

Fernanda Sampaio Alves¹, Flavio Geraldo Resende Freitas¹, Antonio Tonete Bafi¹, Luciano Cesar Pontes Azevedo¹, Flavia Ribeiro Machado¹

Concentrações séricas de vitamina D e disfunção orgânica em pacientes com sepse grave e choque séptico

Serum concentrations of vitamin D and organ dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock

1. Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as concentrações séricas e a variação de vitamina D em pacientes com sepse grave ou choque séptico e indivíduos controles na admissão e após 7 dias de internação na unidade de terapia intensiva, correlacionando-os com a gravidade da disfunção orgânica.

Métodos: Estudo caso-controle, prospectivo e observacional em pacientes com mais de 18 anos com sepse grave ou choque séptico pareados com grupo controle. Foi realizada dosagem sérica de vitamina D na inclusão (D0) e no sétimo dia (D7). Definiu-se deficiência grave se vitamina D < 10ng/mL, deficiência se entre 10 e 20ng/mL, insuficiência se entre 20 e 30ng/mL e suficiência se \geq 30ng/mL. Consideramos melhora a modificação para qualquer classificação mais elevada, associada ao incremento de 50% dos valores absolutos.

Resultados: Incluímos 51 pacientes (26 sépticos e 25 controles). A prevalência de concentrações de vitamina D \leq 30ng/mL foi de 98%. Não houve correlação entre a concentração sérica de vitamina D no D0 e o escore SOFA no D0 ou com sua variação após 7 dias, tanto na população geral quanto nos sépticos. Pacientes com melhora da deficiência tiveram melhora no escore SOFA no D7 ($p = 0,013$).

Conclusão: Na população estudada, os pacientes sépticos apresentaram melhora das concentrações séricas de vitamina D no sétimo dia em comparação com controles. Encontramos associação entre a melhora das concentrações de vitamina D e a maior redução da intensidade de disfunção orgânica.

Descritores: Vitamina D; Deficiência de vitamina D; Sepse; Choque séptico; Terapia intensiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 3 de novembro de 2015

Aceito em 23 de novembro de 2015

Autor correspondente:

Fernanda Sampaio Alves
Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva
Universidade Federal de São Paulo
Rua Napoleão de Barros 737, 6º andar - Vila Clementino
CEP: 04088-002 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: nandasampaioalves@gmail.com

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20150063

INTRODUÇÃO

A vitamina D primariamente promove a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo, sendo um importante controlador da fisiologia osteomineral. No entanto, a distribuição quase universal dos receptores de vitamina D nas células humanas sugere que ela esteja envolvida na homeostase sistêmica. Assim, a deficiência de vitamina D tem sido tópico de marcante interesse da comunidade científica, e a busca por informações sobre seu papel em pacientes críticos é cada vez maior.

A vitamina D regula tanto a resposta imunológica inata quanto a adaptativa.^(1,2) A hipovitaminose D leva à desregulação do sistema imunológico, e baixas concentrações séricas de catelicidinas e de vitamina D foram encontradas em uma amostra de pacientes críticos sépticos em comparação a não sépticos. É possível que a vitamina D tenha papel na indução de melhor defesa contra

agentes bacterianos e virais, por meio da estimulação de peptídeos antimicrobianos.⁽³⁾ Além do papel imunomodulador, a vitamina D parece suprimir citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina 6 (IL-6), desencadeadoras da síndrome de resposta inflamatória sistêmica.⁽⁴⁾

A prevalência de deficiência de vitamina D nos pacientes graves com ou sem sepse tem ampla variação entre os estudos, de 38% a 100%, sendo maior do que a encontrada em pacientes internados em unidades não críticas.^(3,5-7) No entanto, a associação entre a baixa concentração de vitamina D e piores desfechos é incerta. Hu et al. demonstram que as baixas concentrações séricas de vitamina D na admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) estavam associados a maior intensidade de disfunção orgânica.⁽⁸⁾ Estudo publicado em pacientes graves revelou que a chance de morrer era 1,81 vez maior na população com concentrações de vitamina D < 20ng/mL.⁽⁷⁾ Ginde et al. publicaram, de maneira inédita, a associação entre as concentrações da vitamina D e a gravidade do quadro séptico. Pacientes com sepse grave e choque séptico apresentavam concentrações de vitamina D inferiores quando comparados aos sépticos sem disfunção orgânica.⁽⁹⁾

Diante deste cenário, realizamos um estudo em pacientes críticos para avaliar as concentrações séricas de vitamina D e a variação dos mesmos nos primeiros 7 dias de inclusão, comparando pacientes sépticos e controles. Procuramos também correlacionar as concentrações basais de vitamina D e sua variação após 7 dias, com a intensidade de disfunção orgânica.

MÉTODOS

Tratou-se de estudo caso-controle, prospectivo e observacional em uma UTI com 35 leitos, com pacientes clínicos e cirúrgicos. Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico há menos de 48 horas (grupo sepse), conforme definição do consenso do *American College of Chest Physicians* e *Society of Critical Care Medicine* de 1992.⁽¹⁰⁾ Além disso, incluímos pacientes em um grupo controle, na proporção de 1:1, sem sinais clínicos de infecção e com tempo de internação na UTI menor que 48 horas (grupo não sepse). A escolha dos pacientes controles seguiu os seguintes critérios de pareamento: sexo, variação máxima de idade de 10 anos e variação máxima de 3 pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) de inclusão. Caso não houvesse pacientes elegíveis internados na unidade, foi incluído o próximo doente admitido que preenchesse as características descritas. Consideramos critério de exclusão, em ambos os grupos, qualquer uma das seguintes

características: gestação, suplementação prévia de vitamina D, doença renal crônica, doenças do metabolismo ósseo e doenças do metabolismo do cálcio. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da *Universidade Federal de São Paulo* sob o número 2125/11, e todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os pacientes, tanto do grupo sepse quanto não sepse, foram analisados no tocante às variáveis demográficas, comorbidades, diagnóstico de internação hospitalar, diagnóstico de internação na UTI, escore *Acute Physiological Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) do momento de internação na UTI e SOFA do dia de inclusão. No grupo de pacientes com sepse, foram definidos o foco de infecção, o agente infeccioso isolado e o sítio de isolamento, as características da infecção (comunitária, hospitalar e hospitalar adquirida na UTI) e a categoria da infecção (sepse grave e choque séptico).

A inclusão dos pacientes ocorreu nas primeiras 48 horas da instalação da disfunção orgânica. Neste momento (D0) foi coletada amostra sanguínea para dosagem de vitamina D na forma de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D), cálcio ionizado, magnésio, ureia e creatinina. Nova amostra sérica foi coletada no sétimo dia após a inclusão (D7) para análise dos mesmos parâmetros laboratoriais naqueles que permaneceram internados na UTI. Para dosagem da concentração sérica de vitamina D, foi coletado 1mL de sangue total em tubos de EDTA. As amostras foram prontamente refrigeradas a -4°C e transferidas para refrigeração a -80°C quando a análise não era imediata. A análise foi realizada por meio do método de imunoenensaio por eletroquimioluminescência automatizado fabricado pela Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Alemanha), utilizando-se o Analisador Modular *COBAS* série 6000. O coeficiente de variação do método reportado é de 1,9 - 5,5%. Consideramos como deficiência grave de vitamina D valores abaixo de 10ng/mL; como deficiência valores entre 10 e 20ng/mL; insuficiência se entre 20 e 30ng/mL; e valores suficientes quando as concentrações estivessem \geq 30ng/mL.^(11,12) Para cálculo da prevalência de deficiência de vitamina D, foi utilizado qualquer valor abaixo dos valores de referência, ou seja, abaixo de 30ng/mL. Definiu-se *a priori* a análise da melhora ou não dos níveis de vitamina D entre o D0 e o D7. Foi considerada como melhora a modificação de categoria das concentrações mais baixas para qualquer nível mais elevado, desde que associada ao incremento de 50% dos valores absolutos de vitamina D. Todas as outras situações foram consideradas como piora. Também calculamos a diferença entre os valores de vitamina D do D7 e D0 (Δ vitD) nos grupos sepse e controle.

Os pacientes que não tiveram coleta no D7 foram excluídos dessas análises.

Além da determinação do SOFA do dia da inclusão, foram coletados os dados clínicos e laboratoriais para determinação do SOFA no sétimo dia da inclusão (SOFA D7). Calculamos a diferença entre os escores de SOFA do D7 e D0 (Δ SOFA) nos grupos sepse e não sepse. Consideramos como melhora do SOFA se houvesse redução do escore em um ou mais pontos entre os dias de avaliação. Piora foi considerada caso não houvesse mudança do SOFA entre os momentos analisados ou se houvesse incremento de ≥ 1 ponto no Δ SOFA.

As taxas de mortalidade na UTI e hospitalar foram determinadas para todos os pacientes, assim como o tempo de internação hospitalar e na UTI.

Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado prevenindo-se detectar correlação entre as concentrações de vitamina D e o escore SOFA. Considerou-se como hipótese nula uma correlação com $r = 0,4$ e, como hipótese alternativa, a presença de correlação com $r = 0,7$. Com base em um poder de 80% e erro alfa de 0,05, seria necessária a inclusão de 44 pacientes. Considerando-se a potencial distribuição não normal da variável, esse número foi ajustado para 50 pacientes.

Os resultados das variáveis contínuas foram expressos em média \pm desvio padrão ou mediana (percentil 25% a 75%), de acordo com sua distribuição. A normalidade da distribuição foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade da variância pelo teste de Bartlett.

As variáveis analisadas foram comparadas entre os grupos por meio do teste qui quadrado de Pearson e do teste de Mann-Whitney, dada à distribuição não normal das variáveis. Comparamos, nos grupos sepse e não sepse, os valores da vitamina D do D0 e do D7, e os valores do escore SOFA por meio do teste de Wilcoxon pareado.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para a análise da intensidade da relação entre as variáveis quantitativas. Correlacionamos, nos pacientes sépticos e não sépticos, as concentrações de vitamina D no D0 e o delta da vitamina D com os escores de gravidade (SOFA, Δ SOFA e APACHE II), parâmetros laboratoriais no D0 (cálcio, magnésio, creatinina e ureia) e mortalidade.

Todos os cálculos estatísticos foram realizados no programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 22 para Windows. Consideraram-se significativos os resultados com valor descritivo de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período de fevereiro 2012 a outubro de 2013 foram incluídos 51 pacientes, sendo 26 sépticos e 25 não sépticos. Os dados do sétimo dia não estavam disponíveis em nove pacientes, já que quatro tiveram alta e cinco morreram antes do D7. A tabela 1 demonstra as características clínicas dos pacientes, de acordo com os grupos. A população era majoritariamente masculina e provenientes do centro cirúrgico. Imunossupressão foi mais frequente entre os pacientes sépticos do que entre os controles ($p = 0,041$). A maioria dos pacientes infectados apresentou critérios para choque séptico (69%). O principal foco de infecção foi pulmonar (46%), e a maioria dos pacientes (54%) adquiriu a infecção durante a internação hospitalar.

A prevalência de níveis baixos de vitamina D foi de 98%. No momento da inclusão, encontramos deficiência grave de vitamina D ($< 10\text{ng/mL}$) em 69,2% dos pacientes sépticos, enquanto somente 48% dos não sépticos a apresentaram. Níveis suficientes foram encontrados apenas em indivíduos do grupo controle. No entanto, essa diferença de distribuição entre os grupos não foi significativa. Também não houve diferença significativa entre os pacientes sépticos e os controles quando analisados os níveis de vitamina D de forma não categorizada, tanto no momento da inclusão como no sétimo dia. No entanto, a variação dos níveis de vitamina D foi maior no grupo sepse em relação aos pacientes não sépticos, com aumento desses níveis no D7 (Tabela 2).

Não houve correlação significativa entre os valores da vitamina D do D0 e o SOFA da inclusão ou Δ SOFA, tanto quando analisada a população em geral ($r = 0,178$; $p = 0,211$ para SOFA da inclusão; e $r = 0,009$; $p = 0,954$ para o Δ SOFA), como apenas o grupo dos pacientes sépticos ($r = 0,107$; $p = 0,604$ para SOFA da inclusão; e $r = 0,148$; $p = 0,500$ para o Δ SOFA). Ao testar a correlação dos níveis basais de vitamina D com outras variáveis, encontrou-se correlação positiva fraca com os níveis basais de magnésio. Também analisamos se haveria correlação entre o Δ vitD e o Δ SOFA, sem encontrar correlações significativas. Essa ausência de correlação também ocorreu com outras variáveis, a saber, idade, APACHE II, cálcio D0, ureia D0 e creatinina D0 (Tabela 1S do material eletrônico suplementar).

Somente sete pacientes melhoraram sua deficiência de vitamina D enquanto 35 mantiveram ou pioraram esses níveis. No subgrupo de pacientes que melhoraram a classificação de vitamina D, observamos uma tendência a maior prevalência de sepse ($p = 0,071$). Além disso, os pacientes que melhoraram de classificação tiveram também melhora no escore SOFA no D7 (Tabela 3). Não houve associação com mortalidade.

Tabela 1 - Características clínicas da população, de acordo com a presença ou não de sepse

Características	Sepse (N = 26)	Não sepse (N = 25)	Valor de p*
Idade (anos)	53 [38 - 63]	53 [35 - 67]	0,850
Sexo masculino	16 (62)	14 (56)	0,688
Etnia			0,200
Branco	12 (46)	11 (44)	
Negro	12 (46)	9 (36)	
Amarelo	2 (08)	0	
Mulato	0	5 (20)	
Comorbidades			
HAS	7 (27)	8 (32)	0,691
Diabetes mellitus	3 (12)	3 (12)	0,959
Insuficiência cardíaca	3 (12)	1 (4)	0,317
Insuficiência hepática	3 (12)	2 (8)	0,671
Neoplasia	4 (15)	7 (28)	0,274
Imunossupressão	4 (15)	0	0,041
DPOC	1 (4)	0	0,322
IAM	1 (4)	1 (4)	0,977
AVC	1 (4)	1 (4)	0,977
Outros	5 (19)	2 (8)	0,244
APACHE II (pontos)	15 [12 - 18]	15 [12 - 20]	0,460
Diagnóstico da internação			0,000
Sepse	24 (85)	0	
Politrauma	2 (8)	10 (40)	
Cirurgia de grande porte	0	10 (40)	
Outros	2 (7)	5 (20)	
Origem			0,010
Enfermaria	8 (31)	0	
Emergência	6 (23)	1 (4)	
Centro cirúrgico	12 (46)	23 (92)	
Outro serviço	0	1 (4)	
Tipo de internação			0,000
Clínica	13 (50)	2 (8)	
Cirúrgico	13 (50)	23 (92)	
Mortalidade hospitalar	7 (27)	5 (20)	0,560
Tempo de internação em UTI (dias)	13,5 (7,7 - 22,5)	12 (9 - 20,5)	0,821

HAS - hipertensão arterial sistêmica; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; IAM - infarto agudo do miocárdio; AVC - acidente vascular encefálico; APACHE - *Acute Physiological Chronic Health Evaluation*; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos em número (%) ou em mediana [percentil 25% - 75%]. * Qui quadrado e Mann-Whitney.

DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou prevalência elevada de níveis baixos de vitamina D (98%) em pacientes graves. Embora mais pacientes sépticos estivessem com deficiência grave de vitamina D, não houve diferença significativa na prevalência de níveis baixos de vitamina D entre pacientes

Tabela 2 - Parâmetros laboratoriais e de disfunção orgânica dos pacientes, de acordo com os grupos

Características	Sepse (N = 26)	Não sepse (N = 25)	Valor de p*
Vitamina D D0 (ng/mL)	8,8 [4,5 - 11,3]	11,5 [5 - 14,8]	0,261
Vitamina D D7 (ng/mL)	10 [5 - 19,3] [†]	11,6 [5,5 - 15,4] [†]	0,771
Δvit D	1,4 [-0,1 - 9,5]	0 [-5,6 - 1,9]	0,017
Δvit D (%)	109,9 [9,1 - 215,4]	100 [60 - 142,4]	0,011
Classificação vitamina D D0			0,371
< 10ng/mL	18 (69,2)	12 (48,0)	
≥ 10ng/mL a < 20ng/mL	6 (23,1)	8 (32,0)	
≥ 20ng/mL a < 30ng/mL	2 (7,7)	4 (16,0)	
≥ 30ng/mL	0	1 (4,0)	
Classificação vitamina D7			0,506
< 10ng/mL	11 (47,8)	8 (42,1)	
≥ 10ng/mL a < 20ng/mL	8 (34,8)	10 (52,6)	
≥ 20ng/mL a < 30ng/mL	3 (13,0)	1 (5,3)	
≥ 30ng/mL	1 (4,3)	0 (0)	
SOFA D0 (pontos)	6 [5 - 9]	7 [4 - 9]	~1,000
SOFA D7 (pontos)	1 [0 - 4]	7 [3 - 10]	0,004
ΔSOFA	-4 [-6 a -1]	-1 [-5 a -2]	0,024
Cálcio D0 (mmol/L)	1,1 [1,1 - 1,2]	1,1 [1,1 - 1,2]	0,610
Cálcio D7 (mmol/L)	1,1 [1,1 - 1,2]	1,1 [1,1 - 1,2]	0,762
Magnésio D0 (mg/dL)	1,9 [1,6 - 2,2]	1,9 [1,8 - 2,1]	0,932
Magnésio D7 (mg/dL)	1,8 [1,7 - 2]	2 [1,8 - 2,3]	0,002
Ureia D0 (mg/dL)	32,5 [20 - 63]	32 [20 - 40]	0,480
Ureia D7 (mg/dL)	47 [23 - 77]	43 [23 - 63]	0,820
Creatinina D0 (mg/dL)	0,7 [0,5 - 1,2]	0,8 [0,6 - 1,3]	0,396
Creatinina D7 (mg/dL)	0,8 [0,4 - 1,3]	0,8 [0,5 - 1,8]	0,536

D0 - dia da inclusão; D7 - 7 dias após a inclusão; Δvit D - delta entre os valores da vitamina D do sétimo dia e primeiro dia da inclusão; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; ΔSOFA - delta entre o SOFA do sétimo dia e primeiro dia da inclusão. Os dados referentes ao sétimo dia se referem a 49 pacientes. Resultados expressos em número (%) ou em mediana (percentil 25% a 75%). * Qui-quadrado e Mann-Whitney; [†] Wilcoxon pareado - vitamina D: grupo sepse p = 0,007; grupo não sepse: p = 0,478; SOFA: grupo sepse: p < 0,0001, grupo não sepse: p = 0,330.

sépticos e não sépticos. No entanto, os pacientes sépticos melhoraram os níveis de vitamina D após 7 dias com maior frequência. Os níveis basais de vitamina D não se correlacionaram com a intensidade da disfunção orgânica. Todavia, a variação dos mesmos, após 7 dias, associou-se com a melhora da intensidade das disfunções orgânicas.

Apesar dos diferentes pontos de corte para definição da deficiência de vitamina D, a maioria dos estudos mostra prevalência elevada, podendo chegar a 100% dos casos em algumas casuísticas de pacientes críticos.^(3,5,6) Lee et al. demonstraram que os valores medianos da vitamina D variam entre 4 a 16ng/mL,⁽⁶⁾ sendo comparáveis aos valores encontrados no nosso estudo, no qual a mediana da vitamina D foi menor do que 10ng/mL na inclusão.

Tabela 3 - Características clínicas da população, parâmetros laboratoriais e de disfunção orgânica, de acordo com a mudança de classificação da vitamina D

Características	Melhora da classificação da vitamina D ^a (N = 7)	Piora da classificação da vitamina D* (N = 35)	Valor de p [†]
Idade (anos)	49 [32 - 62]	51 [36 - 67]	0,426
APACHE II (pontos)	13 [11 - 18]	14 [12 - 19]	0,716
Característica do grupo			0,071
Sepse	6 (85,7)	17 (48,6)	
Não sepse	1 (14,3)	18 (51,4)	
Sexo masculino	6 (85,7)	20 (57,1)	0,155
Diagnóstico da internação			0,537
Sepse	5 (71,4)	15 (42,8)	
Politrauma	1 (14,3)	10 (28,6)	
Cirurgia de grande porte	1 (14,3)	4 (11,4)	
Outros	0	6 (17,2)	
Origem			0,589
Enfermaria	0 (00)	5 (14,3)	
Emergência	2 (28,5)	5 (14,3)	
Centro cirúrgico	5 (71,5)	24 (68,6)	
Outro serviço	0	1 (2,8)	
Tipo de internação			0,706
Clínico	2 (28,5)	10 (28,6)	
Cirúrgico	5 (71,5)	25 (71,4)	
Vitamina D D0 (ng/mL)	9 [6,7 - 9,5]	9,1 [4,5 - 14,1]	0,668
SOFA D0	6 [6 - 8]	7 [4 - 9]	0,921
Δ SOFA D7	-6 [-6 a -5]	-2 [-5 a 0]	0,013
Cálcio D0 (mmol/L)	1,13 [1,08 - 1,16]	1,14 [1,11 - 1,2]	0,319
Magnésio D0 (mg/dL)	1,6 [1,6 - 1,9]	1,9 [1,7 - 2,1]	0,092
Creatinina D0 (mg/dL)	0,72 [0,57 - 0,89]	0,74 [0,55 - 1,32]	0,597
Ureia D0 (mg/dL)	22 [16 - 25]	32 [20 - 59]	0,217
Mortalidade hospitalar	0	7 (20)	0,195

APACHE - *Acute Physiological Chronic Health Evaluation*; D0 - dia da inclusão; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; Δ SOFA - delta entre o SOFA do sétimo dia e primeiro dia da inclusão; D7 - sétimo dia da inclusão; * Classificação da vitamina D: < 10ng/mL; \geq 10ng/mL a < 20ng/mL; \geq 20ng/mL a < 30ng/mL; \geq 30ng/mL. Melhora da classificação da vitamina D: modificação da classificação da vitamina D para valores mais elevados entre o D0 e D7 e aumento do valor da vitamina D entre as avaliações > 50%; Piora/Manutenção da classificação da vitamina D: modificação da classificação da vitamina D para valores mais baixos, ausência de mudança da classificação entre o D0 e D7 ou aumento da vitamina D entre as avaliações < 50%. Resultados expressos em número (%) ou em mediana [percentil 25% - 75%]. [†] Qui quadrado de Pearson e Mann Whitney.

A maioria dos estudos demonstra baixos níveis de vitamina D já nas primeiras horas da doença crítica.^(3,7,13) No entanto, não há como afirmarmos se tais níveis refletem deficiência prévia de vitamina D ou se os mesmos são consequência da doença crítica.

Assim como no nosso estudo, Jeng et al. também demonstraram não haver diferença significativa nos níveis de vitamina D, quando comparados pacientes sépticos aos demais pacientes gravemente enfermos internados

na UTI.⁽³⁾ No entanto, outros autores afirmam que a deficiência de vitamina D é mais frequente nos pacientes sépticos.^(2,14) Um dos mecanismos propostos para essa associação é a redução mais frequente dos níveis séricos das proteínas transportadoras de vitamina D nos pacientes sépticos, conforme proposto por Watkins et al.⁽²⁾ Possivelmente, devido aos critérios de pareamento por gravidade predefinidos, não encontramos essa diferença na nossa população. Por outro lado, assim como em uma coorte publicada em 2012,⁽¹⁵⁾ demonstramos que a deficiência grave de vitamina D (valores < 10ng/mL) esteve presente em 69% dos pacientes sépticos e em somente 48% dos controles.

No cenário da terapia intensiva, a relação entre a baixa concentração de vitamina D e piores desfechos já foi sugerida. Hu et al. demonstraram que as baixas concentrações admissionais de vitamina D estavam associadas a maior intensidade de disfunção orgânica.⁽⁸⁾ A deficiência de vitamina D já foi associada ao maior tempo de internação e à maior tendência a aquisição de infecção na UTI,⁽¹⁶⁾ bem como ao aumento da ocorrência de novos episódios de sepse.^(14,17) Na nossa amostra, os baixos valores de vitamina D no D0 não se correlacionaram, tanto nos pacientes sépticos quanto nos controles, com maior grau de disfunção orgânica na inclusão e no sétimo dia. No entanto, devemos considerar que o número de pacientes avaliados pode ter sido pequeno.

A avaliação sequencial das concentrações de vitamina D durante a internação é pouco explorada. Em três estudos, esta verificação foi realizada em 7 a 10 dias, mostrando persistência das baixas concentrações de vitamina D ao longo da internação, resultados estes comparáveis aos encontrados na nossa população.^(4,16,18) Todavia, não há avaliação se a variação positiva da vitamina D está associada a melhores desfechos. No nosso estudo, não encontramos associação entre o Δ vitD e o Δ SOFA. Porém, ao analisarmos os resultados de forma categorizada, mostramos claramente que os pacientes cujas concentrações de vitamina D apresentaram redução mais acentuada da intensidade da disfunção orgânica. Embora esse estudo não tenha sido desenhado para avaliar potenciais causas, algumas hipóteses podem explicar esses achados. A vitamina D exerce um papel fundamental na modulação de citocinas inflamatórias desencadeadoras e perpetuadoras da síndrome de resposta inflamatória sistêmica, e a deficiência de vitamina D está associada à piora da disfunção metabólica e imunológica dos pacientes graves.⁽¹⁾ Uma melhora das concentrações de vitamina D, mesmo sem atingir os valores de normalidade, pode estar implicada em uma melhor regulação imunomodulatória e a uma menor evolução

para disfunção orgânica. No entanto, dado o desenho do estudo, não podemos avaliar relação de causa e efeito, ou seja, é possível apenas observar uma associação entre a melhora do paciente e a melhora das concentrações séricas de vitamina D.

Encontramos uma fraca correlação positiva entre as concentrações de magnésio e de vitamina D na admissão. Várias etapas do metabolismo da vitamina D têm o magnésio como cofator. Segundo alguns estudos, a prevalência da hipomagnesemia nos pacientes graves pode variar desde 11% a 61%, e sua correlação com piores desfechos é controversa.^(19,20) Deng et al. demonstraram que os pacientes com concentrações mais elevadas de magnésio apresentam menor risco de cursarem com concentrações deficientes/insuficientes de vitamina D. Além disso, pacientes com maiores concentrações de magnésio tinham uma associação inversa entre as concentrações circulantes de vitamina D e mortalidade.⁽²¹⁾

Destacamos como pontos fortes do nosso estudo o uso de um grupo controle pareado por critérios predeterminados de gravidade, o que permitiu criar uma população mais homogênea que os estudos progressos. Utilizamos também um escore validado para análise de disfunção orgânica, o que torna a comparação entre os grupos mais fidedigna. Além disso, procedemos a avaliação evolutiva da vitamina D com a detecção de suas concentrações após 7 dias, permitindo, assim, avaliar a relação da variação desses valores com desfechos clínicos e laboratoriais.

Por outro lado, este estudo teve uma série de limitações. Embora baseado num cálculo amostral, o pequeno

número de pacientes pode não ter sido suficiente para a análise de todos os objetivos do estudo. O uso isolado da dosagem de vitamina D para avaliar o perfil funcional da vitamina D pode ser considerado restrito, além de existirem limitações intrínsecas da técnica de dosagem utilizada. Um segundo grupo controle de pacientes não graves proporcionaria uma melhor compreensão das repercussões da deficiência de vitamina D na população crítica quando comparados aos demais pacientes hospitalizados. Dado o desenho do estudo, as associações encontradas não provam uma relação causal. Por fim, em nove pacientes não foi possível obter as dosagens do sétimo dia, o que pode ter comprometido nossa capacidade de avaliar a associação das variações da vitamina D e da intensidade das disfunções orgânicas.

CONCLUSÃO

A prevalência de deficiência de vitamina D é elevada em pacientes graves, tanto sépticos como não sépticos. Os pacientes sépticos apresentaram melhora acentuada das concentrações de vitamina D no sétimo dia em comparação com os pacientes não sépticos. Não houve correlação entre as concentrações basais de vitamina D e a intensidade de disfunção orgânica inicial ou sua variação após 7 dias, assim como não houve correlação entre a variação das concentrações e vitamina D e a variação da intensidade de disfunção orgânica após 7 dias. Encontramos associação entre a melhora na classificação da deficiência de vitamina D e maior redução da intensidade de disfunção orgânica.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the serum concentrations of vitamin D and their variations in patients with severe sepsis or septic shock and in control subjects upon admission and after 7 days of hospitalization in the intensive care unit and to correlate these concentrations with the severity of organ dysfunction.

Methods: This case-control, prospective, observational study involved patients aged > 18 years with severe sepsis or septic shock paired with a control group. Serum vitamin D concentrations were measured at inclusion (D0) and on the seventh day after inclusion (D7). Severe deficiency was defined as vitamin D levels < 10ng/ml, deficiency as levels between 10 and 20ng/ml, insufficiency as levels between 20 and 30ng/ml, and sufficiency as levels \geq 30ng/mL. We considered a change to a higher ranking, together with a 50% increase in the absolute concentration, to represent an improvement.

Results: We included 51 patients (26 with septic shock and 25 controls). The prevalence of vitamin D concentration \leq 30ng/ml was 98%. There was no correlation between the serum concentration of vitamin D at D0 and the SOFA score at D0 or D7 either in the general population or in the group with septic shock. Patients with improvement in vitamin D deficiency had an improved SOFA score at D7 ($p = 0.013$).

Conclusion: In the population studied, patients with septic shock showed improvement in the serum concentrations of vitamin D on the seventh day compared with the controls. We also found a correlation between higher vitamin D concentrations and a greater decrease in the severity of organ dysfunction.

Keywords: Vitamin D; Vitamin D deficiency; Sepsis; Shock, septic; Intensive care

REFERÊNCIAS

- Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1912-4. Erratum in *N Engl J Med*. 2011;364(19):1882.
- Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect*. 2011;63(5):321-6. Review.
- Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009;7:28.
- Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4623-32.
- 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(2):R104.
- Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(5):769-81.
- McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(3):208-11.
- Hu J, Luo Z, Zhao X, Chen Q, Chen Z, Qin H, et al. Changes in the calcium-parathyroid hormone-vitamin d axis and prognosis for critically ill patients: a prospective observational study. *PLoS One*. 2013;8(9):e75441.
- Ginde AA, Camargo CA Jr, Shapiro NI. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med*. 2011;18(5):551-4.
- Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101(6):1481-3.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3908.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, 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*. 2011;96(1):53-8.
- 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(4):671-7.
- Upala S, Sanguankee A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:84.
- 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(1):63-72.
- Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(6):713-20.
- Grant WB. Solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D may reduce the risk of septicemia. *Dermatoendocrinology*. 2009;1(1):37-42.
- Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520-30. Erratum in *JAMA*. 2014;312(18):1932.
- Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Mélot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1082-7.
- Zittermann A. Magnesium deficit? overlooked cause of low vitamin D status? *BMC Med*. 2013;11:229.
- Deng X, Song Y, Manson JE, Signorello LB, Zhang SM, Shrubsole MJ, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med*. 2013;11:187.