



ARTIGO ORIGINAL

## Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission<sup>☆</sup>

Corsino Rey<sup>a,\*</sup>, David Sánchez-Arango<sup>b</sup>, Jesús López-Herce<sup>c</sup>, Pablo Martínez-Cambor<sup>d</sup>, Irene García-Hernández<sup>e</sup>, Belén Prieto<sup>f</sup> e Zamir Pallavicini<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Universitário Central de Astúrias, Universidad de Oviedo, Oviedo, Espanha

<sup>b</sup> Centro Diurno de Terapia Pediátrica de Culleredo e Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Espanha

<sup>c</sup> Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Geral Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Espanha

<sup>d</sup> Agência de Investigação Biosanitária FICYT, Universidad de Oviedo, Oviedo, Espanha

<sup>e</sup> Serviço Pediátrico, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Espanha

<sup>f</sup> Departamento Bioquímico, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, Espanha

<sup>g</sup> Serviço Pediátrico, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Espanha

Recebido em 22 abril de 2013; aceito em 7 de agosto de 2013

### KEYWORDS

25 hydroxivitamin D;  
Critically-ill children;  
Critical care;  
Prognostic markers;  
Mortality risk

### Abstract

**Objective:** to assess whether 25hydroxivitaminD or 25(OH)vitD deficiency has a high prevalence at pediatric intensive care unit (PICU) admission, and whether it is associated with increased prediction of mortality risk scores.

**Method:** prospective observational study comparing 25(OH)vitD levels measured in 156 patients during the 12 hours after critical care admission with the 25(OH)vitD levels of 289 healthy children. 25(OH)vitD levels were also compared between PICU patients with pediatric risk of mortality III (PRISM III) or pediatric index of mortality 2 (PIM 2) > p75 [(group A; n = 33) vs. the others (group B; n = 123)]. Vitamin D deficiency was defined as < 20 ng/mL levels.

**Results:** median (p25-p75) 25(OH)vitD level was 26.0 ng/mL (19.2-35.8) in PICU patients vs. 30.5 ng/mL (23.2-38.6) in healthy children (p = 0.007). The prevalence of 25(OH) vitD < 20 ng/mL was 29.5% (95% CI: 22.0-37.0) vs. 15.6% (95% CI: 12.2-20.0) (p = 0.01). Pediatric intensive care patients presented an odds ratio (OR) for hypovitaminosis D of 2.26 (CI 95%: 1.41-3.61). 25(OH)vitD levels were 25.4 ng/mL (CI 95%: 15.5-36.0) in group A vs. 26.6 ng/mL (CI 95%: 19.3-35.5) in group B (p = 0.800).

**Conclusions:** hypovitaminosis D incidence was high in PICU patients. Hypovitaminosis D was not associated with higher prediction of risk mortality scores.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.08.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, Martínez-Cambor P, García-Hernández I, Prieto B, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. J Pediatr (Rio J). 2014;90:135-42.

\* Autor para correspondência.

E-mail: crey@uniovi.es (C. Rey).

**PALAVRAS-CHAVE**

25-hidroxivitamina D;  
Crianças gravemente  
doentes;  
Terapia intensiva;  
Indicadores  
prognósticos;  
Risco de mortalidade

**Deficiência de vitamina D em internações na unidade de terapia intensiva pediátrica****Resumo**

**Objetivo:** avaliar se a deficiência da 25-hidroxivitamina D, ou 25 (OH) vitD, tem prevalência elevada em internações na unidade de terapia intensiva pediátrica, e se estaria relacionada à previsão de escores de risco de mortalidade.

**Método:** estudo observacional prospectivo comparando níveis de 25 (OH) vitD de 156 pacientes, mensurados nas primeiras 12 horas da internação em terapia intensiva, com níveis de 25 (OH) vitD de 289 crianças saudáveis. Os níveis de 25 (OH) vitD também foram comparados entre pacientes na UTIP com escore PRISM III ou PIM 2 > p75 (Grupo A; n = 33), e o restante, (Grupo B; n = 123). A deficiência de vitamina D foi definida como níveis < 20 ng/mL.

**Resultados:** o nível médio (p25-p75) de 25 (OH) vitD foi 26,0 ng/mL (19,2-35,8) em pacientes internados na UTIP, em comparação a 30,5 ng/mL (23,2-38,6) em crianças saudáveis (p = 0,007). A prevalência de 25 (OH) vitD < 20 ng/mL foi de 29,5% (IC 95%, 22,0-37,0), em comparação a 15,6% (IC 95%, 12,2-20,0) (p = 0,01). Os pacientes em terapia intensiva pediátrica apresentaram uma razão de chance (RC) para hipovitaminose D de 2,26 (IC 95%, 1,41-3,61). Os níveis de 25 (OH) vitD foram 25,4 ng/mL (IC 95%, 15,5-36,0) no grupo A, em comparação a 26,6 ng/mL (IC 95%, 19,3-35,5) no grupo B (p = 0,800).

**Conclusões:** a incidência de hipovitaminose D foi elevada em pacientes em terapia intensiva pediátrica, mas não foi associada à maior previsão de escores de risco de mortalidade.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

**Introdução**

Baixos níveis de vitamina D são comuns na população adulta e pediátrica.<sup>1</sup> Classicamente, a deficiência de vitamina D tem sido associada a doenças ósseas, como o raquitismo. Atualmente, a deficiência de vitamina D está associada a: mortalidade global,<sup>2</sup> prevenção de infecções, imunidade inata,<sup>3</sup> hipertensão,<sup>4</sup> hipertrigliceridemia, diabetes tipo 1 e 2,<sup>5</sup> neoplasma<sup>6</sup> e doenças autoimunes.<sup>7</sup> Em crianças, está relacionada a: asma grave, episódios de bronquiolite e menor resposta a corticoides.<sup>8</sup>

A mais importante fonte de vitamina D é a pele, por meio da ação da atividade dos raios ultravioleta B sobre o 7-deidrocolesterol. A vitamina deve ser metabolizada para 25 hidroxivitamina D ou 25 (OH) vitD no fígado, que é um precursor inativo com meia-vida de cerca de duas a três semanas. A meia-vida da forma ativa 1,25 (OH) vitD é de apenas quatro a 24 horas.<sup>9</sup> Por esse motivo, a 25 (OH) vitD foi a forma de vitamina D mais comum medida em estudos anteriores.<sup>10</sup> Em crianças saudáveis, idade, pigmentação da pele, estação do ano, exposição ao sol e ingestão de cálcio influenciam nas concentrações de 25 (OH) vitD. Grande parte das pesquisas adotou a definição de insuficiência de vitamina D como concentrações de 25 (OH) vitD inferiores a 30 ng/mL e deficiência de vitamina D para níveis abaixo de 20 ng/mL.<sup>10</sup>

Recentemente, a deficiência de vitamina D está associada à maior gravidade da doença, que levou à internação, mortalidade e resultados de curto e longo prazos em pacientes adultos atendidos nas unidades de terapia intensiva (UTI).<sup>11-13</sup> Vários estudos<sup>14-16</sup> fornecem novas informações sobre a relação entre os níveis de vitamina D e doenças graves em crianças internadas em unidades de

terapia intensiva pediátrica (UTIP). Eles descobriram que a hipovitaminose D é comum em crianças gravemente doentes. McNally et al.<sup>16</sup> também relataram que a deficiência de vitamina D foi associada à piora da gravidade da doença grave. Contudo, Rippel et al.<sup>14</sup> não encontraram nenhuma associação entre hipovitaminose D e o tempo de internação ou sobrevida hospitalar. O nível de vitamina D pode desempenhar um papel importante no estresse agudo e em doenças graves, porém, seus efeitos pleiotrópicos sobre doenças graves não são totalmente entendidos. Vários fatores de confusão (hemodiluição, extravasamento de líquido intersticial, diminuição da síntese de proteínas de ligação, perda renal de 25 (OH) vitD, doença subjacente, estação do ano, idade, suplementação alimentar etc.) influenciam os níveis de vitamina D durante uma doença grave.<sup>17</sup> Até o momento, não há um consenso sobre as definições ideais de deficiência de vitamina D ou limiares para definir benefícios para a saúde.<sup>17,18</sup>

Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar se a deficiência de vitamina D é altamente prevalente em pacientes internados em uma UTIP. Como um objetivo secundário, supomos que a deficiência de vitamina D estaria associada ao aumento da previsão de escores de risco de mortalidade e da gravidade de doenças na internação em UTIPs.

**Pacientes e métodos**

Este estudo constitui uma análise secundária de dados e amostras biológicas coletadas como parte da nova investigação de biomarcadores prognósticos, um estudo observacional prospectivo realizado em oito leitos da UTIP do Hospital Universitário Central de Astúrias, em Oviedo. O

protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital. O estudo foi realizado em 156 pacientes, todos menores de 16 anos, internados na UTIP. Os critérios de exclusão foram ausência de coleta de sangue durante as primeiras 12 horas após a internação, e pais ou crianças acima de 12 anos de idade que não consentiram participar, bem como pacientes com diagnóstico ou suspeita de doença adrenal, da hipófise ou hipotalâmica; aqueles que receberam esteroides sistêmicos por mais de dez dias no mês anterior ou mais de uma dose de esteroides sistêmicos em 24 horas de internação (exceto dexametasona).

Registramos as seguintes informações em cada amostra de sangue, nas primeiras 12 horas após a internação: idade, peso, doença de base e diagnóstico. A frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão sanguínea, saturação de  $O_2$ , taxa de fluxo urinário e administração de agentes vasopressores foram registrados a cada hora. Foram realizados diagnósticos radiográfico e microbiológico, quando indicado. Hemoculturas foram coletadas quando houve suspeita clínica de infecção, ou caso a temperatura do paciente estivesse  $> 38^\circ C$ . O valor do escore PIM 2 foi calculado no momento da internação, e o escore PRISM III durante as primeiras 12 horas após a internação, de acordo com a prática clínica normal. As determinações bioquímicas de rotina, incluindo proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina (PCT), foram realizadas nas primeiras 12 horas após a internação. Amostras de sangue venoso foram coletadas em tubos contendo ácido etilenodiamino tetra acético (EDTA). Uma alíquota de plasma foi congelada e armazenada a  $-80^\circ C$  para determinação adicional de 25 (OH) vitD, pró-adrenomedulina médio-regional (MR-proADM) e pró-endotelina-1 da porção carboxi-terminal (CT-proET-1).

### Crianças saudáveis

Compararíamos os níveis de 25 (OH) vitD de nossos pacientes na UTIP com os obtidos como parte de um estudo sobre níveis de vitamina D atualmente realizado em uma população de crianças saudáveis da cidade de Oviedo (Astúrias). Poderíamos obter dados de 289 crianças saudáveis.

### Definição de hipovitaminose D

Deficiência de vitamina D foi definida como níveis de 25 (OH) vitD  $< 20$  ng/mL.<sup>10</sup>

### Grupos de risco de mortalidade

Os pacientes foram divididos em dois grupos, segundo os escores de risco de mortalidade. O grupo mortalidade com maior risco (Grupo A) incluiu os pacientes com escore PIM 2 ou PRISM III  $> p75$  ( $n = 33$ ), e o grupo mortalidade com menor risco (Grupo B) incluiu o restante dos pacientes ( $n = 123$ ).

### Mensuração de 25 (OH) vitD, PCR, PCT, MR-proADM e CT-proET-1

Os níveis séricos de 25 (OH) vitD foram medidos através de um imunoenensaio quimioluminescente competitivo direto (LIAISON® Analyzer). O intervalo do ensaio é 4,0 a 150 ng/

mL. A PCR no sangue foi medida em um Modular Analytics e o Cobas 6000 (Roche Diagnostics, IN, EUA) por meio de uma técnica imunoturbidimétrica. O limite de detecção analítico foi de 0,07 mg/dL.

MR-proADM, CT-proET-1 e PCT foram medidos em plasma com EDTA utilizando um imunoenensaio em sanduíche (tecnologia TRACE; Brahms, Hennigsdorf, Alemanha). Os limites de detecção analítica foram 0,08 nmol/L para pro-ADM, 0,4 pmol/L para CT-proET-1 e 0,02 ng/mL para PCT.

### Análise estatística

Os parâmetros clínicos e biológicos dos pacientes foram descritos utilizando frequências, percentuais, meios, medianas e intervalos (p25-p75). Os grupos de pacientes foram comparados através do teste de Mann-Whitney U para variáveis contínuas, e tabelas cruzadas e utilizando o teste Qui-quadrado exato para dados categóricos. As razões de chance (RC) ajustadas foram estimadas pela análise de regressão logística multivariada (critérios avançados, incluindo todas as variáveis relevantes com base na razão de verossimilhança). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

### Características básicas

Foram incluídos no estudo 156 pacientes na UTIP. As características demográficas, clínicas e laboratoriais básicas dos pacientes na UTIP se encontram na tabela 1. Os principais motivos para internação na UTIP foram doença no pós-operatório, respiratória e infecciosa. Dentre os pacientes, 76 (49,7%) tinham menos de quatro anos de idade.

### Incidência de hipovitaminose D

Os dados demográficos e sobre vitamina D na população internada na UTIP e em crianças saudáveis são relatados na tabela 1. Os níveis de 25 (OH) vitD foram menores e a incidência de hipovitaminose D foi maior na população internada na UTIP. Os valores de vitamina D em crianças gravemente doentes apresentaram uma correlação negativa com a idade do paciente (coeficiente de correlação de Spearman:  $-0,421$ ;  $p < 0,001$ ). Portanto, comparamos a deficiência de vitamina D entre crianças saudáveis e internadas na UTIP em diferentes faixas etárias (tabela 2). A incidência de deficiência de vitamina D aumentou com a idade em ambos os grupos de pacientes. Os pacientes internados na UTIP apresentaram uma RC bruta para hipovitaminose D de 2,26 (IC 95%, 1,41-3,61). A RC ajustados para idade, peso e sexo foi de 1,83 (IC 95%, 1,10-3,06).

Os níveis médios (p25-p75) de 25 (OH) vitD durante as diferentes estações do ano, nos pacientes internados na UTIP, foram: primavera, 30,1 ng/mL (18,2-36,5); verão, 28,1 ng/mL (20,5-33,3); outono, 24,9 ng/mL (19,6-39,0); e inverno, 23,0 ng/mL (15,4-38,0),  $p = 0,761$ .

As características demográficas, clínicas e laboratoriais básicas do grupo deficiência de vitamina D na UTIP, em comparação ao restante da amostra na UTIP, estão apresen-

**Tabela 1** Dados demográficos e sobre vitamina D em crianças saudáveis e na população internada na UTIP (mediana, p25-p75)

Dados demográficos e sobre vitamina D	Crianças saudáveis (n = 289)	População internada na UTIP (n = 156)	valor de p
Idade no momento da internação (meses)	36,0 (24,0-84,0)	46,0 (15,2-116,7)	0,678
Peso (kg)	16,5 (12,0-28,0)	16,0 (11,0-33,0)	0,120
Sexo, masculino, n (%)	166 (57,4)	93 (59,6)	0,836
25 (OH) vitD (ng/mL)	30,5 (23,2-38,6)	26,0 (19,2-35,8)	0,007
25 (OH) vitD < 20 ng/mL (%)	15,6% (IC 95%, 12,2-20,0)	29,5% (IC 95%, 22,0-37,0)	0,01

UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; IC, intervalo de confiança; 25 (OH) vitD, 25 hidroxivitamina D.

**Tabela 2** Deficiência de vitamina D (25 (OH) vitD < 20 ng/mL) ao comparar crianças saudáveis e internadas na UTIP de diferentes faixas etárias

Faixa etária	Crianças saudáveis (n = 289)	Crianças internadas na UTIP (n = 156)	valor de p
< 1 ano	(n= 46) 6,5% (IC 95%, 1,4-17,9)	(n = 28) 11,1% (IC 95%, 2,4-29,2)	0,664
1-5 anos	(n = 156) 12,8% (IC 95%, 7,3-18,4)	(n = 61) 23,3% (IC 95%, 11,8-34,9)	0,064
> 5 anos	(n = 87) 26,2% (IC 95%, 16,2-36,2)	(n = 67) 43,1% (IC 95%, 30,3-55,9)	0,036

UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; IC, intervalo de confiança; 25 (OH) vitD, 25 hidroxivitamina D.

tados na tabela 3. Os pacientes com deficiência de vitamina D eram mais velhos e mais pesados. O tempo de internação na UTIP, o suporte inotrópico e a necessidade de ventilação mecânica e ventilação não invasiva não foram diferentes entre ambos os grupos. Diagnóstico respiratório na internação foi menos frequente nos pacientes com deficiência de vitamina D, ao passo que diagnóstico metabólico e renal foi mais comum. A incidência de doença de base mostrou uma tendência maior em pacientes com hipovitaminose D (47,8% em comparação a 36,3%;  $p = 0,132$  (tabela 3)). Os níveis médios (p25-p75) de 25 (OH) vitD foram 23,4 ng/mL (18,6-33,3) em pacientes ( $n = 62$ ) com doença de base em comparação a 30,1 ng/mL (20,0-39,3) em pacientes ( $n = 94$ ) sem doença de base ( $p = 0,039$ ).

### Risco de mortalidade

As características demográficas, clínicas e laboratoriais básicas dos pacientes com maior risco de mortalidade (Grupo A), em comparação ao restante da amostra, são mostradas na tabela 4. Os pacientes do Grupo A eram mais novos e mais leves. O tempo de internação na UTIP, o suporte inotrópico e a necessidade de ventilação mecânica e ventilação não invasiva foram maiores no grupo A. O diagnóstico pós-operatório na internação foi menos frequente no Grupo A, ao passo que o diagnóstico respiratório foi mais frequente. Os níveis plasmáticos de PCT, MR-proADM e CT-proET-1 foram significativamente maiores em paciente com maior previsão de escores de risco de mortalidade, ao passo que os níveis de PCR e 25 OH (vitD) não apresentaram qualquer diferença entre os Grupos A e B.

Uma avaliação adicional, utilizando uma análise de regressão logística multivariada, encontrou uma razão

de chance ajustada por idade, estação e doença de base de 2,42 (IC de 95% 0,86-6,84) para deficiência de vitamina D e previsão de escores de risco de mortalidade ( $p = 0,09$ ).

### Discussão

Este estudo mostra elevada prevalência de hipovitaminose D em uma amostra de crianças gravemente doentes do Norte da Espanha, na internação na UTIP. Nosso estudo vai ao encontro de investigações recentes,<sup>14-16</sup> mostrando que a hipovitaminose D é comum em crianças gravemente doentes. Descobrimos que 29,5% de nossos pacientes na UTIP apresentaram níveis de 25 (OH) vitD < 20 ng/mL, semelhantes ao valor de 34,5% publicado por Rippel et al.<sup>14</sup> em uma coorte de crianças australianas gravemente doentes, e abaixo dos valores de 40,1% e 69% relatados por Madden et al.<sup>15</sup> e McNally et al.<sup>16</sup> em crianças norte-americanas e canadenses, respectivamente.

Conseguimos comparar os níveis de 25 (OH) vitD de nossos pacientes na UTIP com os níveis de 25 (OH) vitD obtidos como parte de um estudo sobre níveis de vitamina D atualmente realizado em uma população de crianças saudáveis da cidade de Oviedo (Astúrias). A prevalência de deficiência de vitamina D na população de crianças saudáveis de Oviedo foi semelhante à prevalência relatada de 18% no estudo de base populacional com crianças norte-americanas saudáveis realizado por Mansbach,<sup>19</sup> porém foi menor que a prevalência de deficiência de vitamina D em adolescentes norte-americanos e australianos, que varia de 29% a 68%.<sup>20,21</sup> A explicação para essas diferenças é a idade. Confirmamos uma correlação inversa descrita ante-

**Tabela 3** Dados demográficos, clínicos e laboratoriais da população geral internada na UTIP e em pacientes com e sem deficiência de vitamina D

	25 (OH) vitD < 20 ng/mL n = 46	25 (OH) vitD ≥ 20 ng/mL n = 110	valor de p	População geral internada na UTIP n = 156
<i>Características Demográficas e Clínicas</i>				
Idade no momento da internação (meses)	97,0 (44,5-145,0)	34,0 (14,0-98,0)	<0,001	46,0 (15,2-116,7)
Peso (kg)	23,0 (14,9-44,8)	14,4 (10,0-30,0)	<0,001	16,0 (11,0-33,0)
Sexo, Masculino, n (%)	28 (60,9)	65 (59,1)	0,860	93 (59,6)
Internação na UTIP (d)	3,0 (1,0-5,0)	4,5 (2,0-7,0)	0,067	4,0 (2,0-6,0)
Ventilação mecânica, n (%)	18 (39,1)	45 (40,9)	0,860	63 (40,4)
Ventilação não invasiva, n (%)	7 (17,1)	16 (24,5)	0,385	33 (15,8)
Suporte inotrópico/vasopressor, n (%)	6 (13,0)	7 (6,4)	0,205	13 (8,3)
<i>Diagnóstico na internação</i>				
Pós-operatório	15 (33)	32 (29)	0,806	47
Respiratório	5 (10)	30 (27)	0,042	35
Infecioso	6 (13)	18 (16)	0,779	24
Traumático	2 (4)	11 (10)	0,397	13
Neurológico	1 (2)	7 (6)	0,494	8
Metabólico-Renal	7 (15)	2 (2)	0,004	9
Outros	10 (22)	10 (9)	0,058	20
PRISM III, valor absoluto	3,71 ± 3,86	3,34 ± 4,67	0,629	3,4 (4,4)
PIM 2, %	1,13 ± 1,20	2,99 ± 10,86	0,086	2,5 (9,3)
Doença de base, n (%)	22 (47,8)	40 (36,3)	0,132	62 (39,7)
<i>Dados laboratoriais</i>				
pH	7,3 (7,2-7,4)	7,3 (7,3-7,4)	0,625	7,3 (7,3-7,4)
Bicarbonato (mEq/L)	21,9 (18,7-24,2)	21,8 (19,9-23,5)	0,769	21,8 (19,7-23,7)
Lactato (mmol/L)	1,4 (0,9-1,8)	1,3 (0,8-2,0)	0,647	1,3 (0,9-2,0)
Plaquetas (×1000/mm <sup>3</sup> )	246 (185-296)	292 (214-388)	0,017	273 (200-365)

O PRISM III e o PIM 2 são expressos em média±desvio-padrão, tendo o diagnóstico na internação como valor absoluto e %, e o restante das variáveis como mediana (p75-P25).

UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; IC, intervalo de confiança; 25 (OH) vitD, 25 hidroxivitamina D; PRISM III, risco pediátrico de mortalidade III; PIM 2, índice pediátrico de mortalidade 2.

riormente entre os níveis de 25 (OH) vitD e a idade. A idade média de nossa coorte de crianças saudáveis foi três anos, ou seja, muito mais novas que a amostra de adolescentes dos EUA e da Austrália. Comparamos a incidência de deficiência de vitamina D entre crianças saudáveis e internadas na UTIP em diferentes faixas etárias (tabela 2). Como esperado, a incidência de deficiência de vitamina D aumentou com a idade em ambos os grupos de pacientes. Os pacientes internados na UTIP apresentaram uma incidência duas vezes maior de hipovitaminose D em todas as faixas etárias, porém as diferenças foram estatística e claramente significativas na faixa etária mais velha, e quase significativa na faixa etária média. O motivo provável é que a fragmentação da amostra apresentou uma amostra pequena na faixa etária mais nova. Com relação à estação do ano, em nosso estudo não houve diferenças significativas nos níveis de 25 (OH) vitD, apesar de os valores tenderem a ser menores no outono e inverno, o que está de acordo com as informações de estudos anteriores realizados no Norte da Espanha<sup>18</sup> e em outros países.<sup>20</sup> Em crianças saudáveis, os fatores associados de forma consistente com os níveis de 25 (OH) vitD são idade, estação do ano e ingestão de cálcio.<sup>22</sup> Infelizmente, não temos dados a respeito de ingestão de cálcio por crianças.

Com relação ao diagnóstico de internação, constatamos uma menor quantidade de diagnóstico respiratório em pacientes com deficiência de vitamina D. Foi encontrada uma associação entre a deficiência de vitamina D e a função pulmonar, bem como o risco de infecções no trato respiratório superior em alguns estudos pediátricos publicados.<sup>23</sup> Também constatamos uma maior quantidade de diagnósticos metabólicos e renais em pacientes com deficiência de vitamina D. Doenças renais e metabólicas podem influenciar negativamente as vias metabólicas da vitamina D, afetando os níveis de 25 (OH) vitD.<sup>17</sup>

Em nossa amostra, pacientes com doença de base apresentaram menores níveis de 25 (OH) vitD. Esses pacientes correm maior risco de redução nos níveis de vitamina D por dietas anormais, metabolismo alterado ou pouca exposição ambiental.

### Risco de mortalidade

Recentemente, a deficiência de vitamina D tem sido associada à mortalidade em adultos gravemente doentes.<sup>11-13,24,25</sup> Outras investigações recentes não encontraram essa relação.<sup>26,27</sup> Considerando que nosso estudo não foi abrangente o suficiente para registrar diferenças em sobre-

**Tabela 4** Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e níveis dos marcadores em pacientes com previsão de escores de risco de mortalidade mais elevados em comparação aos menos elevados

	Grupo A (PRISM III ou PIM 2 > p75) (n = 33)	Grupo B (PRISM III e PIM 2 ≤ p75) (n = 123)	valor de p
<i>Características Demográficas e Clínicas</i>			
Idade no momento da internação (meses)	21,0 (8,2-56,0)	58,5 (23,2-123,5)	0,007
Peso (kg)	11,1 (8,8-20,2)	17,2 (12,0-35,4)	0,012
Sexo, masculino, n (%)	22 (66,7)	71 (57,7)	0,426
Tempo na UTIP (dias)	5,0 (3,0-9,5)	3,0 (2,0-6,0)	0,008
Ventilação mecânica, n (%)	25 (75,8)	38 (30,9)	< 0,001
Ventilação não invasiva, n (%)	15 (45,5)	18 (22,4)	0,001
Suporte inotrópico/vasopressor, n (%)	9 (27,3)	4 (3,3)	< 0,001
<i>Diagnóstico na internação</i>			
Pós-operatório	1 (3)	46 (37)	< 0,001
Respiratório	12 (36)	23 (19)	0,054
Infeccioso	6 (18)	18 (15)	0,818
Traumático	3 (9)	10 (8)	0,859
Neurológico	3 (9)	5 (4)	0,473
Metabólico-Renal	4 (12)	5 (4)	0,179
Outros	4 (12)	16 (13)	0,875
PRISM III, valor absoluto	8,0 ± 6,7	2,2 ± 2,3	< 0,001
PIM 2, %	8,6 ± 18,4	0,68 ± 0,46	0,019
<i>Dados laboratoriais</i>			
pH	7,3 (7,2-7,4)	7,4 (7,3-7,4)	0,012
Bicarbonato (mEq/L)	21,8 (16,6-24,1)	21,8 (19,9-23,7)	0,898
Lactato (mol/L)	1,4 (0,97-2,1)	1,2 (0,80-2,0)	0,319
Plaquetas (×1000/mm <sup>3</sup> )	244 (163-409)	281 (214-364)	0,277
<i>Marcadores</i>			
PCR (mg/dL)	2,58 (0,50-14,9)	1,05 (0,10-8,4)	0,123
PCT (ng/mL)	1,4 (0,3-10,4)	0,18 (0,07-1,3)	< 0,001
MR-proADM (nmol/L)	0,79 (0,49-1,5)	0,46 (0,33-0,60)	< 0,001
CT-proET-1 (pmol/L)	80,7 (57,6-115,9)	50,7 (35,8-75,7)	< 0,001
25 (OH) vitD (ng/mL)	25,40 (15,5-36,0)	26,6 (19,3-35,5)	0,800
25 (OH) vitD < 20 ng/mL, n (%)	11 (33,3%)	37 (30,1%)	0,832

O PRISM III e o PIM 2 são expressos em média±desvio-padrão, tendo o diagnóstico na internação como valor absoluto e %, e o restante das variáveis como mediana (p75-P25).

UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; 25 (OH) vitD, 25 hidroxivitamina D; PRISM III, risco pediátrico de mortalidade III; PIM 2, índice pediátrico de mortalidade 2; PCR, proteína C-reativa; PCT, procalcitonina; MR-proADM, pró-adrenomedulina médio-regional; CT-proET-1, pró-endotelina-1 da porção carboxi-terminal.

vida, utilizamos outros marcadores substitutos para evolução na UTIP, como escores de mortalidade. De acordo com Rippel et al.,<sup>14</sup> não encontramos associação entre os níveis de vitamina D e a previsão de mortalidade PRISM III e PIM 2. Contudo, Madden et al.<sup>15</sup> e McNally et al.<sup>16</sup> mostraram que os níveis de 25 (OH) vitD na internação foram inversamente associados a PRISM III em crianças norte-americanas. Adicionalmente, em nossa amostra, a duração da ventilação mecânica ou não invasiva e o tempo de internação na UTIP não mostraram diferenças entre os grupos 25 (OH) vitD normal e baixo, o que estaria relacionado às informações encontradas por Rippel et al.<sup>14</sup> em um estudo com crianças australianas. Contudo, McNally et al.<sup>16</sup> encontraram uma associação de deficiência de vitamina D com maior tempo de internação. Diferenças geográficas e étnicas, bem como diferentes causas de internações na

UTIP, podem explicar os resultados semelhantes em nossos estudos e nos australianos, e as diferenças em ambos os estudos norte-americanos. As variações nas respostas dos pacientes com relação a estresse agudo e doença grave podem depender do grau de insuficiência de vitamina D e das necessidades epidérmicas dos pacientes.<sup>17</sup>

Descobrimos que outros indicadores prognósticos, como PCT, MR-proADM e CT-proET-1, foram associados a risco de mortalidade (tabela 2). Portanto, esses biomarcadores seriam mais úteis que a 25 (OH) vitD para estabelecer o risco de mortalidade em crianças gravemente doentes.

Ao controlar a expressão de mais de 200 genes, incluindo os que influenciam o crescimento das células, a 1.25 dihidroxivitamina D3 desempenha um papel importante na proliferação, maturação e morte das células. A identificação de fatores de risco modificáveis pode ajudar na orientação de

novas estratégias preventivas ou terapêuticas em doenças pediátricas graves. Contudo, uma evidência recente<sup>17</sup> sugere que a interpretação dos níveis de vitamina D com base nos níveis de 25 (OH) vitD em doenças graves deve ser feita com cuidado. Uma variação significativa nos níveis de 25 (OH) vitD pode ocorrer de hora em hora em pacientes gravemente doentes, e a avaliação de um único ponto pode ser imprecisa em alguns casos. Ademais, a deficiência de vitamina D não dependeria somente da gravidade da depleção de vitamina D, mas estaria relacionada à necessidade epidérmica.<sup>28</sup> Portanto, são necessários novos estudos para identificar marcadores confiáveis dos níveis de vitamina D ao definir cuidados intensivos, bem como estratégias para confirmar se a suplementação de vitamina D pode ser útil em crianças gravemente doentes com hipovitaminose D.

Nosso estudo tem limitações. A primeira é a falta de medição do hormônio da paratireoide (PTH). O diagnóstico de deficiência de vitamina D normalmente exige a associação de níveis séricos de 25 (OH) vitD menores de 20 ng/mL e concentrações séricas elevadas de PTH.<sup>29</sup> A segunda é o tamanho relativamente pequeno da amostra e a baixa mortalidade, limitando a capacidade de analisar um subgrupo específico de pacientes. A terceira é que o estudo original não visou estimar a prevalência de deficiência de vitamina D; portanto, não foi realizado um questionário específico sobre hábitos alimentares, suplementação de vitamina D ou exposição ao sol. A quarta é que os níveis de 25 (OH) vitD foram analisados durante as primeiras 12 horas após internação na UTIP; a evolução dos níveis de 25 (OH) vitD durante os primeiros dias de internação forneceria uma precisão maior.

Concluindo, em uma população de crianças do Norte da Espanha, a incidência de hipovitaminose D foi alta na internação na UTIP. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo prospectivo que compara os níveis de 25 (OH) vitD em pacientes gravemente doentes com uma população de crianças saudáveis da mesma área. Hipovitaminose D não foi associada a maior previsão de escores de risco de mortalidade, tempo de internação e suporte inotrópico ou respiratório. São necessários estudos adicionais para identificar marcadores confiáveis dos níveis de vitamina D, ao definir cuidados intensivos, bem como estratégias para confirmar se a suplementação de vitamina D pode ser útil em crianças gravemente doentes com hipovitaminose D.

## Financiamento

Financiada em parte por uma bolsa da “Fundación Ernesto Sánchez Villares”. Pablo Martínez-Cambor foi patrocinado pela Bolsa MTM2011-23204 do Ministério de Ciência e Inovação Espanhol (incluindo apoio do Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional - FEDER).

## Conflitos de interesse

Corsino Rey recebeu honorários de orador da *Brahms Company* para participar de reuniões relacionadas a biomarcadores na sepse. O restante dos autores declara não haver conflito de interesses.

A *Fundación Ernesto Sánchez Villares*, Ministério de Ciência e Inovação Espanhol e *Brahms Company* não tiveram qualquer participação no desenvolvimento do manuscrito, incluindo planejamento do estudo, análises coletadas, interpretação de dados, redação do relatório e decisão de submeter o trabalho à publicação.

## Agradecimentos

Os autores agradecem às crianças e aos pais que participaram deste estudo. Os autores também agradecem o apoio da equipe médica e de enfermagem da UTIP do Hospital Universitario Central de Asturias.

## Referências

1. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010;340:b5664.
2. Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Vitamin D and all-cause mortality among adults in USA: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Study. *Int J Epidemiol*. 2011;40:998-1005.
3. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*. 2009;182:4289-95.
4. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1599-608.
5. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1005-15.
6. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer-ready for prime time? *N Engl J Med*. 2011;364:1385-7.
7. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:512-31.e8.
8. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:995-1000.
9. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
10. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxy vitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:631-4.
11. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care*. 2011;15:R292.
12. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2011;39:671-7.
13. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2012;40:63-72.
14. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2012;38:2055-62.
15. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics*. 2012;130:421-8.

16. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics*. 2012;130:429-36.
17. Quraishi SA, Camargo Jr CA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15:625-34.
18. Alonso A, Rodríguez J, Carvajal I, Prieto MA, Rodríguez RM, Pérez AM, et al. Prophylactic vitamin D in healthy infants: assessing the need. *Metabolism*. 2011;60:1719-25.
19. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo Jr CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124:1404-10.
20. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics*. 2010;125:1104-11.
21. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:513-9.
22. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:505-12.
23. Weiss ST. Asthma in early life: is the hygiene hypothesis correct? *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:475-6.
24. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1912-4.
25. Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive Care Med*. 2009;35:2028-32.
26. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2010;36:1609-11.
27. Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, et al. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:1184-9.
28. Venkatesh B, Davidson B, Robinson K, Pascoe R, Appleton C, Jones M. Do random estimations of vitamin D3 and parathyroid hormone reflect the 24-h profile in the critically ill? *Intensive Care Med*. 2012;38:177-9.
29. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Gunn SK, Gundberg CM, Carpenter TO. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium absorption in young adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5576-81.