

# Prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com úlceras de perna de etiologia venosa

## *Vitamin D deficiency in patients with chronic venous ulcers*

CLAUDINE JULIANA C BURKIEVCZ<sup>1</sup>; THELMA LAROCCA SKARE<sup>2</sup>; OSVALDO MALAFAIA, ECBC-PR<sup>2</sup>; PAULO AFONSO NUNES NASSIF, TCBC-PR<sup>2</sup>; CLAUDIA STEIN GOMES RIBAS<sup>1</sup>; LORENA REIS PEREIRA SANTOS<sup>3</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** Estudar se a prevalência da deficiência de vitamina D em indivíduos com úlcera de perna de causa venosa é maior do que em população controle. **Métodos:** Estudaram-se os níveis séricos de 25-OH-vitamina D por quimioluminescência em 27 portadores de úlcera venosa crônica e 58 controles do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. **Resultados:** Os níveis de 25-OH-vitamina D3 eram inferiores a 8 ng/dl em 11,1% dos pacientes com úlcera e 3,4% dos controles; entre 8 e 20 ng/dl em 46,1% dos pacientes com úlcera e 25,8% dos controles; entre 21 e 30 ng/dl em 22,2% dos pacientes com úlcera e 27,5% dos controles e acima de 30 ng/dl em 43,1% dos controles e 18,5% dos pacientes com úlcera (p=0,04). **Conclusão:** Existe aumento de prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com úlceras venosas crônicas de pernas.

**Descritores:** Vitamina D. Deficiência de vitamina D. Úlcera varicosa. Úlcera da perna. Cicatrização.

### INTRODUÇÃO

A vitamina D é reconhecida como um princípio ativo desde 1919 quando as suas propriedades sobre a homeostase do cálcio e prevenção do raquitismo foram descobertas<sup>1</sup>. Desde então múltiplos atributos têm sido relacionados a essa substância e a sua deficiência tem sido implicada em síndromes metabólicas, diabetes melito, doença cardiovascular, hipertensão arterial, fraqueza muscular, dor, disfunção imunológica e aparecimento de determinadas formas de neoplasia<sup>2-4</sup>.

Existe, também, alguma evidência de que a vitamina D possa atuar em cicatrização de tecidos<sup>5-8</sup>. Assim sendo, indivíduos deficientes de vitamina D e com lesões abertas crônicas de pele - como acontece com as úlceras venosas de membros inferiores - podem apresentar maior dificuldade de cicatrização.

A vitamina D existente no organismo humano provém basicamente de duas fontes: a alimentação e a síntese epidérmica a partir de exposição ao sol. Alimentos ricos em vitamina D incluem os peixes oleosos, gema de ovo e leite<sup>9</sup>. Todavia a sua maior fonte é a síntese epidérmica, a partir da exposição do dihidrocolesterol aos raios ultravioleta<sup>10</sup>. A vitamina D ingerida ou sintetizada na pele

é biologicamente inativa, sendo necessária hidroxilação inicial no fígado e uma segunda, no rim, para se transformar na forma ativa, a dihidroxi-vitamina D3 ou calcitriol. Depreende-se disso que indivíduos com exposição inadequada ao sol, disfunção hepática ou renal terão deficiências na forma ativa dessa vitamina. Também existem alguns medicamentos que interferem com a atuação do sistema citocromo P-450 - como os anticonvulsivantes que aceleram o catabolismo da vitamina D e diminuem o seu nível sérico<sup>11</sup>.

Interessantemente, mesmo em países onde a exposição solar é considerada alta, como é o caso do Brasil, existe alta prevalência de deficiência de vitamina D<sup>12,13</sup>. Essa deficiência pode ser ainda maior em determinados grupos populacionais como os de crianças e idosos ou em aqueles que têm pouca ingestão da mesma e trabalham ao abrigo da luz<sup>12,14</sup>.

Úlceras venosas são entidades comuns e que prejudicam muito a qualidade de vida de seus portadores<sup>15,16</sup>. Tendem a ser crônicas e recorrentes. Um estudo avaliou que em 50% dos casos elas persistem por sete a nove meses e podem perdurar por mais de cinco anos em até 34%<sup>17,18</sup>. É necessário que se reconheçam as minúcias dos mecanismos fisiopatológicos vigentes nessa entidade no sentido de propor novas intervenções terapêuticas.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e no Centro Médico do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1. Mestre do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 2. Doutor, Professor permanente do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 3. Acadêmica de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Indivíduos que sofrem uma injúria na pele, com perda da barreira mecânica que é o primeiro mecanismo de defesa da imunidade inata, demonstram aumento na expressão local do TLR (toll like receptor)-2 e do Fator Transformador do Crescimento  $\alpha$ . Estes, por sua vez, aumentam a expressão da 1 $\alpha$ -hidroxilase nos queratinócitos, culminando com maior síntese de calcitriol. Assim produzido, ele induz a formação de catalecidina e  $\alpha$  defensinas. Por sua vez, estas substâncias modulam os níveis de citocinas (interleucina IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) como também o nível do receptor do fator de crescimento epidérmico. Este último estimula a proliferação e migração dos queratinócitos<sup>7,8,19</sup>; os primeiros exercem papel fundamental no processo inflamatório local.

Heilborn *et al.*<sup>5</sup> ao estudarem o processo da cicatrização de úlceras crônicas de membros inferiores comparando-o com a cicatrização de tecidos normais, demonstraram que indivíduos com úlceras venosas crônicas têm menor produção de catalecidina nos bordos da ferida, o que poderia interferir no processo cicatricial.

Tendo em vista a possibilidade de atuação da vitamina D favorecendo o processo de cicatrização das úlceras venosas crônicas e a grande dificuldade no fechamento delas, questiona-se se os pacientes portadores não podem ter maior deficiência desse nutriente. Essa deficiência atuaria como um elemento agravante causando maiores dificuldades no processo cicatricial.

Para isso, delineou-se o presente estudo com a finalidade de estudar se a deficiência de vitamina D nessa população é maior do que na população normal.

## MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da entidade local e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra estudada foi composta por 85 indivíduos (sendo 27 do grupo úlcera e 58 controles) com média de idade de  $59,35 \pm 9,55$  anos sendo 14 homens e 71 mulheres. Os indivíduos com úlcera foram recrutados do ambulatório de Cirurgia Vasculardo Hospital Universitário Evangélico de Curitiba de maneira aleatória, a partir da ordem de chegada para consulta e de acordo com a disponibilidade para participar do estudo. Os indivíduos controles foram obtidos do ambulatório de reumatologia do mesmo hospital e eram indivíduos que procuraram o serviço para tratamento de envolvimento de partes moles. Foram excluídos, em ambos os grupos, mulheres grávidas, indivíduos abaixo de 18 anos, os com história de doença autoimune, os em uso de anticonvulsivantes, os portadores de enfermidades hepáticas e renais. No grupo úlcera incluíram-se apenas indivíduos com úlceras de causa venosa.

Todos os indivíduos foram submetidos à dosagem de OH vitamina D3 e creatinina. A dosagem de

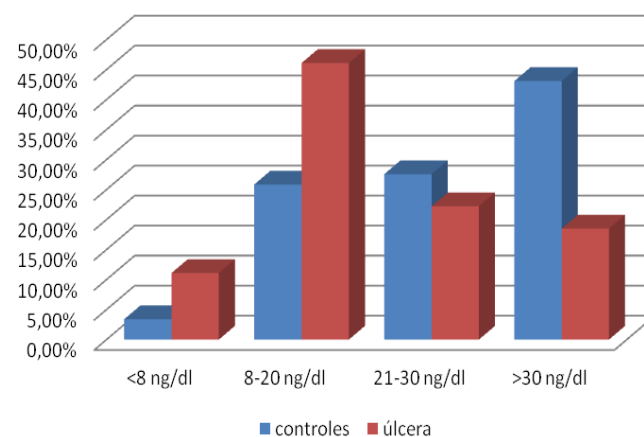
creatinina foi de maneira automatizada utilizando-se equipamento marca Vitros (modelo fusion 5.1 e kit Johnson & Johnson) e admitindo-se o valor normal de 0,6 a 1,1 mg/dl. Para adentrar ao estudo, todos deveriam ter creatinina igual ou abaixo de 1,2 mg/dl. A dosagem da vitamina D foi feita por quimioluminescência após coleta de material ao abrigo da luz, utilizando-se material da marca Liaison e o kit da Diasorin® e admitindo-se o valor normal de 30 ng/ml. Para fins de análise dos dados as dosagens de vitamina D foram divididas nos seguintes intervalos: <8 ng/dl; 8-20 ng/dl; 21-30 ng/dl e >30 ng/dl. Essa divisão segue a proposta por Holick (11) que definiu valores acima de 30 mg/dl de 25-OH-vitamina D como normais; valor entre 21-30 ng/dl como deficiência; abaixo de 20 ng/dl como insuficiência e abaixo de 8 ng/dl como insuficiência grave.

Os dados obtidos foram analisados em tabelas de frequência sendo utilizado o teste de qui-quadrado para análise dos grupos formados de acordo com os níveis de vitamina D. A significância adotada foi de 5% e os cálculos foram feitos com auxílio do software Graph Pad Prism versão 5.0.

## RESULTADOS

No grupo úlcera, os pacientes tinham média de idade de  $57,41 \pm 11,2$  anos e o grupo controle, de  $60,26 \pm 11,22$  anos ( $p=0,21$ ). A creatinina média do grupo úlcera era de  $0,95 \pm 0,22$  mg/dl e do grupo controle de  $0,83 \pm 0,15$  mg/dl.

Os valores encontrados para vitamina D nos grupos estão demonstrados na figura 1. Nela pode ser observado que 46,1% dos pacientes com úlcera têm valores de 25OH vitamina D entre 8 e 20 ng/dl enquanto 43% dos pacientes controles têm valores acima de 30 ng/dl ( $p=0,04$ ).



**Figura 1** - Distribuição em porcentagens dos níveis séricos de 25 OH vitamina D em indivíduos controles ( $n= 58$ ) e com úlcera venosa ( $n=27$ ) com  $p=0,04$ .

## DISCUSSÃO

Os dados deste trabalho sugerem que a população de pacientes com úlcera de perna de causa venosa tem níveis diminuídos de vitamina D em relação à população sem estas úlceras. Todavia, não há condições de com esses dados de serem fornecidos os motivos esta ocorrência. Os autores especulam a respeito do fato dos pacientes com úlceras venosas serem instruídos a manter repouso como parte do tratamento. São também solicitados a utilizarem mais roupas com a finalidade de evitar o aspecto estético e odor desagradáveis das feridas, fatores estes que podem propiciar a deficiência diminuindo a síntese epidérmica pela ação dos raios ultravioleta. Todavia, independentemente da causa, é possível que esses níveis diminuídos contribuam para as grandes dificuldades encontradas no fechamento das feridas.

A 1-25-OH vitamina D controla de maneira direta ou indireta mais de 200 genes, incluindo-se os responsáveis pela regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose e angiogênese<sup>9</sup>. Sabe-se que vários efeitos extra-ósseos da vitamina D - como os da atuação no controle local (regulação de células em vários tecidos e na epiderme) - é feito através da atuação de fatores de crescimento e citocinas.

Segundo Schaubert *et al.*<sup>7</sup>, a vitamina D ativa atua como uma molécula de sinalização da resposta imune inata por aumentar a expressão do receptor Toll like-2 e potencializar a função de peptídeos antimicrobianos. Essa atuação é influenciada pela acetilação da histona e requer

a presença do receptor co-ativador 3 de esteróides (SRC3) - que medeia a atuação da histona acetil transferase (HAT). A atividade da HAT é importante para o desempenho da catalecidina e para a expressão aumentada do CD14 - o que incrementa a função antimicrobiana dos queratinócitos contra o *Staphylococcus aureus*, principalmente.

Wand *et al.*<sup>20</sup> provaram através de estudos in vitro que o tratamento com vitamina D aumenta a produção de hCAP-18 em células humanas de pele através da ligação ao elemento responsivo da vitamina D no gene humano. O hCAP-18 é um peptídeo do sistema de defesa inato e importante na manutenção de um meio livre de microorganismos. Heilborn *et al.*<sup>5</sup> encontraram deficiência desse peptídeo em pacientes com úlceras crônicas de membros inferiores.

Tais achados levantam a possibilidade de que a reposição de vitamina D possa vir a contribuir com o processo curativo e esse é um aspecto que merece melhores estudos. Essa possibilidade é atraente principalmente quando se observa a grande dificuldade nos fechamentos dessas úlceras, com importante perda de qualidade de vida para o seu portador, altos custos para a sociedade e perdas com o pagamento de licenças de saúde e aposentadorias precoces<sup>15-18</sup>. Maiores estudos são necessários não só para esclarecer a causa mas, também, para verificar se a sua reposição da vitamina pode influir no processo de cura.

Em conclusão, é possível dizer que existe maior prevalência de deficiência de vitamina D nos pacientes portadores de úlceras crônicas de pernas de causa venosa.

## A B S T R A C T

**Objective:** To study if the prevalence of vitamin D deficiency in patients with ulcer of venous leg is higher than in the control population. **Methods:** Serum levels of vitamin D 25 OH was studied by chemiluminescence in 27 patients with chronic venous ulcer and 58 controls at the Evangelical Hospital of Curitiba. **Results:** The levels of 25OH vitamin D3 were below 8 ng/dl in 11.1% of ulcer patients and 3.4% of controls; between 8 and 20 ng / dl in 46.1% of ulcer patients and 25.8% of controls; between 21 and 30 ng / dl in 22.2% of ulcer patients and 27.5% of controls and above 30 ng/dl in 43.1% of controls and 18.5% of ulcer patients (p=0.04). **Conclusion:** There is an increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic venous leg ulcers.

**Key words:** Vitamin D. Vitamin D deficiency. Varicose ulcer. Leg ulcer. Wound healing.

## REFERÊNCIAS

- DeLuca HF. Historical perspectives. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. Vitamin D. 2th ed. Burlington, MA: Elsevier; 2005. p.3-12.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(4):640-6.
- Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. Nutrition. 2011;27(4):399-404.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353-73.
- Heilborn JD, Nilsson MF, Kratz G, Weber G, Sørensen O, Borregaard N, et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. J Invest Dermatol. 2003;120(3):379-89.
- Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. J Clin Invest. 2007;117(3):803-11.
- Schauber J, Oda Y, Büchau AS, Yun QC, Steinmeyer A, Zügel U, et al. Histone acetylation in keratinocytes enables control of the expression of cathelicidin and CD14 by 1,25-dihydroxyvitamin D3. J Invest Dermatol. 2008;128(4):816-24.
- Schauber J, Gallo RL. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. J Invest Dermatol. 2007;127(3):510-2.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.

10. Bikle DD. Vitamin D and the skin. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(2):117-30.
11. Filardi S, Guerreiro CA, Magna LA, Marques Neto JF. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(3A):616-20.
12. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(1):15-21.
13. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29(6):784-8.
14. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(11):991-5.
15. Abbade LP, Lastória S, de Almeida Rollo H, Stolf HO. A sociodemographic, clinical study of patients with venous ulcer. *Int J Dermatol.* 2005;44(12):989-92.
16. Abbade LPF, Lastória S. Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. *An bras dermatol.* 2006;81(6):509-22.
17. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 22;290(6485):1855-6.
18. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6584):1389-91.
19. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770-3.
20. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173(5):2909-12.

Recebido em 13/04/2011

Aceito para publicação em 17/06/2011

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

#### Como citar este artigo:

Burkiewicz CJC, Skare TL, Malafaia O, Nassif PAN, Ribas CSG, Santos LRP. Prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com úlceras de perna de etiologia venosa. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

#### Endereço para correspondência:

Claudine Juliana C. Burkiewicz

E-mail: [claudinejuliana@gmail.com](mailto:claudinejuliana@gmail.com)