



EDITORIAL

Vitamin D as a modifiable risk factor in critical illness: questions and answers provided by observational studies^{☆, ☆, ☆}

Vitamina D como um fator de risco modificável em doenças graves: perguntas e respostas de estudos observacionais

J. Dayre McNally

Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, University of Ottawa; Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canadá

A vitamina D é essencial para uma saúde ideal. Estudos realizados no início de 1900 demonstraram, de maneira convincente, que um estado de deficiência de vitamina D, adquirido por meio de exposição limitada ao sol e evitar alimentos ricos em vitamina D, pode levar à atrofia do crescimento, doença óssea e crises de hipocalcemia. Nas últimas décadas, um corpo de literatura epidemiológica cada vez maior também sugeriu que a deficiência de vitamina D predispõe a uma grande variedade de estados patológicos fora do sistema músculo-esquelético. Por exemplo, o nível de vitamina D tem sido associado a doenças envolvendo desregulação dos sistemas imunitário (diabetes tipo I, câncer), cardiovascular (insuficiência cardíaca, cardiomiopatia) e respiratório (bronquiolite, pneumonia). Já existe uma forte plausibilidade biológica sustentando esses achados epidemiológicos, incluindo estudos científicos básicos mostrando a presença de receptores de vitamina D em um grande número de diferentes tipos de células (p. ex., glóbulos brancos, miócitos) e estudos com animais demonstrando a ocorrência de doenças em estados de deficiência de vitamina induzidos geneticamente (eliminação do receptor de vitamina D) ou nutricionalmente.

Como a fisiopatologia dos sistemas imunológico, cardiovascular, respiratório e renal é fundamental para doenças graves, não é de se admirar que médicos e pesquisadores também tenham trabalhado com a hipótese de que a vitamina D pode ser um fator de risco modificável ao estabelecer cuidados intensivos. Desde a publicação inicial pelo *New England Journal of Medicine* - NEJM em 2009 por Lee et al.,¹ houve dezenas de estudos epidemiológicos com adultos sobre esse assunto, e com a grande maioria relatando altas taxas de deficiência de vitamina D e relações estatísticas com a gravidade das doenças. Na esfera adulta, estudos intervencionistas estão sendo realizados, com a publicação de dois estudos-piloto da fase II avaliando regimes de restauração rápida^{2,3} e de início de um grande ensaio clínico randomizado.⁴

Em comparação, existem significativamente menos estudos sobre a importância da vitamina D em doenças pediátricas graves, e a publicação de Rey et al.⁵ adiciona conhecimento a esse corpo de literatura emergente. Não obstante à publicação por Rey et al., a literatura pediátrica sobre a vitamina D em crianças gravemente doentes foi resumida em uma análise recente.⁶ Os estudos pediátricos

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

*Como citar este artigo: McNally JD. Vitamin D as a modifiable risk factor in critical illness: questions and answers provided by observational studies. J Pediatr (Rio J). 2014;90:99-101.

**Ver artigo de Rey C et al. nas páginas 135-42.

E-mail: dmcnally@cheo.on.ca

iniciais abordando essa questão foram publicados no final de 2012.^{7,8} Incluindo a publicação de Rey et al., atualmente, existem dois estudos sobre populações médicas/cirúrgicas mistas, dois sobre populações médicas isoladas e dois sobre populações isoladas de cirurgia cardíaca.^{5,7-11} Apesar de haver variabilidade, todos os estudos mostram taxas de prevalência de deficiência de vitamina D clinicamente significativas (30%-80%). Os quatro estudos envolvendo pacientes no pós-operatório que passaram por cirurgia cardíaca documentam relações estatisticamente significativas entre baixo nível de 25OHD e maior gravidade das doenças. O cenário é menos claro para os estudos em populações médicas em UTIPs, com apenas três dos quatro estudos documentando essa associação estatística. Apesar de o estudo mais recente publicado por Rey et al. não ter mostrado associações estatisticamente significativas, foram observadas algumas possíveis tendências, e o estudo foi realizado com risco para erro tipo II, considerando o pequeno tamanho da amostra e uma análise não ajustada.

A otimização do nível de vitamina D evita ou acelera a recuperação de doenças pediátricas graves? Vários grupos de pesquisa, mais recentemente Rey et al., realizaram os estudos iniciais padrão utilizados para responder a perguntas de pesquisas dessa variedade. A avaliação dos estudos disponíveis mostra que, independentemente da geografia, muitas crianças gravemente doentes possuem deficiência de vitamina D. Essa observação seria uma oportunidade para avaliar em que medida a história natural das doenças são modificadas, aumentando os níveis de vitamina D. Estudos observacionais sobre nutrientes e hormônios são normalmente utilizados para prever (adivinhar) o possível tamanho do efeito, comparando o curso da doença em grupos de pacientes com diferentes níveis. Independentemente de os resultados apresentarem as associações desejadas, médicos e pesquisadores se esforçam para interpretar e comparar os achados individuais e de grupos de estudos observacionais. Isso se deve ao pequeno tamanho da amostra, à heterogeneidade dos pacientes (dentro e entre os estudos), a erro de mensuração, confusão, seleção de resultados, análise estatística e vieses de informação. Além dos problemas comuns, associados a estudos em UTIP dessa natureza, existem outros específicos à vitamina D que complicam ainda mais essa questão. Primeiro, apesar de reconhecidos como indicadores adequados do nível de vitamina D na maioria das populações, os níveis de 25OHD podem não refletir de forma precisa as reservas corporais em pacientes gravemente doentes (hipoparatiroidismo, disfunção renal, vazamento intersticial de proteínas de ligação, deslocamento de fluidos, diálise). Foi sugerido que as concentrações sanguíneas do hormônio ativo da vitamina D podem melhor refletir a função do eixo da vitamina D, uma questão que exigirá estudos adicionais (que também apresentarão os mesmos problemas mencionados). Segundo, estudos de associação que visam avaliar e demonstrar que níveis elevados de vitamina D evitam doenças ou aceleram a recuperação são prejudicados pela falta de pacientes com níveis sanguíneos de 25OHD que representem o nível alvo. Dito de outra forma, não é possível estimar os benefícios de um nível de 100 nmol/L de 25OHD quando poucos participantes do estudo possuem esse nível alvo.

Que orientação deve ser fornecida com relação à suplementação de vitamina D aos médicos que cuidam de pacientes com risco de doenças graves ou gravemente doentes? Por enquanto, seria prudente fornecer suplementação antes do diagnóstico da doença em um nível conhecido para, seguramente, manter o nível de 25OHD em 100 nmol/L (1000-2000 IU/dia).^{12,13} Existem populações específicas que exigem atenção especial e podem precisar de doses maiores de suplementação para atingir o nível de vitamina D (disfunção renal, síndromes de má-absorção, medicamentos anti-convulsivos, circulação extracorpórea).^{14,15} Com a ingestão diária adequada na faixa de 1000-4000 IU por dois a três meses, devem ser atingidos os níveis saudáveis de vitamina D. Será necessária uma abordagem alternativa para otimizar o nível de vitamina D em pacientes ativos e gravemente doentes com deficiência de vitamina D. O que fica claro é que a administração diária de baixa dose de suplementação de vitamina (400-4000 IU/dia) não restaurará os níveis em um período benéfico. Em vez disso, os médicos precisarão considerar doses de carga (ou terapia de *stoss*) que variam de 50.000-600.000 IU, dependendo do nível no início e do peso.¹⁶⁻¹⁸ Considerando as evidências (embora em grande parte de relatos/séries de casos) de que doses elevadas podem causar hipercalcemia, hipercalcúria ou nefrocalcinose, não podem ser recomendadas doses de carga de vitamina D em crianças gravemente doentes sem os dados do ensaio clínico.^{19,20} Assim, os próximos passos nesse campo emergente são paciência (resultados do ensaio clínico randomizado da terapia de *stoss*) e conclusão dos estudos menores de avaliação da fase II com base na dosagem em crianças.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1912-4.
2. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH, et al. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care.* 2011;15:R104.
3. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, Luque de Castro MD, Pavón RG, Quesada Gómez JM. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:452-5.
4. Amrein K, Schnedl C, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Correction of vitamin D deficiency in critically ill patients - VITdAL@ICU study protocol of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:27.
5. 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.
6. McNally JD, Menon K. Vitamin D deficiency in surgical congenital heart disease: prevalence and relevance. *Transl Pediatr.* 2013;2:99-111.

7. 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.
8. 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.
9. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2012;38:2055-62.
10. Graham EM, Taylor SN, Zyblewski SC, Wolf B, Bradley SM, Hollis BW, et al. Vitamin D status in neonates undergoing cardiac operations: relationship to cardiopulmonary bypass and association with outcomes. *J Pediatr*. 2013;162:823-6.
11. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. Impact of anesthesia and surgery for congenital heart disease on the vitamin D status of infants and children: a prospective longitudinal study. *Anesthesiology*. 2013;119:71-80.
12. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, Agellon S, Sharma A, Jones G, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309:1785-92.
13. Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinantti T, Lamberg-Allardt C, Andersson S, Mäkitie O. High-dose vitamin d intervention in infants - effects on vitamin D status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4139-47.
14. Goncerzewicz M, Ryzko J, Lorenc R, Kozłowski K, Socha J. Vitamin D metabolism in children with malabsorption syndrome. *Klin Padiatr*. 1985;197:30-4.
15. Collins N, Maher J, Cole M, Baker M, Callaghan N. A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. *Q J Med*. 1991;78:113-22.
16. Emel T, Doğan DA, Erdem G, Faruk O. Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:107-10.
17. Soliman AT, Eldabbagh M, Elawwa A, Ashour R, Saleem W. The effect of vitamin D therapy on hematological indices in children with vitamin D deficiency. *J Trop Pediatr*. 2012;58:523-4.
18. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust*. 2006;185:268-72.
19. Markestad T, Hesse V, Siebenhuner M, Jahreis G, Aksnes L, Plener W, et al. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium, and phosphorus. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:652-8.
20. Joshi R. Hypercalcemia due to hypervitaminosis D: report of seven patients. *J Trop Pediatr*. 2009;55:396-8.