 32 references, of which 8 were considered eligible for intensive review and critical analysis. These comprised five narrative reviews, two observational studies and one protocol proposal. Most of the studies selected reported positive effects from use of vitamin D for prevention or treatment of COVID-19. However, there was little quantitative data to assess the real impact of using this vitamin as an intervention against this disease.

CONCLUSIONS: Current studies on vitamin D used for purposes other than bone health promotion cannot be taken as support to justify its use in a disease as recent as COVID-19. Studies of greater robustness, with higher levels of clinical evidence, need to be conducted. Rational use of this vitamin needs to be ensured, thereby minimizing the impacts on the patient and the public healthcare system.

INTRODUCTION

In December 2019, a disease caused by a new coronavirus, COVID-19, caused an epidemic in China and then spread rapidly around the world.¹ The clinical spectrum of the disease caused by the new coronavirus is broad, covering asymptomatic infection, mild infection of the upper respiratory tract and severe pneumonia with respiratory failure. COVID-19 has led many patients to require hospitalization and semi-intensive or intensive care.^{2,3} Most complications and deaths have been reported among elderly patients with evidence of underlying diseases, such as cardiovascular, lung or kidney diseases, or cancer.⁴

So far, the absence of a vaccine for the new coronavirus has led people around the world to seek a variety of therapeutic alternatives. Consequently, sales of several drugs that have not been proven to be effective for treating COVID-19 have increased. In Brazil, one of the drugs that have contributed to this statistic was cholecalciferol, also known as vitamin D3. According to data released by the Brazilian Federal Pharmacy Council, the sale of vitamin D grew by about 35% in the first months of 2020, compared with 2019.⁴ One of the reasons for this increase is that some reports correlating use of cholecalciferol with an improvement in the immune response and reduced risk of respiratory tract infections have been published.⁵⁻⁹ However, it needs to be emphasized that these associations have so far only been reported in observational studies and have not been confirmed through controlled clinical studies.¹⁰

The role of vitamin D in promoting bone health is now well established. Nonetheless, the amounts of supplemental vitamin D to be used remain a subject of constant debate in the 21st century.¹¹ However, use of cholecalciferol to treat a disease as recent as COVID-19, which is not supported by randomized clinical studies, inevitably falls into the category of irrational use. Irrational use of medicines is a matter of general concern for healthcare professionals, institutions and authorities.

This relates not to the intrinsic risk of the product but, rather, reflects flaws or errors within the process of using it that put users' safety at risk. Incidents with medications can result in physical, social or psychological damage to the patient, as well as contributing to longer hospital stay, which results in cost. These considerations also gain much greater weight in the context of the current pandemic.^{12,13}

Some studies have investigated the use of cholecalciferol as a therapeutic alternative for prevention or treatment of COVID-19, but no reviews focusing on critical analysis of this use have yet been conducted.

OBJECTIVE

The objective of the current narrative review was to evaluate the proposition of using cholecalciferol for prevention or treatment of COVID-19 and the resulting implications.

METHODS

We conducted a review of the literature considering the period from January 1, 2020, to June 10, 2020. We used the MEDLINE database (via PubMed) and LILACS (via Virtual Health Library) to identify relevant articles from the starting point of a structured question, created in accordance with the acronym PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcomes). The population was defined as "patients with a confirmed or probable diagnosis of COVID-19 infection" and the intervention considered was "vitamin D".

Because the analysis sought to find evidence about the use of a drug that would contribute to the clinical condition of the disease caused by the new coronavirus, terms that specified comparators, outcomes and types of study were not used. Different combinations of keywords and MeSH terms were used as search strategies to ensure a broad search strategy: "vitamin D", "cholecalciferol", "SARS-CoV-2", "COVID-19" and "coronavirus".

Firstly, the titles and abstracts of the references identified through the search strategy were screened, so that potentially eligible studies were preselected. Studies that were human trials, in English or Portuguese, in which immunological parameters in response to the viral infection caused by the new coronavirus were observed, were considered eligible. Animal studies, studies in languages other than Portuguese or English, letters, comments, reports, technical notes and editorial notes were excluded.

The articles thus selected were read in full, independently, by two authors. In cases of disagreement, a third reviewer was consulted. The following data were extracted: author, year of publication, country, study design, age of subjects (years on average), type of coronavirus, sample size, proportion of men (%), funding sources, intervention, comparator, outcomes (clinical, laboratory). In the second stage, the methodological quality and the risk of bias in the text were fully assessed using the Joanna Briggs and

STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) tools.^{14,15}

RESULTS

From the search in the databases, 32 references were identified. After screening the titles and abstracts, eight studies were considered eligible for critical analysis. The search in LILACS using the keywords led to four results concerning the specific topic of interest, but these were excluded in accordance with the eligibility criteria, as described in Table 1.

The article selection process is detailed in Figure 1. In this process, out of the 32 records identified, only 23 remained after

Table 1. Search of the literature in medical databases, with search strategies used for each database and number of articles extracted

Database	Research strategies	Articles found
MEDLINE (via PubMed)	(Cholecalciferol) AND (coronavirus) OR (COVID-19) OR (SARS-COV2).	8
	(Vitamin D) AND (coronavirus) OR (COVID-19) OR (SARS-COV2).	20
LILACS (via Virtual Health Library)	(Cholecalciferol) AND (coronavirus) OR (COVID-19) OR (SARS-COV2).	0
	(Vitamin D) AND (coronavirus) OR (COVID-19) OR (SARS-COV2).	4

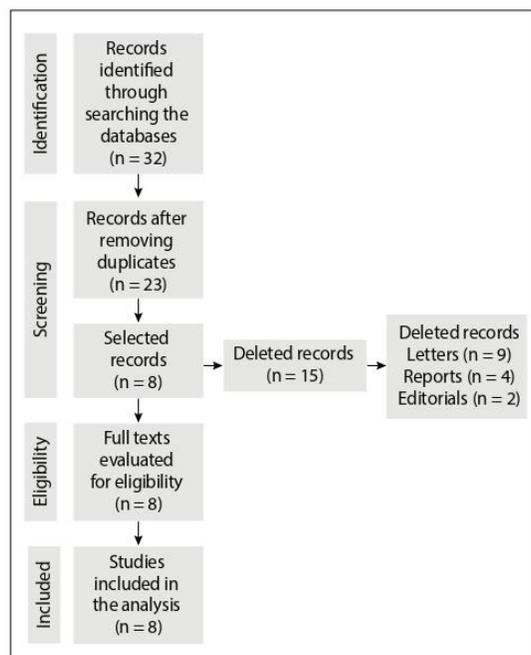


Figure 1. Flow diagram of the study selection process.

removing duplicates and, of these, only eight were selected as eligible, while the other 15 references were excluded through the criteria determined in the methodology, since they were letters, reports or editorials.

Most of the studies included in this review were narrative reviews ($n = 5$), and there was also one protocol proposal. For these, it was not possible to apply any tool to make an evidence-based critical evaluation. The remaining two studies were observational: one of retrospective nature and the other, an ecological cohort. Only these two studies were evaluated in relation to methodological quality and risk of bias. Despite a lack of robust quantitative data on vitamin D as an intervention against COVID-19, these two studies recommended its use.

DISCUSSION

Main findings

The urgent need to combat the current pandemic of the new coronavirus has led to publication of several new papers suggesting alternative means of therapeutic support, such as use of vitamin D. However, none of these studies have presented high methodological quality. The current review included eight studies, among which there were five narrative reviews, one observational study, one ecological study and one retrospective cohort study. The small number of primary studies on vitamin D for treating COVID-19 made the review difficult since narrative reviews have a high potential for bias.

Analysis on the protocol of the observational study

The study published by Caccialanza et al. suggested that vitamin D3 could be included in a protocol for early nutritional supplementation among patients with COVID-19, outside of the intensive care unit, with the aim of preventing or limiting malnutrition.¹⁶ This clinical protocol was based on evidence from other studies on the use of vitamin D, added to different dietary supplements, for care relating to various viral infections. However, all the studies used in this article to justify the use of this vitamin in relation to non-skeletal clinical conditions, emphasized that the antiviral mechanism of vitamin D had not been fully established, and might not accurately represent its systemic influence. Therefore, it was concluded in those studies that there was a need to conduct well-designed clinical trials.⁵⁻⁹

Critical analysis on the narrative reviews

Although the role of vitamin D used for purposes other than bone health promotion is not well established, the five narrative reviews listed in our search were based on the supposed role of this vitamin in providing immunity and/or treating viral respiratory infections, with the aim of suggesting that it might be possible to use it as an intervention tool against COVID-19.¹⁷⁻²¹

According to Iddir et al., vitamin D has the particular capacity to interfere with viral cell infection through interaction with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) cell input receptors (which are responsible for allowing the virus to enter the host cell).²¹ However, some studies have suggested that vitamin D can downregulate the ACE2 receptor, thus decreasing the risk of COVID-19 infection. On the other hand, other studies have suggested that vitamin D positively regulates ACE2, which would increase the level of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, thereby indicating contradictory results with limited evidence.²²

Additionally, the narrative review published by Zabetakis et al.²⁰ also showed that the data on vitamin D and immune function is ambiguous. A meta-analysis on 25 randomized clinical trials, including 11,000 patients cited by these authors, analyzed the general protective effect of vitamin D supplementation against acute respiratory diseases. However, those trials were inconclusive. Moreover, other studies on vitamin D have not shown that this has any benefit beyond bone health promotion.^{21,23} Nonetheless, several authors have speculated that occurrences of low levels of vitamin D may play a role in enabling high incidence of COVID-19, especially because these outbreaks have occurred in winter, as exemplified in a study published by Grant et al.^{17,20}

Grant et al. analyzed the role of vitamin D in reducing the risk of respiratory tract infections, through an epidemiological study on influenza and COVID-19 and how vitamin D supplementation can be a useful measure for reducing the risk. According to this narrative review, the evidence that vitamin D has a role in reducing the risk of COVID-19 includes the following facts: the outbreak was during the northern hemisphere winter, when the concentrations of 25(OH)D are at their lowest; the number of cases in the southern hemisphere near the end of its summer was low; vitamin D deficiency contributes to acute respiratory distress syndrome; and lethality rates increase with age and with chronic disease comorbidity, which are both associated with lower concentrations of 25(OH)D.¹⁷

Not surprisingly, it has been found that serum levels of 25(OH)D are lower in patients with moderate to severe forms of COVID-19, since the comorbidities commonly presented by these individuals (chronic diseases, inflammatory diseases, obesity and diabetes) are primarily associated with vitamin D deficiency. However, this association does not determine causality and, so far, no randomized clinical study has shown any benefit from use of vitamin D in relation to prevention or treatment of COVID-19, as has been highlighted by the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM).¹⁰

The review carried out by Grant et al.¹⁷ used data from many articles to address the possible extra-bone effects from use of vitamin D. However, most of these studies were observational and presented high risk of bias. Five clinical studies correlating use

of vitamin D with colds and flu are mentioned in the review by Grant et al., but only two of these reported any beneficial effects.²⁴⁻²⁸ Those authors further stated that, to reduce the risk of infection, it is recommended that people at risk of influenza and/or COVID-19 should consider taking 10,000 international units (IU)/day of vitamin D3 for a few weeks to rapidly increase their concentrations of 25(OH)D, followed by 5,000 IU/day.¹⁷

Nevertheless, another narrative review, published by Hribar et al.,¹⁹ also suggested that daily supplementation of 2,000-5,000 IU/day of vitamin D3, specifically for elderly people with Parkinson's disease, could offer additional protection against COVID-19.¹⁹ Grant et al. also argued that, for the treatment of people infected with COVID-19, higher doses of vitamin D 3 might be useful.¹⁷

Likewise, a narrative review published by Calder et al.¹⁸ showed, among other conclusions, that supplementation above the recommended dose, but within the safety limits for specific nutrients such as vitamins C and D was necessary in order to increase the resistance to respiratory infections, such as those caused by COVID-19.¹⁸

Although the authors of the narrative reviews emphasized that further studies were needed because of the current situation relating to the outbreak of COVID-19, it needs to be emphasized that, although the possible extraskeletal action of vitamin D is a topic of scientific interest, no indications for prescription of vitamin D supplementation aimed at effects beyond bone health promotion have yet been approved.¹⁰ Consequently, additional research, with better methodological quality and evidence, is needed before any determination can be made regarding the prophylactic or therapeutic value of vitamin D against COVID-19.²⁹

Critical analysis on the original studies

Two original studies, a cross-sectional/ecological study published by Ilie et al.³⁰ and a retrospective cohort study published by D'Avolio et al.,³¹ suggested that a relationship exists between serum vitamin D levels and COVID-19 infection.

The cross-sectional/ecological study published by Ilie et al.³⁰ showed that there were significant associations between vitamin D levels, the number of cases of COVID-19 and the mortality caused by this infection. These authors suggested that, in several European countries, serum vitamin D levels were strongly associated with the numbers of cases of the disease caused by the new coronavirus and that supplementation with this vitamin could protect against infection by SARS-CoV-2.³⁰ However, they did not clarify the period of the year over which the serum vitamin D levels were verified in the countries evaluated. This is important because these serum levels are derived from exposure to sunlight, which is influenced by several factors such as latitude, season and local weather conditions.³² Furthermore, the number of cases per country is affected by the number of tests performed and also by the different measures taken to prevent spreading of the infection.

Therefore, the results from this study need to be interpreted cautiously. The authors themselves emphasized that the hypothesis towards which their study pointed would need to be taken forward and investigated using study designs of greater robustness.

The retrospective cohort study published by D'Avolio et al.³¹ proposed that concentrations of 25-hydroxyvitamin D would be lower in patients with SARS-CoV-2 who were positive for C-reactive protein (CRP).³¹ The study was conducted in Switzerland, among 1,484 patients of both sexes and of ages ranging from 18 to 70 years. However, although its design presented greater strength of evidence than the studies cited above (observational study and narrative reviews), no inclusion/exclusion criteria were established among the study groups. Thus, the only variables assessed were sex and age. Consequently, the profile of the patients seen remained unclear with regard to disease severity, and the description of the study subjects did not allow verification of whether the populations were comparable. Considering that most complications and deaths due to COVID-19 have been reported among elderly patients with evidence of underlying diseases, such as cardiovascular, pulmonary or kidney disease, or cancer, the limiting criteria established in this study increased the risk of bias.¹ Additionally, it needs to be considered that vitamin D levels may also vary according to hormonal, genetic and nutritional factors.³³ Thus, the analysis did not allow identification of whether vitamin D deficiency was an underlying illness rather than the cause. Confounding factors would therefore possibly arise, especially due to the lack of information about the population at the baseline, which could influence the direction of the results. Although the authors considered some of these factors, they did not describe the strategies used to deal with confounding factors.

Therefore, it becomes evident that further research needs to be conducted, especially given that the amount of supplemental vitamin D to be administered continues to be a matter for debate in the 21st century, even in relation to well-established diseases such as those linked to mineral metabolism. The discussion becomes even more complex with regard to a disease as recent as that caused by the new coronavirus.^{11,34}

Thus, the urgent need to combat the current pandemic must not override the need to make rational use of medicines. In the case of cholecalciferol, several studies have suggested that vitamin D intoxication may occur when doses greater than 10,000 IU are administered daily, for periods lasting from several months to some years.³⁵ Therefore, building up a toxic dose of vitamin D through supplementation is a real possibility. This can lead to consequences such as hypercalcemia and hypercalciuria, with consequent risks of renal failure, seizures and death.^{10,36,37}

In Brazil, medications are responsible for more than 52% of intoxications in this country, and 15% to 20% of hospital budgets are spent on treatment of complications resulting from them.^{38,39} Considering that public healthcare systems worldwide are becoming

depleted through the current pandemic, it is essential that events caused by irrational use of medicines should be avoided and that extrapolation of their use to form treatments for COVID-19 should be discussed better and be based on well-supported clinical studies.

Strengths and limitations

The articles included in this review generated heterogeneous data because of the diversity in the design of the studies (five narrative reviews, two observational studies and one treatment protocol).

The main limitation of this review was the lack of tools for methodological assessment of narrative reviews. Nonetheless, these reviews were maintained in the present study in view of the scarcity of data on the use of vitamin D for treatment of COVID-19. The studies lacked high levels of scientific evidence to support their conclusions.

As far as we know, this was the first study to critically review and evaluate the use of vitamin D as an intervention tool for treatment of COVID-19. Thus, this study is of great value for safe decision-making regarding rational use of this medicine in the context of the current pandemic.

CONCLUSIONS

In the studies included through the systematic search of this review, no robust and conclusive evidence regarding the effectiveness of the use of vitamin D for prevention or treatment of COVID-19 was identified. The studies analyzed presented limitations regarding their designs and methodologies, which implied high risk of bias.

Thus, the current studies on use of vitamin D for purposes other than bone health promotion cannot be taken as support for justifying its use in a disease as recent as COVID-19. Hence, further studies with greater robustness of clinical evidence need to be conducted. Through this, rational use of this vitamin will be ensured and the impacts on patients and the public healthcare system will be minimized.

REFERENCES

- World Health Organization. Folha Informativa COVID-19 – Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. 2020. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:COVID-19&Itemid=875#vacina. Accessed in 2020 (Sep 14).
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. PMID: 32109013; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. PMID: 31986264; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Brazilian Federal Pharmacy Council. Survey shows how Covid-19's fear impacted drug sales [Levantamento mostra como o medo da Covid-19 impactou venda de medicamentos]. 2020. Available from: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5747>. Accessed In 2020 (Sep 14).
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194-200. PMID: 21242105; <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.12.006>.
- Havers F, Smeaton L, Gupte N, et al. 25-hydroxyvitamin D insufficiency and deficiency is associated with HIV disease progression and virological failure post-antiretroviral therapy initiation in diverse multinational settings. *J Infect Dis*. 2014;210(2):244-53. PMID: 24799602; <https://doi.org/10.1093/infdis/jlu259>.
- Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza – Prevention or therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. PMID: 30115864; <https://doi.org/10.3390/ijms19082419>.
- Jiménez-Sousa MÁ, Martínez I, Medrano LM, Fernández-Rodríguez A, Resino S. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: Influence on immunity and disease. *Front Immunol*. 2018;9:458. PMID: 29593721; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00458>.
- Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019;29(2):1-16. PMID: 30614127; <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>.
- Brazilian Society of Endocrinology and Metabology. Clarification Note from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) and the Brazilian Association for Bone Assessment and Osteometabolism (ABRASSO): Vitamin D and Covid-19 [Nota de Esclarecimento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO): Vitamina D e Covid-19]. 2020. Available from: <https://www.endocrino.org.br/nota-de-esclarecimento-vitamina-d-e-covid-19/>. Accessed in 2020 (Sep 14).
- Bartoszynski T, Shelah S. A Note on Small Sets of Reals. *C R Acad Sci Paris*. 2018;356(1):1053-61. <https://doi.org/10.1016/j.crma.2018.11.003>.
- Leendertse AJ, Van Den Bernt PM, Poolman JB, et al. Preventable Hospital Admissions Related to Medication (HARM): Cost analysis of the HARM study. *Value Heal*. 2011;14(1):34-40. PMID: 21211484; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.10.024>.
- Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, Sonal Sekhar M. Systemic review on drug related hospital admissions – A pubmed based search. *Saudi Pharm J*. 2015;23(1):1-8. PMID: 25685036; <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.05.006>.
- Munn Z, Moola S, Lisy K, Riltano D, Tufanuru C. Chapter 5: Systematic reviews of prevalence and incidence. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-06>.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65. PMID: 20549022; <https://doi.org/10.1590/s0034-89102010000300021>.
- Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019

- novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*. 2020;74:110835. PMID: 32280058; <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>.
17. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):1-19. PMID: 32252338; <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.
 18. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer E. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(4):1181. PMID: 32340216; <https://doi.org/10.3390/nu12041181>.
 19. Hribar CA, Cobbold PH, Church FC. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sci*. 2020;10(5):6-13. PMID: 32397275; <https://doi.org/10.3390/brainsci10050284>.
 20. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*. 2020;12(5):1466. PMID: 32438620; <https://doi.org/10.3390/nu12051466>.
 21. Iddir M, Brito A, Dingo G, et al. Strengthening the Immune system and reducing Inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1-39. PMID: 32471251; <https://doi.org/10.3390/nu12061562>.
 22. Brasil. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia e I, Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. Daily evidence report / COVID-19 [Informe Diário de Evidências | COVID-19]. 2020. Available from: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/29/N34-InformeDiario-referente-21-05.pdf>. Accessed in 2020 (Sep 14).
 23. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. PMID: 28202713; <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
 24. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-60. PMID: 20219962; <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>.
 25. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food Funct*. 2014;5(9):2365-70. PMID: 25088394; <https://doi.org/10.1039/c4fo00371c>.
 26. Zhou J, Du J, Huang L, et al. Preventive effects of Vitamin D on seasonal influenza A in Infants: A multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):749-54. PMID: 29315160; <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001890>.
 27. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, et al. Effect of vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(2):176-83. PMID: 30328294; <https://doi.org/10.1111/irv.12615>.
 28. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1088-95. PMID: 30601999; <https://doi.org/10.1093/ibd/izy346>.
 29. Brasil. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia e I e I, Saúde. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Patients with COVID-19 [Vitamina D Na Prevenção e Tratamento de Pacientes Com COVID-19]. 2020. Available from: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/13/VitaminaD-COVID19-atualizacaoA.pdf>. Accessed in 2020 (Sep 14).
 30. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1195-8. PMID: 32377965; <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>.
 31. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1-7. PMID: 32397511; <https://doi.org/10.3390/nu12051359>.
 32. Lichtenstein A, Ferrelra-Júnior M, Sales MM, et al. Vitamin D: Non-skeletal actions and rational use. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(5):495-506. PMID: 24094756; <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>.
 33. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364(3):248-54. PMID: 21247315; <https://doi.org/10.4161/derm.19829>.
 34. Chagas SCC, Ferrucci MAP, Carvalho JCM, et al. Colecalciferol: A critical analysis of manipulated and industrialized products [Colecalciferol: Uma análise crítica de produtos manipulados e industrializados]. *Infarma - Ciências Farm*. 2018;30(4):218. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v30.e4.a2018.pp218-229>.
 35. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):6-18. PMID: 17209171; <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.6>.
 36. Moysés-Neto M, Guimarães FM, Ayoub FH, et al. Acute renal failure and hypercalcemia. *Ren Fail*. 2006;28(2):153-9. PMID: 16538974; <https://doi.org/10.1080/08860220500531005>.
 37. Guerra V, Vieira Neto OM, Laurindo AF, Paula FJ, Moysés Neto M. Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report. *J Bras Nefrol*. 2016;38(4):466-9. PMID: 28001186; <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160074>.
 38. Andrade SM, Cunha MA, Holanda EC, et al. Characterization of the profile of drug intoxications by self-medication in Brazil, from 2010 to 2017 [Caracterização do perfil das intoxicações medicamentosas por automedicação no Brasil, durante o período de 2010 a 2017]. *Res Soc Dev*. 2020;53(9):1689-99. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3952>.
 39. National System of Toxic-Pharmacological Information. SINITOX. National Data between 2008-2011 [Dados Nacionais entre 2008-2011]. Available from: http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=379. Accessed in 2020 (Sep 14).

Authors' contributions: Chagas SCC, Moreira FSM, Barbosa ICF, Leal O, Leal LB and Santana DP: substantial contributions to the conception or design of the work; or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work or revising it critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published. The authors agree to be accountable for all aspects of the work and for ensuring that questions relating to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements: We are grateful for support from Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade (FECDA/UFPE; 205866.1139.125650.24112016), the extension program of Universidade Federal de Pernambuco (PROEXC/UFPE; 354047.1959.125650.16042020) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; 88882.380082/2019-01)

Sources of funding: None

Conflicts of interest: None

Date of first submission: September 11, 2020

Last received: September 11, 2020

Accepted: November 2, 2020

Address for correspondence:

Stephanye Carolyne Christino Chagas
Departamento de Ciências Farmacêuticas, Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC)
R. Prof. Arthur de Sá, s/nº
Cidade Universitária — Recife (PE) — Brasil
CEP 51011-000
Tel. (+55 81) 3302-6590
E-mail: carolchagas.90@gmail.com