



## CONSUMO DE VITAMINA D DURANTE A PANDEMIA DE COVID – 19 E IMPACTOS NA SAÚDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Paola Micaely Pivetta de Mello, Luis do Nascimento Ortega

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. E-mail: [paola.pivettamello@gmail.com](mailto:paola.pivettamello@gmail.com)

### RESUMO

Durante a pandemia de COVID-19, a vitamina D teve seu consumo muito indicado pelas ações no sistema imune. Este estudo descreve o consumo de vitamina D durante a pandemia de COVID-19 e seu impacto na saúde através de revisão sistemática, seguindo o método Prisma. Foram utilizadas cinco bases de dados (PubMed, BVS, Scopus, CAPES e Embase). Dos 163 artigos encontrados, 11 foram selecionados após critérios de elegibilidade. Nove relacionaram a deficiência de vitamina D com COVID-19, um avaliou a administração de vitamina D na taxa de sobreviventes e um analisou a quantidade e valores da aquisição da vitamina D. Os níveis de vitamina D na pandemia são menores, assim como a exposição ao sol, principal forma de síntese da vitamina. Os estudos mostraram níveis mais baixos em casos mais graves e maior necessidade de ventilação não invasiva. Recomenda-se realização de mais estudo de elevados níveis de evidência.

**Palavras-chave:** vitamina D, pandemia por COVID-19, impactos na saúde.

### VITAMIN D INTAKE DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND HEALTH IMPACTS: A SYSTEMATIC REVIEW

#### ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, vitamin D consumption was highly indicated by the actions on the immune system. This study describes vitamin D intake during the COVID-19 pandemic and its impact on health through systematic review, following the Prisma method. Five databases were used (PubMed, BVS, Scopus, CAPES and Embase). Of the 163 articles found, 11 were selected after eligibility criteria. Nine associated vitamin D deficiency with COVID-19, one assessed vitamin D administration in survivor rate and one analyzed the amount and values of vitamin D acquisition. Vitamin D levels in the pandemic are lower, as is exposure to the sun, the main form of vitamin synthesis. Studies have shown lower levels in more severe cases and greater need for non-invasive ventilation. Further studies of high levels of evidence are recommended.

**Keywords:** vitamin D, COVID-19 pandemic, health impacts.

#### INTRODUÇÃO

A vitamina D é uma substância lipossolúvel precursora de hormônios e abrange um grupo de moléculas secosteróides oriundos do 7-deidrocolesterol. O colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) e o ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), são as duas principais formas que a vitamina se apresenta. O primeiro é sintetizado na pele por meio da luz solar, enquanto o segundo é encontrado em alguns peixes e plantas<sup>1</sup>.

Essa vitamina responsável por realizar um importante papel no metabolismo ósseo e no equilíbrio de cálcio e fósforo. Além disso, vários estudos tem revelado sua influência no processo de resposta imune. Essa interação parece ocorrer devido a sua ação sobre a regulação e diferenciação de células de defesa, como linfócitos, macrófagos, células dendríticas, células T e B e células *Natural Killer*<sup>2,3</sup>.

Vários fatores podem interferir na síntese de vitamina D, mas a principal causa de

deficiência da vitamina é a redução da exposição à radiação ultravioleta B. Sendo assim, em casos de carência, a suplementação tornou-se necessária para manter os níveis ideais<sup>4</sup>.

Durante a pandemia de COVID-19, com intuito de realizar tratamento precoce, foi usado uma combinação de medicamentos sem evidências científicas para essa finalidade. Incluídos no “Kit-covid” se encontravam Cloroquina, azitromicina, ivermectina e nitazoxanida. Somados a esses medicamentos, suplementos de zinco e das vitaminas C e D também eram muito indicados<sup>5</sup>.

Sendo assim, em meio a medo, incertezas e estímulo pela mídia e autoridades, a venda desses medicamentos aumentaram consideravelmente, seja por automedicação ou prescrição e uso *off label*, gerando uso irracional de medicamentos<sup>5</sup>.

O aumento do consumo de vitamina D durante a pandemia ocorreu em razão de suas ações no sistema imune. Essa vitamina desempenha função antiviral, e ao estimular a liberação de proteínas catelicidina e defensina em monócitos e macrófagos, inibe a replicação viral. Além disso, ela exerce um papel crucial estimulando a quimiotaxia dos linfócitos T e eliminando patógenos respiratórios, acarretando em apoptose e autofagia no epitélio infectado<sup>6</sup>.

Em alguns pacientes com COVID-19 que apresentavam sintomas graves, foram encontrados baixos níveis de linfócitos T. A relação da suplementação de vitamina D com o aumento do nível de linfócito T, pode ser uma das razões para o aumento de seu consumo durante a pandemia<sup>6</sup>.

A vitamina D é de grande importância para o organismo, sendo responsável por desempenhar diversas funções. Dentre estas, a homeostase do cálcio, para mantê-lo em concentrações séricas normais e também seu papel relevante sobre o sistema imunológico. Contudo, apesar de tantos benefícios, mantê-la em níveis ideais é essencial, devido que tanto sua deficiência quanto excesso podem trazer prejuízos<sup>7,8</sup>.

A deficiência da vitamina D pode acarretar em várias adversidades à saúde, como infecções, redução de densidade óssea, síndrome metabólica, doenças relacionadas à imunidade e também doenças cardiovasculares. O excesso, por sua vez, pode gerar toxicidade por essa vitamina, podendo ocorrer hipercalemia<sup>9</sup>.

O presente estudo tem por objetivo avaliar o impacto financeiro e os impactos na saúde pelo consumo de vitamina D durante a pandemia de COVID-19.

## MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão sistemática e segue o que é recomendado pelo método Prisma<sup>10</sup>. Para realizar o levantamento bibliográfico foram utilizadas cinco bases de dados eletrônicas, sendo elas PubMed, Portal Regional da BVS, Scopus, Portal de Periódicos CAPES e Embase. As palavras utilizadas para a busca nessas bases foram selecionadas a partir de pesquisas no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH).

O modelo População, Exposição, Controle, Outcome – desfecho (PECO) foi utilizado para a elaboração da pergunta que compõe o trabalho<sup>11</sup>, “houve impacto financeiro e na saúde da população com o aumento do consumo de Vitamina D durante a pandemia pela Covid 19?”. Sendo assim, a população que faz uso de vitamina D durante a pandemia de COVID-19 se refere a ‘P’, o consumo de Vitamina D por automedicação, prescrito e uso *off label* se refere a ‘E’, o consumo de Vitamina D antes da pandemia se refere a ‘C’ e o impacto financeiro e na saúde da população constituem o ‘O’.

As estratégias de busca usadas para o PubMed foram: ((COVID 19 OR SARS-CoV-2 Infection OR Infection, SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infections OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus OR Infection OR 2019-nCoV Disease OR 2019 nCoV Disease OR 2019-nCoV Diseases OR Disease, 2019-nCoV OR COVID-19 Virus Infection OR COVID 19 Virus Infection OR COVID-19 Virus Infections OR Infection, COVID-19 Virus OR Virus Infection, COVID-19 OR Coronavirus Disease 2019 OR Disease 2019, Coronavirus OR Coronavirus Disease-19 OR Coronavirus Disease 19 OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection OR SARS Coronavirus 2 Infection OR COVID-19 Virus Disease OR COVID 19 Virus Disease OR COVID-19 Virus Diseases OR Disease, COVID-19 Virus OR Virus Disease, COVID-19 OR 2019-nCoV Infection OR 2019 nCoV Infection OR 2019-nCoV Infections OR Infection, 2019-nCoV OR COVID19 OR COVID-19 Pandemic OR COVID 19 Pandemic OR Pandemic, COVID-19 OR COVID-19 Pandemics) AND (Vitamin D)) AND (Cost, Drug OR Costs, Drug OR Drug Cost). Para o

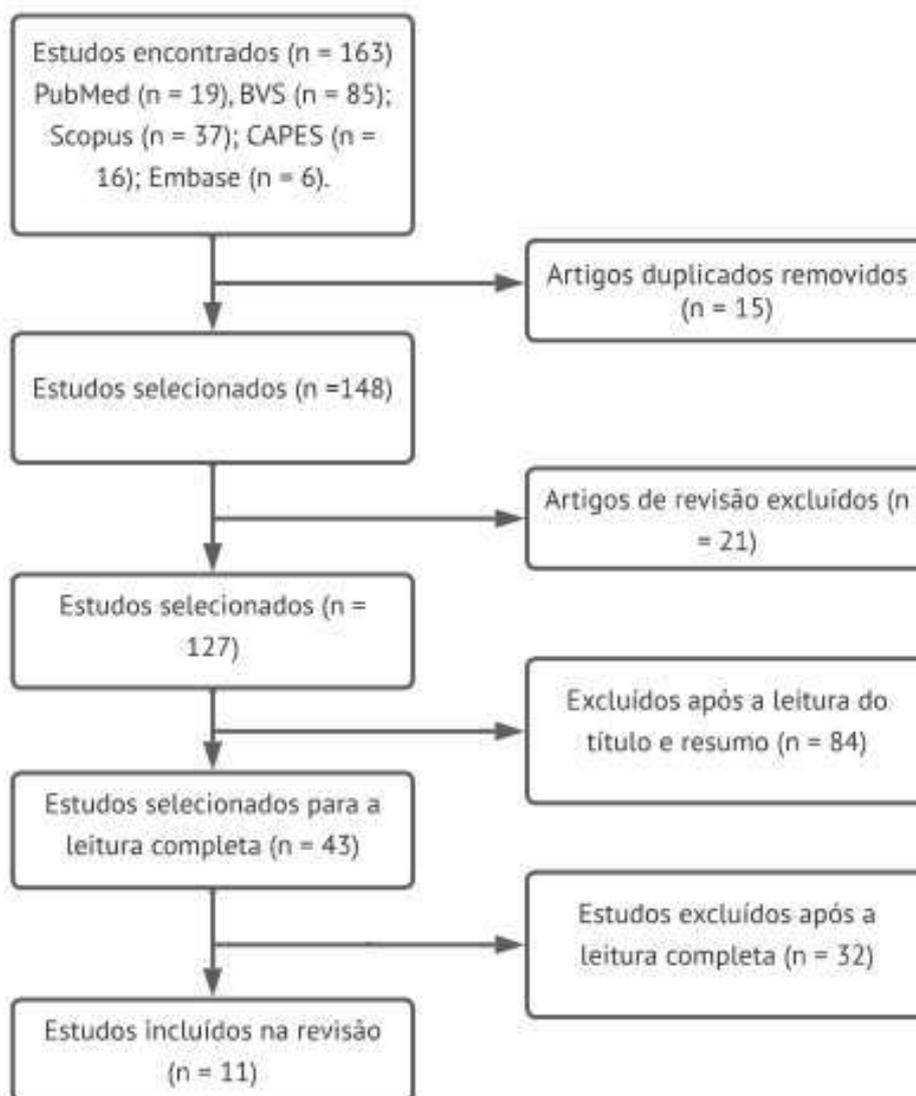
Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde: ("Vitamina D") OR ("vitamin D") AND (COVID-19) AND (Causalidade) OR (Causality) OR (Causalidad) AND ("Custos e Análise de Custo") OR ("Costs and Cost Analysis") OR ("Costos y Análisis de Costo") e os filtros: texto completo; Base de dados (MEDLINE e LILACS); Idioma (inglês, espanhol); ano (2020 a 2022). Para Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("Vitamina D") OR TITLE-ABS-KEY ("vitamin D")) AND TITLE-ABS-KEY (covid-19) AND TITLE-ABS-KEY (cost)) AND (LIMIT-TO (OA, "all")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English")). Para Portal de Periódicos CAPES: (vitamin D) AND (COVID-19) AND (drug cost) e os filtros: Ano (2020 a 2022) e idioma (inglês e espanhol). Para Embase: 'coronavirus disease 2019'/exp AND ('vitamin d'/exp OR 'vitamin d') AND ('drug cost'/exp OR 'drug cost' OR 'drug costs' OR 'drug expenditure' OR 'drug expense')

Para indexar os trabalhos selecionados através das buscas nas bases de dados, foi utilizado o software Mendeley Reference Manager na versão 2.77.0.185.

Para a seleção foram incluídos os artigos publicados entre os anos de 2020 e 2022, e nos idiomas: inglês, espanhol e português. Após a seleção, artigos de revisão e os estudos duplicados foram removidos e os demais foram selecionados após a leitura do título do artigo, resumo e o artigo inteiro, respectivamente.

## RESULTADOS

No fluxograma (Figura 1), que é baseado no modelo Prisma<sup>10</sup>, está sendo ilustrado o processo realizado para seleção dos estudos. Foram encontrados um total de 163 estudos, sendo incluído após todas as etapas 11 estudos (Tabela 1) com diferentes níveis de evidência<sup>12</sup>.



**Figura 1.** Fluxograma ilustrando o processo realizado para seleção dos estudos.

**Tabela 1.** Tipo de estudo com nível de evidência.

AUTORES	TIPO DE ESTUDO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Adami et al. <sup>13</sup>	Caso-controle	3a
Curriel et al. <sup>14</sup>	Caso-controle	3a
Malinowska et al. <sup>15</sup>	Caso-controle	3a
Baktash et al. <sup>16</sup>	Coorte prospectivo unicêntrico	2b
Elham et al. <sup>17</sup>	Caso-controle	3a
Jude et al. <sup>18</sup>	Caso-controle retrospectivo	3a
Katz et al. <sup>19</sup>	Transversal e retrospectivo	3b
Li et al. <sup>20</sup>	Estudo de coorte	2a
Macaya et al. <sup>21</sup>	Coorte retrospectivo	2a
Fiore et al. <sup>22</sup>	Coorte combinada retrospectivo, monocêntrico	2a
Paim et al. <sup>23</sup>	Transversal	3b

Entre os 11 estudos selecionados, 9 abordavam a relação entre deficiência de vitamina D e paciente com COVID-19, 1 estudo

abordava a efetividade da suplementação de vitamina D em pacientes com COVID-19 e 1 estudo se refere a uma coleta de dados realizada

para avaliar as quantidades e os valores das aquisições de produtos farmacêuticos que eram usados para o tratamento de COVID-19 pelos órgãos jurisdicionados ao Tribunal de Contas do Estado do Rio Grande do Sul, sendo um desses produtos a vitamina D.

Um estudo observacional retrospectivo analisou o nível sérico de vitamina D de 61 pacientes com COVID-19. Por meio dessa análise não foi encontrada relação entre o nível sérico da vitamina e idade ou sexo, mas descobriu-se que os pacientes com  $pO_2 < 60$  mmHg tinham nível de vitamina D mais baixos em comparação com pacientes com  $pO_2 \geq 60$  mmHg. Além disso, entre os 44 pacientes que apresentavam vitamina D  $< 20$  ng/mL, 56,8% tinham  $pO_2 < 60$  mmHg, enquanto entre pacientes com vitamina D  $\geq 20$  ng/mL apenas 29,4% apresentavam  $pO_2 < 60$  mmHg. Foi também reparado um risco 10 vezes maior de os pacientes que apresentavam  $pO_2 < 60$  mmHg receber ventilação não invasiva e um risco 4 vezes maior de precisarem de ventilação mecânica durante a internação<sup>13</sup>.

Outro estudo observacional retrospectivo apurou 1.811 pacientes com COVID-19 e 1.549 sem COVID-19 e então foi verificada a porcentagem desses pacientes que apresentavam vitamina D  $< 20$  nmol/L, 20-30 nmol/L e vitamina D  $> 30$  nmol/L. No grupo dos que não estavam com COVID-19, 45% apresentavam vitamina D menor que 20 nmol/L, 38% apresentavam entre 20-30 nmol/L e 17% mais que 30 nmol/L. Já no grupo com COVID-19, 66% apresentavam vitamina D  $< 20$  nmol/L, 20% apresentavam entre 20-30 nmol/L e 14% mais que 30 nmol/L. Neste grupo de COVID-19 os pacientes também foram divididos entre os que não estavam na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e os que estavam, e foi analisado a vitamina D. Dentre os não presentes na UTI, 64% apresentavam vitamina D  $< 20$  nmol/L, 21% apresentavam entre 20-30 nmol/L e 15% mais de 30 nmol/L. Já nos pertencentes à UTI, foi encontrado que 81% apresentavam vitamina D  $< 20$  nmol/L, 16% apresentavam entre 20-30 nmol/L e apenas 3% mais que 30 nmol/L. O estudo concluiu com esta análise que pacientes com COVID-19 na faixa etária entre 20 e 80 anos possuíam os níveis de vitamina D mais baixos que a população normal e que os admitidos em UTI geralmente tinham os níveis da vitamina ainda mais baixos<sup>14</sup>.

O estudo observacional retrospectivo foi realizado com 146 pacientes hospitalizados com COVID-19 e aborda a análise das concentrações

séricas de cálcio, magnésio, fosfato, albumina, creatinina e também vitamina D. Com relação a vitamina D, a partir da divisão dos pacientes em dois grupos: COVID-19 grave (saturação  $< 90\%$ ) e COVID-19 não grave (saturação  $> 90\%$ ), observou-se que a hipovitaminose D foi o distúrbio mais comum, além de ser encontrada associação significativa entre o aumento da mortalidade em quem possuía esse distúrbio<sup>15</sup>.

Um estudo de coorte prospectivo unicêntrico realizado com 105 pacientes com 65 anos ou mais hospitalizados em um hospital geral distrital no Reino Unido os separou em 2 grupos: COVID-19 positivo (70 pacientes) e COVID-19 negativo (35 pacientes) e então foi avaliado o status de vitamina D. O grupo positivo foi dividido em dois grupos, os que apresentavam vitamina D  $\leq 30$  nmol/L (55,7%) e os que apresentavam a vitamina  $> 30$  nmol/L (44,3%). Sendo assim, ao fazer comparação com o grupo negativo, notou-se que os níveis de vitamina D nos que positivaram para COVID-19 foram significativamente menores que os que testaram negativo. Além disso, não foi encontrada diferença na mortalidade entre os grupos e a etnia também não influenciou os resultados. Contudo, foi encontrado que pacientes mais velhos que apresentavam concentrações mais baixas da vitamina apresentaram resultados de COVID-19 piores<sup>16</sup>.

O estudo de caso-controle realizado de 13 a 30 de maio de 2020 também dividiu os pacientes em dois grupos, sendo eles com COVID-19 (93 pacientes) e sem COVID-19 (186 pacientes). Então foi realizada nestes pacientes a medida dos níveis séricos de vitamina D, que foram divididos em maior que 30 ng/ml como suficientes, entre 10 ng/ml-30 ng/ml como insuficientes e menor que 10 ng/ml como deficientes. Observou-se que apesar de que tanto o grupo caso quanto o controle terem baixos níveis de vitamina D, houve uma diferença significativa nos níveis séricos de vitamina entre os dois grupos ( $p = 0,008$ ) e uma diferença ainda mais expressiva entre as mulheres ( $p < 0,001$ ), apesar de os grupos de pacientes e casos não terem apresentado diferença significativa. Concluiu-se que os níveis de vitamina D são mais baixos em pacientes com COVID-19 quando comparados ao grupo controle<sup>17</sup>.

Um estudo retrospectivo de controle de caso foi realizado em dois hospitais. No Lancashire Teaching Hospitals NHS Foundation Trust Controle foi dividido em dois grupos:

controle (57.332 pacientes) e caso (1.036 pacientes, dos quais 375 morreram). E no Tameside e Glossop Integrated Care NHS Foundation Trust Controle, que também foi dividido em controle (20.462 pacientes) e caso (772, dos quais 295 morreram). Então foi analisado os resultados de testes de vitamina no período de 1° de abril de 2020 e 29 de janeiro de 2021, sendo o nível classificado como deficiente quando menor que 25 nmol/L e insuficiente quando entre 25 e 50 nmol/L. O estudo contou com um total de 80.670 pacientes com 18 anos ou mais, dentre os quais 670 faleceram. Nos dois hospitais observou-se que a baixa concentração de vitamina D sérica foi associada ao aumento das chances de internação com COVID-19 ( $P < 0,005$ ). Contudo, não foi encontrada relação entre baixos níveis da vitamina e mortalidade entre os pacientes que foram positivados com COVID-19 em nenhuma coorte<sup>18</sup>.

O estudo transversal e retrospectivo analisou o registro de um total de 987.849 pacientes, dos quais 887 testaram positivo para COVID-19. Foi também realizada a análise dos que possuíam deficiência de vitamina D (31.950 pacientes) e os que possuíam deficiência de vitamina D e COVID-19 (87 pacientes) no período entre 1° de outubro de 2015 e 30 de junho de 2020. Foi observado que pacientes com deficiência de vitamina D tinham 4,6 vezes mais chances de serem positivados com COVID-19 em comparação com os sem deficiência da vitamina<sup>19</sup>.

Um estudo de coorte foi realizado entre setembro de 2019 e janeiro de 2020 com 18.148 pacientes com idade média de 47 anos que tiveram os seus níveis de vitamina D medidos antes da pandemia de COVID-19 e durante a pandemia. Foi observado que destes pacientes, 67,1% eram mulheres, 5% do total de pacientes testaram positivo para COVID-19 e 24,8% tinham vitamina D  $< 30\text{ng/mL}$  antes da pandemia. Concluiu-se que os indivíduos que testaram positivo para COVID-19 tinham os níveis de vitamina D menores que os que testaram negativo tanto antes quanto durante a pandemia de COVID-19 e a deficiência de vitamina D não foi associada a infecção por COVID-19, independente de outros fatores de risco<sup>20</sup>.

O estudo de coorte retrospectivo avaliou 80 pacientes atendidos no departamento de emergência de um hospital em Madri e os separou em dois grupos: COVID-19 não grave (49 pacientes) e COVID-19 grave (31 pacientes).

Outra divisão foi feita observando os que tinham mais de 67 anos, onde 30 tinham quadro não grave de COVID-19 e 10 apresentavam quadro grave. A deficiência de vitamina D (VDD) foi considerada para os que apresentavam menos de 20 ng/mL. Foi observado uma tendência maior de pacientes com VDD serem hospitalizados e terem co-infecção bacteriana, mas não foi muito significativa no geral. Foi encontrado que os pacientes do sexo masculino apresentavam VDD mais frequentemente e os mesmos também tinham mais resultados adversos e também que os pacientes com menos 67 anos que apresentavam VDD eram em sua maioria do sexo masculino e apresentavam mais eventos adversos. Foi encontrada associação maior entre a VDD e casos graves em pacientes mais jovens e do sexo masculino<sup>21</sup>.

O estudo retrospectivo, monocêntrico de coorte combinada analisou se a administração de vitamina D influencia na taxa de sobreviventes de COVID-19. Foi examinado o fornecimento de 100.000 UI de vitamina D3 por dia durante dois dias. Os pacientes foram divididos em dois grupos: O que foi administrada a vitamina D, que compõem o grupo A (58 pacientes) e o que a vitamina não foi administrada, compondo o grupo B (58 pacientes). O principal objetivo era analisar a diferença na taxa de sobrevivência, que teve por resultado uma diferença significativa entre o grupo A e grupo B ( $p = 0,042$ ). E no objetivo secundário, que era avaliar os resultados clínicos, foi observado que os do grupo A apresentaram uma probabilidade menor de serem submetidos à ventilação não invasiva (VNI) ( $p = 0,026$ ) e que a transferência para UTI e ventilação invasiva não apresentou diferença entre os dois grupos.<sup>22</sup>

Ainda sobre este estudo, concluiu-se que em casos de COVID-19 moderada a grave, a suplementação por vitamina D por 100.000 UI por dois dias proporciona melhora na sobrevivência e ainda diminui o risco de desconforto respiratório grave quando comparado com os pacientes que não receberam a vitamina e quando considerada a segurança da suplementação, por ser de baixo custo, essa reposição deve ser considerada<sup>22</sup>.

O estudo transversal buscou avaliar os dados cadastrados no sistema LicitaCon do TCE-RS para ver as quantidades e valores dos produtos farmacêuticos que foram adquiridos para o tratamento de COVID-19 na categoria “Contratações COVID-19” até a data 19 de

setembro de 2020. Foram analisadas 232 licitações e escolhidas 142 licitações de 80 órgãos diferentes, sendo 74 prefeituras, que continham pelo menos 1 dos medicamentos da pesquisa. Foi encontrado que a quantidade total da aquisição foi de 84.598 vitamina D comprimido de diversas dosagens pelo preço médio de \$0,536 dólares americanos. O valor total do gasto pela compra da vitamina D encontrado pelo estudo foi de \$38.027,34 dólares americanos<sup>23</sup>.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os estudos de Baktash<sup>16</sup>, Elham<sup>17</sup>, Jude<sup>18</sup> e Katz<sup>19</sup> encontraram relação entre baixos níveis de vitamina D em internados por COVID-19 em comparação com os sem COVID-19, enquanto o estudo de Li<sup>20</sup> concluiu que pessoas que apresentavam deficiência de vitamina D durante a pandemia, também apresentavam antes. A maior parte da vitamina D no organismo é sintetizada a partir da luz solar na pele, que então é modificada no fígado formando 25-hidroxicalciferol, e depois modificada no rim para formar Calcitriol, que é a vitamina D<sub>3</sub><sup>24</sup>. Com o confinamento por causa da pandemia, o período de exposição solar por parte da maioria da população foi menor que o habitual, prejudicando a síntese da vitamina<sup>25</sup>. Essa diminuição da exposição pode ser uma das razões para baixos níveis da vitamina em internados.

O estudo de Li<sup>20</sup>, que é um estudo de Coorte, apresenta um nível de evidência maior que Elham<sup>17</sup>, Jude<sup>18</sup> e Katz<sup>19</sup>, que são estudos de caso-controle e estudo transversal, pois podem separar as relações temporais entre a exposição e o desfecho e são menos restritos a vieses de seleção<sup>26</sup>.

A patologia do COVID-19 ocorre por causa de uma complexa interação entre o SARS-CoV2 e o sistema imune. A vitamina D faz com que ocorra uma expressão aumentada do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é o receptor responsável por mediar a infecção pelo vírus, além de conseguir modular a resposta dos macrófagos, diminuindo a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias, que são muito aumentadas na presença do vírus<sup>27</sup>.

O pulmão é um dos principais locais de expressão da ECA, e foi encontrado que o receptor da ECA tem função de proteger o pulmão contra lesões agudas<sup>28</sup>. Identificou-se que níveis mais altos do receptor de ECA2 provoca resultados melhores de saúde em COVID-19<sup>27</sup>. O

estudo de Adami<sup>13</sup> identificou que baixos níveis de vitamina D estão relacionados com o baixo nível de pO<sub>2</sub> e com a necessidade de os pacientes serem submetidos a ventilação não invasiva e ventilação mecânica. Essa relação pode ocorrer pela capacidade da vitamina D em aumentar a expressão do receptor da ECA2, protegendo o pulmão das lesões agudas.

O estudo de Fiore<sup>22</sup> concluiu que a suplementação por vitamina D proporciona melhora na sobrevivência e ainda diminui o risco de desconforto respiratório grave. Murali<sup>29</sup> realizou um estudo clínico randomizado, também sobre a administração de vitamina D em pacientes com COVID-19, mas em pacientes com casos moderados a graves da doença, não resultando em redução significativa no tempo de internação.

Um artigo sobre a desregulação que ocorre no metabolismo da vitamina D em casos de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica encontrou que em pacientes com essas doenças ocorre aumento da expressão de TNF, IL-1 $\beta$  e TGF- $\beta$ . Essas citocinas levam a expressão de CYP24A1 e CYP27B1, que são genes que codificam enzimas do citocromo P450, promovendo a diminuição da atividade dos receptores da vitamina D, podendo resultar em deficiência da vitamina D<sup>30</sup>.

Na infecção por SARS-CoV-2, quando os macrófagos estão realizando a fagocitose eles sofrem alteração na expressão dos seus genes e passam a liberar as citocinas inflamatórias excessivamente<sup>31</sup>. As células imunes tem habilidade de transformar a 25 (OH)D em 1,25 (OH)<sub>2</sub> ativa, regulando a forma ativa no local de inflamação. Contudo, quando essa inflamação é muito grande e ocorre a liberação de muitas citocinas, a atividade dos receptores da vitamina estará diminuída, impedindo que a vitamina D se ligue<sup>32</sup>, causando acúmulo de metabólito. Essa inativação dos receptores da vitamina D pode ser o motivo de os estudos encontrarem bons resultados em suplementação em casos menos graves de COVID-19 e não encontrarem resultados significativos em mais graves<sup>33</sup>.

O estudo de Paim e Gnatta<sup>23</sup> foi o único encontrado com relação aos impactos financeiros causados pela compra da vitamina D durante a pandemia de COVID-19. Contudo, o estudo aborda apenas a compra realizada nos municípios do estado do Rio Grande do Sul (RS) na categoria "Contratações COVID-19" do portal TCE-RS, não sendo possível analisar esse impacto em escala

maior ou comparar com o período anterior à pandemia. Segundo os autores, \$661.913,52 dólares foi o valor gasto de recursos públicos em medicamentos que não apresentam evidências científicas para o tratamento de COVID-19 em contratações analisadas até o dia 19 de setembro de 2020.

Um estudo realizado em uma rede de drogarias da cidade de Maringá, no Estado do Paraná analisou as vendas de vitamina D realizadas entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020, comparando as vendas dos meses do ano de 2019 com os meses do ano de 2020. A partir dos dados coletados foi encontrado que a venda aumentou no ano de 2020, ano no qual a pandemia foi decretada. Esse aumento ocorreu principalmente no segundo semestre do ano, no qual a dose de 7.000UI, dose mais vendida, teve aumento de 11,4 vezes, quando comparada ao ano anterior, apesar de não ter uma indicação como medida terapêutica ou profilática<sup>34</sup>.

Um ponto forte desta revisão sistemática foi a presença de grandes tamanhos de amostragem nos estudos incluídos. Como limitação é possível citar a escassa quantidade de estudos encontrados referente ao impacto financeiro e dificuldade para comparar com gastos antes da pandemia. Também deve ser mencionado que a revisão foi realizada por apenas dois pesquisadores, o que pode aumentar o risco de viés.

Ao observar os dados presentes nestes estudos é possível concluir que existe relação entre os baixos níveis de vitamina D e o período pandêmico, sendo ainda mais evidente nos casos mais graves, no qual geralmente tem um tempo de internação maior e menos exposição ao sol. Em quadros de níveis baixos de pO<sub>2</sub> e necessidade de receber ventilação não invasiva, níveis mais baixos da vitamina foram observados.

Apesar de poucos estudos sobre o tema e sem evidências científica, o estudo encontrado apresentou aumento no gasto com vitamina D durante a pandemia. Contudo, o estudo relata apenas as compras realizadas por alguns municípios, não sendo possível analisar o gasto em escala maior.

É perceptível a necessidade de mais estudos com maiores níveis de evidência sobre o uso da vitamina D em casos de COVID-19, tanto ao nível global quanto nacional, que avaliem seus impactos na saúde e impactos financeiros.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

## REFERÊNCIAS

1. Oliveira V, Lara GM, Lourenço ED, Boff BD, Stauder GZ. Influência da vitamina D na saúde humana. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2014 set. [citado 19 set 2022]; 48(3):339-347. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v48n3/v48n3a07.pdf>.
2. Li Y, Tong CH, Bare LA, Devlin JJ. Assessment of the Association of Vitamin D Level With SARS-CoV-2 Seropositivity Among Working-Age Adults. *JAMA Network Open*. 2021 [cited 2023 jan. 30]; 4(5). doi: <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11634>.
3. Teixeira TM, Costa, CL. The role of vitamin D in systemic lúpus erythematosus. *Rev. Nutr*. 2012 jul./ago. [cited 2022 set. 11]; 25(4):531-538. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732012000400010>.
4. Modesto MJ, Lacerda L. Vitamin D supplementation: effect on the 25(OH)D profile and occurrence of muscle injuries in professional soccer athletes. *Rer. Bras. Med. Esporte*. 2021 [cited 2022 set. 12]; 27(6):540-544. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/HQgfgzBNFV6Hn pVJ4Pzrp9M/?format=pdf>.
5. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Arrais PSD. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad. Saúde Pública*. 2021 [citado 2022 set. 12]; 37(4). doi: <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00053221>.
6. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis os observational studies. *Epidemiol. Health*. 2021 set 23 [cited 2022 set. 12]; 43. doi: <https://dx.doi.org/10.4178/epih.e2021074>.
7. Valle CAR, Pedri LAF, Pires GB, Blanco MS, Paula BS, Araújo CDM. Influence of

- Hypovitaminosis D on the Occurrence of Fractures. Work developed at the Department of Orthopedics and Traumatology. *Rer. Bras. Ortop.* 2021 [cited 2022 out. 10]; 56(6):784-789. doi: <https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1729585>.
8. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rer. Bras. Reumatol.* 2010 fev. [citado 2022 out. 10]; 50(1):67-80. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>.
9. Lim K, Thadhani R. Vitamin D Toxicity. *J. Bras. Nefrol.* 2020 [cited 2022 out. 10]; 42(2):238-244. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0192>.
10. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2015 jun. [citado 2022 set. 24]; 24(2):335-342. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/TL99XM6YPx3Z4rxn5WmCNCf/?lang=pt>.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
12. Medeiros LR, Stein A. Níveis de evidência e grau de recomendação da medicina baseada em evidências. *Rer. Amrigs.* 2002 [citado 2023 mar. 16]; 46(1,2):43-46.
13. Adami G, Giollo A, Fassio A, Benini C, Bertoldo E, Bertoldo F, et al. Vitamin D and disease severity in coronavirus disease 19 (COVID-19). *Reumatismo.* 2020 [cited 29 jan. 2023]; 72(4):189-196. doi: <https://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1333>.
14. Curiel MD, Cabello A, Pinel RA, Mansur JL, Frades SH, Fernandez IM, et al. The relationship between 25(OH) vitamin D levels and COVID-19 onset and disease course in Spanish patients. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2021 jun. 06 [cited 29 jan. 2023]; 212. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105928>.
15. Malinowska J, Gieldowska MM, Bankowska D, Borecka K, Ciepiela O. Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. *Int. J. Infect. Dis.* 2022 [cited 2023 jan. 30]; 122:543-549. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.057>.
16. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Abbeele KVD, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad. Med. J.* 2020 jul. [cited 2023 jan. 30]; 97(1149): 442-447. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138712>.
17. Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N. Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clin. Nutr. Espen.* 2021 jun. [cited 2023 jan. 30]; 43:276-282. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.040>.
18. Jude EB, Ling SF, Allcock R, Yeap BXY, Pappachan JM. Vitamin D Deficiency Is Associated With Higher Hospitalization Risk From COVID-19: A Retrospective Case-control Study. *J. Endocrinol. Metab.* 2021 nov. 11 [cited 2023 jan. 30]; 106(11):4708-4715. doi: <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab439>.
19. Katz J, Yue S, Xue W. Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency. *J. Nutr.* 2021 abr. [cited 30 jan. 2023]; 84. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.111106>.
20. Li B, Wang M, Zhou L, Wen Q, Zou J. Association between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2021 [cited 2022 set. 11]; 87(2). doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.08.007>.
21. Macaya F, Paeres CE, Valls A, Ortiz AF, Castillo JG, Sánchez FJM, et al. Interaction between age and vitamin d deficiency in severe covid-19 infection. *Nutr. Hosp.* 2020 out. [cited 2023 jan. 30]; 37(5):1039-1042. doi: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03193>.
22. Fiore V, Vito A, Bagella P, Princic E, Mariani AA, Denti L, et al. Effectiveness of Vitamin D Supplements among Patients Hospitalized for COVID-19: Results from a Monocentric Matched-

Cohort Study. HEALTHC (Amst). 2022 may [cited 2023 jan. 30]; 10(5). doi: <https://dx.doi.org/10.3390/healthcare10050956>.

23. Paim NA, Gnatta D. Drug Purchases's analysis for COVID-19 treatment in Rio Grande do Sul. *Rer. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*. 2021 [cited 2023 jan. 30]; 12(2):554. doi: <https://dx.doi.org/10.30968/rbfhss.2021.122.0554>.

24. Silverthorn DU. *Fisiologia Humana*. 7a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.

25. Aguilera J, Gálvez MV, Aguilera P, Troya M, Gilaberte Y. Recomendações sobre exposição solar e fotoproteção do Grupo Español de Fotobiologia da AEDV adequadas ao período de desconfinamento durante a pandemia por SARS-CoV-2. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 [citado 2023 mar. 10]; 111(9):799-801. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.06.001>.

26. Oliveira MAP, Parente RCM. Estudos de Coorte e de Caso-Controlle na Era da Medicina Baseada em Evidência. *Bras. J. Video-Sur*. 2010 [citado 2023 mar. 10]; 3(3):115-125.

27. Llie 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 [cited 2023 fev. 28]; 32(7):1195-1198. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>.

28. Kuba k, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung disease. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2006 [cited 2023 mar. 10]; 6(3):271-276. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2006.03.001>.

29. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CS, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D<sub>3</sub> on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 [cited 2023 mar. 17]; 325(11):1053-1060. doi: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.26848>.

30. Jolliffe DA, Stefanidis C, Wang Z, Kermani NZ, Dimitrov V, White JH, et al. Vitamin d metabolism is dysregulated in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020 [cited 2023 mar. 17]; 202(3):371-382. doi:

<https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201909-1867OC>.

31. Castanhola ME, Piccinin A. Impact of macrophage gene expression on immunological mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *Braz. J. Dev*. 2022 [cited 2023 mar. 17]; 8(3):18029-18036. doi: <https://dx.doi.org/10.34117/bjdv8n3-169>.

32. Reijven PLM, Soeters PB. Vitamin D: A magic bullet or a myth? *Clin. Nutr*. 2020 [cited 2023 mar. 17]; 39(9):2663-2674. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.028>.

33. Szarpak L, Filipiak KJ, Gasecka A, Gawel W, Koziel D, Jaguszewski MJ, et al. Vitamin D supplementation to treat SARS-CoV-2 positive patients. Evidence from meta-analysis. *Cardiol. J*. 2022 [cited 2023 abr. 13]; 29(9):188-196. doi: <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2021.0122>.

34. Tazinazzo R, Moreno VG, Ortiz MAL. O aumento do uso de Vitamina D durante a pandemia – dados coletados de uma rede de drogarias na cidade de Maringá – PR. *Braz. J. Dev*. 2021 [citado 2023 abr. 24]; 7(6):56497-56506. doi: <https://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n6-181>.