

Neide Barreto da Silva Lisboa



Efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes críticos: revisão sistemática e metanálise

Salvador
2017

NEIDE BARRETO DA SILVA LISBOA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM
PACIENTES CRÍTICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas como
requisito parcial para aquisição do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jozélio Freire de Carvalho

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal
Mendes

Salvador
2017

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Lisboa, Neide Barreto da Silva

Efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes críticos: revisão. /
[Manuscrito]. Neide Barreto da Silva Lisboa. - Salvador, 2017.
75 f.

Orientador: Prof. Dr. Jozélio Freire de Carvalho.

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes.

Dissertação (Mestrado) Universidade Federal da Bahia. Instituto de
Ciências da Saúde. Programa de Pós- Graduação em Processos Interativos
dos Órgãos e Sistemas, 2017.

1. Vitamina D. 2. Unidade de Terapia Intensiva. 3. Cuidados Críticos.
4. Sepse. I. Carvalho, Jozélio Freire de. II. Mendes, Carlos Maurício
Cardeal. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde.
Programa de Pós- Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e
Sistemas. IV. Título.

CDD - 637.141 21. ed.

FOLHA DE APROVAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO

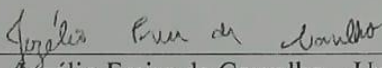
DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO

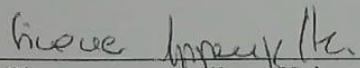
NEIDE BARRETO DA SILVA LISBOA

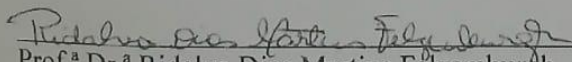
Efeitos da Suplementação de Vitamina D em Pacientes Críticos: Revisão Sistemática e Metanálise

Salvador, Bahia, 20 de dezembro de 2017

COMISSÃO EXAMINADORA:


Prof. Dr. Jozélio Freire de Carvalho – Universidade Federal da Bahia


Prof.^a Dr.^a Simone Appenzeller – Universidade de Campinas


Prof.^a Dr.^a Ridalva Dias Martins Felzemburgh – Universidade Federal da Bahia

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me proporcionar esta grande vitória e por estar presente em todas as circunstâncias vividas, concedendo-me forças, sabedoria e fé para cumprir todos os meus objetivos.

À minha mãe, pelo constante apoio e imenso incentivo na realização deste sonho, por sua sabedoria e esforço nos iluminando, proporcionando-me paz e felicidade.

Ao meu pai, pelo contínuo cuidado e segurança, pelo amor incondicional, pelos sábios conselhos e companheirismo.

À minha irmã, pela disponibilidade e atenção de sempre, pelo carinho e amizade que alegraram meus dias.

Ao meu esposo Marco, por todo amor, paciência e incentivo, apoiando-me sempre, e por sua companhia e cuidado demonstrado.

Aos meus familiares, que sempre acreditaram nas minhas conquistas e por todos os momentos agradáveis vividos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jozélio Freire de Carvalho, por todos os conhecimentos, incentivo e confiança proporcionada.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes, pelos ensinamentos, atenção e dedicação na realização deste sonho.

LISBOA, Neide Barreto da Silva. **Efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes críticos: revisão sistemática e metanálise**. 2017. 75 f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

RESUMO

Introdução: Baixos níveis de vitamina D estão associados a fatores de mau prognóstico na unidade de terapia intensiva. A suplementação de vitamina D poderia melhorar o prognóstico de pacientes críticos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, utilizando as bases de dados eletrônicas: Pubmed, Cochrane, Medline e Scielo, aplicando as seguintes palavras-chaves: *vitamin D*, *intensive care unit*, *critical care*, *sepsis*, *critical ill* e suas respectivas traduções para o português do *Medical Subject Headings Terms*. **Resultados:** Ao final, foi realizada uma metanálise, utilizando-se o programa estatístico *R. Resultados*, onde foram incluídos sete estudos que avaliaram 752 pacientes, sendo 472 (62,8%) do sexo masculino, com idade que variou entre a média de 54 a 68,9 anos. São seis estudos prospectivos, randomizados e duplos cegos e um estudo aberto, sendo cinco unicêntricos e dois multicêntricos. A dose de vitamina D variou de 150.000 UI a 540.000 UI, sendo que a administração foi via oral ou por meio de sonda nasogástrica em quatro estudos, um deles utilizou a via endovenosa e dois estudos fizeram uso da via intramuscular. Todos os estudos apresentaram elevação de vitamina D em relação aos níveis basais. Em relação aos efeitos adversos, foi evidenciada a presença de efeitos colaterais leves em apenas dois estudos. A metanálise revelou que a suplementação de vitamina D em pacientes críticos é capaz de reduzir a mortalidade em 28-30 dias. [RR 0,76 (IC95%: 0,57-1,00, p=0,05)]. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à mortalidade entre 84 e 90 dias [RR 1,09 (IC95%: 0,45-2,62, p=0,85)], mortalidade hospitalar [RR 0,84 (IC95%: 0,66-1,06, p=0,14)], tempo de internação na UTI [RR -1,44 (IC95%: -3,19-0,31, p= 0,11)], tempo de internação hospitalar [RR -6,46 (IC95%: -13,72-0,80, p=0,08)] e tempo de ventilação mecânica [RR -0,91 (IC95%: -2,70-0,88, p=0,32)]. **Conclusão:** A presente metanálise mostrou que a suplementação de vitamina D em pacientes críticos demonstra redução na mortalidade em 28-30 dias. Dessa maneira, sugere-se que pacientes críticos com idade maior ou superior a 18 anos de idade devam receber uma dose >150.000 UI de vitamina D para obter esse benefício.

Palavras-chave: Vitamina D. Unidade de Terapia Intensiva. Cuidados críticos. Sepses.

LISBOA, Neide Barreto da Silva. **The effects of vitamin D supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis.** 2017. 75 s. Dissertation (Master in Interactive Processes of Organs and Systems) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador.

ABSTRACT

Introduction: Low levels of vitamin D are associated with poor prognostic factors in the intensive care unit. Vitamin D supplementation could improve the prognosis of critically ill patients. **Methods:** A systematic review of the literature was performed using the following electronic databases: PubMed, Cochrane, Medline and Scielo. The following keywords were used: “vitamin D”, “intensive care unit”, “critical care”, “sepsis”, “critical ill” and their respective translations to the Portuguese Medical Subject Headings Terms (Mesh terms). **Results:** In the end, a meta-analysis was performed using the *R. Results* statistical program. It included seven studies that evaluated 752 patients, 472 of which (62.8%) were males, with ages ranging from 54 to 68.9 years. As for the aforementioned studies, six of them are prospective, randomized and double-blind; one is open. Among them all, five are unicentric and two are multicentric. The dose of vitamin D ranged from 150,000 IU to 540,000 IU. Its administration route was oral or via nasogastric tube in four studies, one of which used IV route and two studies used the intramuscular route. All studies showed an increase in vitamin D in comparison to baseline levels. Regarding adverse effects, it was evidenced that some mild side effects were present in only two studies. The meta-analysis revealed that vitamin D supplementation in critically ill patients can reduce mortality by 28-30 days. [RR 0.76 (95% CI: 0.57-1.00, $p = 0.05$)]. Regarding mortality, there was no significant difference between groups between 84 and 90 days [RR 1.09 (95% CI: 0.45-2.62, $p = 0.85$)], hospital mortality [RR = 0.84 (95% CI: 0.66-1.06, $p = 0.14$)], length of ICU stay [RR -1.44 (95% CI: -3.19-0.31, $p = 0.11$)], length of hospital stay [RR -6.46 (95% CI: -13.72-0.80, $p = 0.08$)] and length of mechanical ventilation [RR -0.91 (95% CI: -2.70-0.88, $p = 0.32$)]. **Conclusion:** The present meta-analysis showed that vitamin D supplementation in critically ill patients shows a reduction of 28-30 days in mortality. Thus, it is suggested that critical patients with at least 18 years of age should receive a dose > 150,000 UI of vitamin D to profit from this benefit.

Keywords: Vitamin D. Intensive Care Unit. Critical care. Sepsis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Vitamina D e conversão na pele	17
Figura 2	Deteção de patógenos de monócitos / macrófagos estimula a interação entre a vitamina D e o sistema imune inato	22
Figura 3	Fluxograma da metodologia adotada na seleção dos artigos incluídos na revisão	27
Figura 4	Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade na UTI	32
Figura 5	Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e mortalidade na UTI	32
Figura 6	Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade hospitalar	33
Figura 7	Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e mortalidade hospitalar	33
Figura 8	Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade em 28-30 dias	34
Figura 9	Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e mortalidade em 28-30 dias	34
Figura 10	Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade em 84-90 dias	35
Figura 11	Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e mortalidade em 84-90 dias	35
Figura 12	Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de internação na UTI (em dias)	36
Figura 13	Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e o tempo de internação na UTI	36
Figura 14	Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de internação hospitalar (em dias)	37

Figura 15	Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e o tempo de internação hospitalar	37
Figura 16	Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de ventilação mecânica (em dias)	38
Figura 17	Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e o tempo de ventilação mecânica	38

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Relação dos estudos incluídos nesta metanálise sobre o uso de vitamina D	30
Tabela 1	Desfechos analisados dos estudos que avaliaram a suplementação de vitamina D em pacientes críticos	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ECR	Ensaio Clínico Randomizado
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IL 6	Interleucina 6
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
PTH	Hormônio da paratireoide
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VDR	Receptor de vitamina D
25(OH) D	25-hidroxi-vitamina d

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	15
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	ESTRUTURA E PROCESSOS DE SÍNTESE DA VITAMINA D	16
3.2	FUNÇÃO DA VITAMINA D	17
3.3	VITAMINA D NOS PACIENTES CRÍTICOS	19
3.4	ENSAIOS CLÍNICOS	19
3.5	METANÁLISES PUBLICADAS	21
3.6	RAZÃO BIOLÓGICA	21
4	MÉTODOS	23
4.1	DESENHO DO ESTUDO	23
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	23
4.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA	23
4.4	SELEÇÃO DE DADOS	24
4.5	AValiação QUALITATIVA DOS ESTUDOS	24
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	25

5	RESULTADOS	28
5.1	REVISÃO SISTEMÁTICA	28
5.2	METANÁLISE	32
6	DISCUSSÃO	39
7	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	43
	APÊNDICE A – Artigo	47
	ANEXOS	68
	ANEXO A – Checklist Downs & Black	69
	ANEXO B – Escala de Jadad	75

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D tem um papel tradicionalmente conhecido na regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo, mantendo os níveis séricos de cálcio para mineralização óssea, prevenindo doenças como osteoporose, raquitismo e osteomalácia. (1, 2). Mais recentemente, inúmeras outras condições foram descritas e associadas a baixos níveis de vitamina D, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), asma, doenças autoimunes, tais como lúpus, artrite reumatoide, esclerose múltipla e ainda risco de infecções. Atualmente, a vitamina D foi associada a fatores importantes no cenário de pacientes críticos (3,4).

A correlação entre a vitamina D e os pacientes críticos ocorre por uma série de fatores que incluem regulação da homeostase sistêmica, regulação da resposta imune inata e adaptativa, além do papel imunomodulador, agindo na supressão de citocinas que regulam a resposta inflamatória sistêmica (2). Os receptores de vitamina D estão localizados em tecidos, tais como osso, pele, intestino, rins, como também no cérebro, olhos, coração, ilhotas do pâncreas, músculo, tecido adiposo, glândulas suprarrenais e em quase todas as células do sistema imune. Tem clara expressão em linfócitos T e B e em macrófagos e células dendríticas (5).

Nesse sentido, diversos estudos já realizados demonstraram a associação entre a hipovitaminose D e fatores prognósticos em pacientes críticos (6–8). Há uma alta prevalência de deficiência de vitamina D na população criticamente doente; as taxas de mortalidade foram maiores entre os pacientes com níveis de vitamina D <12 ng/ml (versus níveis de vitamina D ≥ 12 ng / ml) (32,2% vs. 13,2%), com um risco relativo ajustado de 2,2 (IC 95%: 1,07-4,54; $P < 0,05$) (9). Vários estudos em unidades de terapia intensiva demonstraram associação entre a deficiência de vitamina D (níveis séricos menores que 20 ng/ml) e aumento do tempo de permanência hospitalar, sepse e mortalidade (4,10,11).

Ensaio clínico randomizado (ECR) realizados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) evidenciaram que a suplementação de vitamina D resulta em alterações de importantes desfechos clínicos como: mortalidade, disfunção orgânica, sepse, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e tempo de ventilação mecânica (4,10–14).

Recentemente, foram publicadas três metanálises sobre este tema e apresentaram resultados contraditórios, como menor tempo de internação hospitalar e menor mortalidade no grupo de intervenção, comparado ao controle; e apenas um estudo não evidenciou diferenças significativas entre os grupos (15–17). Os autores argumentaram que, talvez, um número limitado de participantes nos estudos individuais, possa ser responsável por esses achados.

Dentre as limitações encontradas nas metanálises já realizadas, podem ser destacadas que, no estudo de Weng e colaboradores, foi uma carta ao editor com inclusão de quatro estudos; já Langlois e colaboradores não especificaram o tipo de vitamina D utilizada; e, por fim, Putzu e colaboradores incluíram um estudo que não tinha paciente crítico e outro com resultados estritamente bioquímicos, não especificando também os tipos de mortalidade, só enfatizando a mortalidade no geral; ademais, essas três metanálises também não incluíram o estudo de Ding e colaboradores (15–18).

Diante de diferentes estudos com desfechos controversos, tendo em vista a relevância do tema que requer mais discussões, foi vista a necessidade de ampliar as buscas por diferentes estudos que elucidem melhor o entendimento e para nortear tomadas de decisão que vão impactar no quadro clínico do paciente crítico.

Esta pesquisa tem como questão de investigação: Quais os efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes críticos? O objeto é a vitamina D e a hipótese: A suplementação com vitamina D produz melhorias no quadro clínico de pacientes críticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Realizar uma revisão sistemática e metanálise dos estudos sobre o efeito da suplementação de vitamina D sobre a mortalidade dos pacientes críticos.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Verificar através de metanálise e da revisão sistemática se a suplementação de vitamina D interfere no:

- A. Tempo de internação em UTI.
- B. Tempo de internação hospitalar.
- C. Tempo de ventilação mecânica.
- D. Eventos adversos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

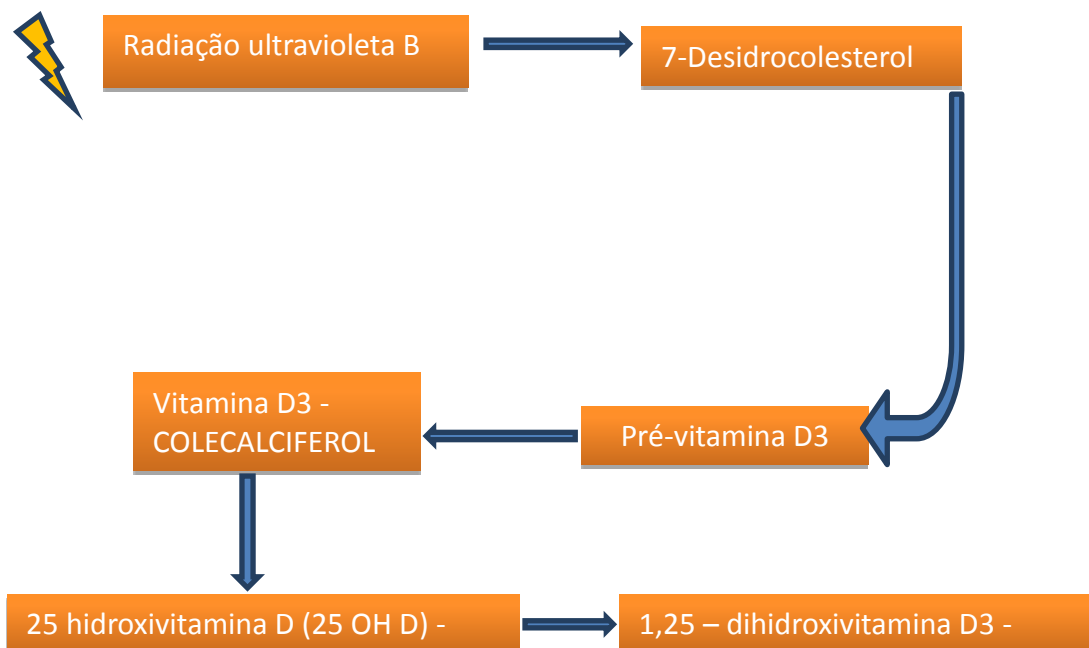
3.1 ESTRUTURA E PROCESSOS DE SÍNTESE DA VITAMINA D

A vitamina D existe em diferentes formas, sendo as mais importantes a vitamina D2 (ergocalciferol), que é sintetizada por plantas e encontrada em alimentos como ovos e leite enriquecido, e a vitamina D3 (colecalciferol) (19).

O composto 25 (OH) D consiste na soma de 25 (OH) D3 mais 25 (OH) D2. Esta definição pressupõe que a vitamina D3 (colecalciferol) e a vitamina D2 (ergocalciferol) são de valor biológico igual, ainda em processo de estudos. A concentração total de 25 (OH) D é comumente reportada em unidades de nanogramas por mililitro (ng / ml) e em outras ocasiões como unidades de nanomoles por litro (nmol/L) (20). A conversão poderá ser feita por meio da seguinte fórmula de conversão: $1 \text{ nmol} / \text{L} = 0,4 \text{ ng/ml}$ (19).

O nível sérico de vitamina D está diretamente relacionado à exposição da pele ao sol, pigmentação da pele, latitude, idade, dieta e suplementação de vitamina D. A vitamina D é solúvel em gordura. Na exposição UV-B (290-315 nm), a pele humana é capaz de sintetizar vitamina D com base no precursor de colesterol 7- desidrocolesterol (1,21). O processo de conversão da vitamina D na pele se dá pela conversão de 7- desidrocolesterol na pele por meio da radiação ultravioleta B em pré-vitamina D3 e esta, por sua vez, é convertida em vitamina D3 por isomerização induzida termicamente. A vitamina D3 é hidroxilada no fígado em 25-hidroxi-hidroxivitamina D (25 OH D) e no rim é ativada em 1,25-dihidroxivitamina D3. (21).

A Figura 1, a seguir, mostra como se dá a conversão da vitamina D na pele da forma inativa para a forma ativa.

Figura 1 - Vitamina D e conversão na pele

Fonte: Elaboração da autora.

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, em seu posicionamento oficial sobre os valores ideais de 25(OH)D para a população, estabelece uma estratificação de acordo com a idade e as características clínicas individuais:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalácia, osteoporose, pacientes com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose (doenças e medicações), hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má-absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas);
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia (22).

Já o Instituto de Medicina (3) padronizou deficiência (<12 ng/ml), insuficiência (entre 12 e <20 ng/ml) e suficiência (\geq 20 ng/ml) .

3.2 FUNÇÃO DA VITAMINA D

A vitamina D é um hormônio que atua nas funções reguladoras do sistema endócrino, em um maior número de processos fisiológicos, exercendo um papel

fundamental na homeostase sistêmica devido ao fato de seus receptores estarem presentes na maioria das células humanas, além de ser primariamente conhecida pela regulação do metabolismo de cálcio e fósforo, exercendo, assim, o controle da fisiologia osteomineral (1,2).

Essa regulação do cálcio é feita também por meio do hormônio da paratireoide (PTH), que previne o hiperparatireoidismo por meio do controle dos níveis de cálcio no sangue. Esse processo consiste na regulação do cálcio circulante com o objetivo de manter a calcemia dentro da faixa de normalidade e de aumentar a síntese de PTH, quando os níveis de cálcio encontram-se diminuídos (23).

Além da regulação desses minerais, outro importante papel da vitamina D é destacado no metabolismo da glicose, assim como outras importantes funções como: imunomodulação, regulação do sistema renina-angiotensina, crescimento celular, estabilização da membrana, angiogênese, antiproliferação e apoptose (24).

O receptor da vitamina D (VDR) é expresso na maioria dos tecidos e células dos seres humanos, tais como na glândula pituitária, glândula paratireoide, intestino, cólon, rim, pele e muitos tipos celulares do sistema imunológico, além de controlar a transcrição de mais de mil genes (1).

O calcitriol (1,25-dihidroxitamina D₃) é encontrado nos tecidos endotelial, endócrino, cerebral, imune e do cólon. O calcitriol liga-se ao VDR para produzir alguns efeitos, enquanto o tecido local ativa 25 (OH) D não ligado ao calcitriol para conduzir uma ampla gama de efeitos adicionais. Tanto o VDR, como a enzima que converte a vitamina D na sua forma ativa, existem em todos os órgãos do corpo, incluindo endotélio, músculo liso vascular, cardiomiócitos, macrófagos e células beta-pancreáticas, possibilitando as influências fisiológicas generalizadas da vitamina D (25–27).

3.3 VITAMINA D NOS PACIENTES CRÍTICOS

A suplementação de vitamina D por via oral poderia ser ineficaz em pacientes críticos devido a alterações na absorção gastrointestinal, o transporte hepático de quilomicrons e a degradação de 25 (OH) D no fígado e a hidroxilação no rim (28).

A vitamina D tem sido cada vez mais estudada em pacientes críticos devido ao seu importante papel imunomodulador, regulando a resposta imunológica inata e adaptativa, atuando na supressão de citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina 6 (IL-6), exercendo atividade fundamental na resposta ao tratamento clínico instituído por meio de sua suplementação nesses pacientes (2).

Na regulação do sistema imune inato e adaptativo, o papel da vitamina D foi reconhecido há algum tempo. Os mecanismos responsáveis que incluem expressão direta de peptídeos antimicrobianos estimulam a produção de células supressoras T e a supressão de células T pró-inflamatórias. A deficiência de vitamina D <50 nmol /l representa um fator de risco para infecção, sepse e mortalidade em pacientes críticos, pois aumenta a suscetibilidade a infecções graves. Essa deficiência de vitamina D e os biomarcadores inflamatórios também são encontrados em pacientes com esclerose múltipla, artrite reumatoide e idade avançada (29–32).

3.4 ENSAIOS CLÍNICOS

Ding e colaboradores (2017) fizeram um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego placebo, com amostra de 57 pacientes com sepse admitidos na UTI, e teve como objetivo, observar a relação entre a vitamina D3 e a gravidade, bem como sua relação com o prognóstico de pacientes com sepse. Neste estudo, a suplementação de vitamina D não alterou os parâmetros de tempo de ventilação mecânica, internação a UTI e mortalidade em 28 dias em comparação ao grupo placebo (18).

Com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia da administração de uma única dose de 540 mil UI de vitamina D3 durante o período de uma semana, foi realizado na UTI outro estudo piloto, ECR duplo cego, em 2011, com 25 pacientes. O resultado deste estudo mostrou que houve correção da deficiência de vitamina D dentro de dois dias na

maioria dos pacientes, sem causar efeitos adversos como hipercalcemia ou hipercalciúria, também sugerindo mais pesquisas para comprovação desses resultados (11).

Um ECR duplo cego foi realizado em 2014 e incluiu uma amostra de 492 pacientes, com idade superior a 18, no período de seis meses, com o objetivo de verificar os efeitos benéficos da vitamina D nos pacientes críticos. A vitamina D foi administrada por via oral ou por sonda nasogástrica, em dose única de 540 mil UI, seguida por doses mensais de 90 mil UI, por cinco meses. Foi concluído que, em comparação ao grupo placebo, no grupo que foi suplementado com vitamina D não houve redução do tempo de permanência hospitalar e mortalidade. O menor índice de mortalidade foi observado no subgrupo com deficiência grave de vitamina D (<12 ng/ml), sugerindo uma hipótese a ser mais estudada (4).

Outro ECR, publicado em 2015, teve como principal objetivo demonstrar a correlação de diferentes doses de vitamina D administradas no grupo placebo e no grupo de intervenção respectivamente (200 mil e 400 mil UI) com os níveis de um peptídeo antimicrobiano chamado catelicidina e os níveis de citocinas atuantes no sistema imune inato e adaptativo. Identificou-se que a suplementação de colecalciferol não só influenciou diretamente no aumento dos níveis de 25OHD, como também no aumento dos níveis de catelicidinas circulantes e na expressão de citocinas no combate ao quadro de sepse (14).

Com a finalidade de investigar os efeitos benéficos sobre marcadores de imunidade inata, inflamação e lesão renal em pacientes críticos com sepse grave, um ECR, duplo cego, evidenciou que não houve aumento nos níveis de proteína de catelicidina no plasma em pacientes criticamente doentes, com sepse, e teve efeitos mistos sobre outros marcadores imunomoduladores (12).

Em 2016, Han e colaboradores realizaram um ECR em pacientes sépticos na UTI, tendo como resultados o aumento dos níveis séricos de vitamina D e catelicidina. Outro importante desfecho neste estudo foi a diminuição do tempo de permanência hospitalar, sem alteração em outros resultados clínicos (10).

3.5 METANÁLISES PUBLICADAS

A vitamina D exerce função protetora e pode ser destacada como atributo mais importante, a redução da mortalidade. Uma série de metanálises de ensaios controlados randomizados demonstra a consistência da relação inversa entre o nível de vitamina D e a mortalidade de qualquer causa, bem como os seus níveis de suficiência, como prevenção da mortalidade (8,33,34).

Uma metanálise publicada em 2014 que avaliou os níveis de vitamina D em 9.715 pacientes críticos, sugerindo que a deficiência de vitamina D aumentou a suscetibilidade para infecções graves e a mortalidade dos doentes críticos (8).

Em 2017, outra metanálise incluiu sete estudos publicados entre 2011 e 2016, para um total de 716 pacientes incluídos, dos quais um estudo não abordava pacientes críticos, verificando que a administração de vitamina D na UTI pode estar associada à mortalidade significativamente menor comparada ao placebo, sem eventos adversos significativos (15).

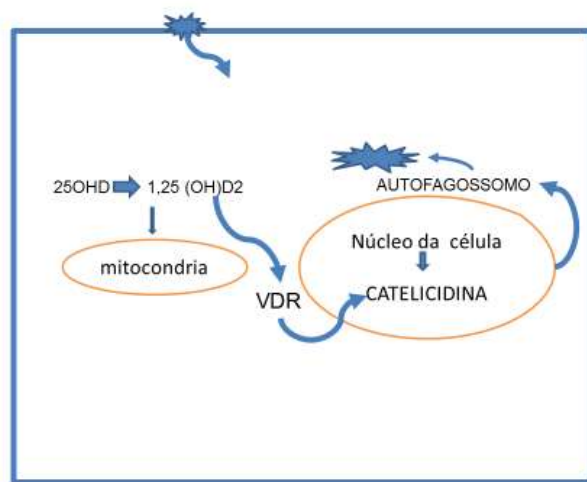
Entre as metanálises publicadas em 2017, Langlois, em seu estudo, incluiu seis ensaios clínicos randomizados (ECR), publicados entre 2011 e 2016, totalizando 695 pacientes críticos. Na comparação da administração de vitamina D ao placebo, foi evidenciado que não houve redução da mortalidade, no período de permanência hospitalar e na UTI, bem como no tempo de ventilação mecânica (16).

3.6 RAZÃO BIOLÓGICA

A catelicidina está presente em subpopulações de linfócitos, monócitos, no epitélio escamoso e em locais de barreira, como pele, pulmão, intestino e trato gênito-urinário, exercendo função antimicrobiana por meio da ativação dos receptores de vitamina D. O plasma também contém uma concentração significativa de catelicidina ligado a lipoproteínas (14).

Um papel biológico da vitamina D na sepse é sugerido pelo importante efeito do seu metabolito ativo, calcitriol, conhecido como 1,25-Dihidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), que ativa a imunidade inata, principalmente por sinalização de monócitos, macrófagos e células epiteliais para aumentar a produção de catelicidinas, que é uma grande família de peptídeo antimicrobiano, constituindo um importante componente de defesa imunológica, exercendo atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, alguns vírus e fungos (12).

Figura 2 – Detecção de patógenos de monócitos / macrófagos estimula a interação entre a vitamina D e o sistema imune inato.



Fonte: Adaptado de Hewison 2010 (35).

Patógenos são fagocitados por monócitos/macrófagos, mas também desencadeiam detecção de patógenos através de receptores semelhantes a pedágios. A ativação de monócitos/macrófagos estimula a expressão do receptor de vitamina D (VDR) e 1α -hidroxilase (1α). Desta forma, a 25-hidroxivitamina D (25OHD) em circulação ligada à proteína de ligação à vitamina D (DBP) é liberada para o monócito/macrófago e convertida em 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) nas mitocôndrias. O $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é então capaz de se ligar ao VDR e induzir a transcrição de genes-alvo como a proteína antimicrobiana catelicidina (hCAP). A indução de hCAP facilita a geração de autofagossomo e promovem a morte bacteriana.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Revisão sistemática de literatura e metanálise de ensaios clínicos randomizados.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos selecionados têm como desenho de estudo o ECR que avalia o efeito da suplementação da vitamina D em pacientes críticos, com idade igual ou superior a 18 anos, estudos disponibilizados na íntegra. Os estudos elegíveis seguiram os critérios PICOS, conforme indica o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) (36,37) :

P (população): pacientes adultos hospitalizados na UTI (pacientes críticos)

I (intervenção): Administração da vitamina D

C (comparação): grupo placebo/grupo controle

O (resultado): mortalidade, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar, uso de ventilação mecânica.

S (desenho do estudo): ensaio clínico randomizado.

Qualquer outro tipo de estudo foi excluído desta revisão, como também os que não atendiam aos critérios da avaliação qualitativa dos estudos.

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas foram feitas nas seguintes bases de dados eletrônicas, localizadas nos seguintes *sites*: Scielo¹, Pubmed/Medline² e Cochrane/Bireme³ para ensaios clínicos randomizados.

¹ <http://www.scielo.br>

² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

³ <http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php>

O período estabelecido para as buscas das publicações foi entre janeiro de 2000 a julho de 2017.

As palavras-chave ou descritores aplicados foram extraídos do *Medical Subject Headings Terms (MeSH)*, nos referidos sites: Pubmed/Medline e Cochrane/Bireme: *vitamin D*, *intensive care unit*, *critical care*, *sepsis*, *critical ill* ou utilizando o conectivo booleano and em diferentes combinações destacadas a seguir: *vitamin D and intensive care unit*, *vitamin D and critical care*, *vitamin D and sepsis*, *vitamin D and critical ill*.

Na Scielo, foram utilizados os seguintes descritores, extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): vitamina D e Unidade de cuidados intensivos; vitamina D e Unidade de terapia intensiva; vitamina D e cuidados críticos; vitamina D e sepse; vitamina D e pacientes críticos.

As referências dos artigos selecionados foram avaliadas a fim de identificar estudos não visualizados na busca inicial.

4.4 SELEÇÃO DE DADOS

A avaliação dos critérios de elegibilidade e avaliação da qualidade dos estudos ocorreu por meio de busca individual de dois pesquisadores (a autora e seu orientador) e posterior revisão para consenso na seleção dos artigos para compor o estudo.

As informações dos artigos foram categorizadas em uma matriz de aferição dos dados, cujos itens foram:

1. Autoria
2. Ano
3. Origem
4. Revista onde foi publicado
5. Número de pacientes
6. Medidas de sumarização.

4.5 AVALIAÇÃO QUALITATIVA DOS ESTUDOS

Foi utilizado o protocolo PRISMA como modelo para assegurar a qualidade da revisão sistemática com metanálise (36,37).

A avaliação qualitativa dos artigos selecionados considerou as escalas de Jadad e Downs e Black, referenciadas também no anexo deste estudo (38,39). A escala de Jadad é validada e se baseia em três critérios pontuáveis (até cinco pontos): um ponto para a referência ao desenho de estudo como aleatório, um para a indicação de estudo duplamente cego e outro ponto para a descrição das desistências do estudo. O estudo pode ainda pontuar, se o procedimento for devidamente descrito ou considerado adequado. Os estudos que resultaram por meio de avaliação em uma pontuação igual ou maior a 3 foram caracterizados como de boa qualidade (38).

E a escala de Downs e Black dispõe de um questionário com 27 itens, sendo cada questão pontuada com 0 ou 1, com exceção da questão 5 que pode gerar 2 pontos, totalizando uma pontuação máxima de 28 pontos. Têm 5 vertentes: a forma de reportar os resultados sem viés, a validade externa, os vieses, os fatores de confusão e a potência do estudo. Tem a vantagem de ser possível avaliar e destacar as potenciais forças e fraquezas dos estudos em avaliação. Apresenta como desvantagem o fato de ser extensa (39).

O risco de viés dos estudos avaliados foi identificado pela ferramenta de colaboração Cochrane (40).

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a realização das metanálises relativamente à mortalidade, utilizou-se como medida do efeito o Risco Relativo, enquanto que para as metanálises sobre os tempos de internação e ventilação mecânica foram usadas como medida do efeito a diferença não padronizada de médias, uma vez que, para esses casos, a unidade de medida foi a mesma nos diferentes estudos. O valor de P considerado foi $\leq 0,05$.

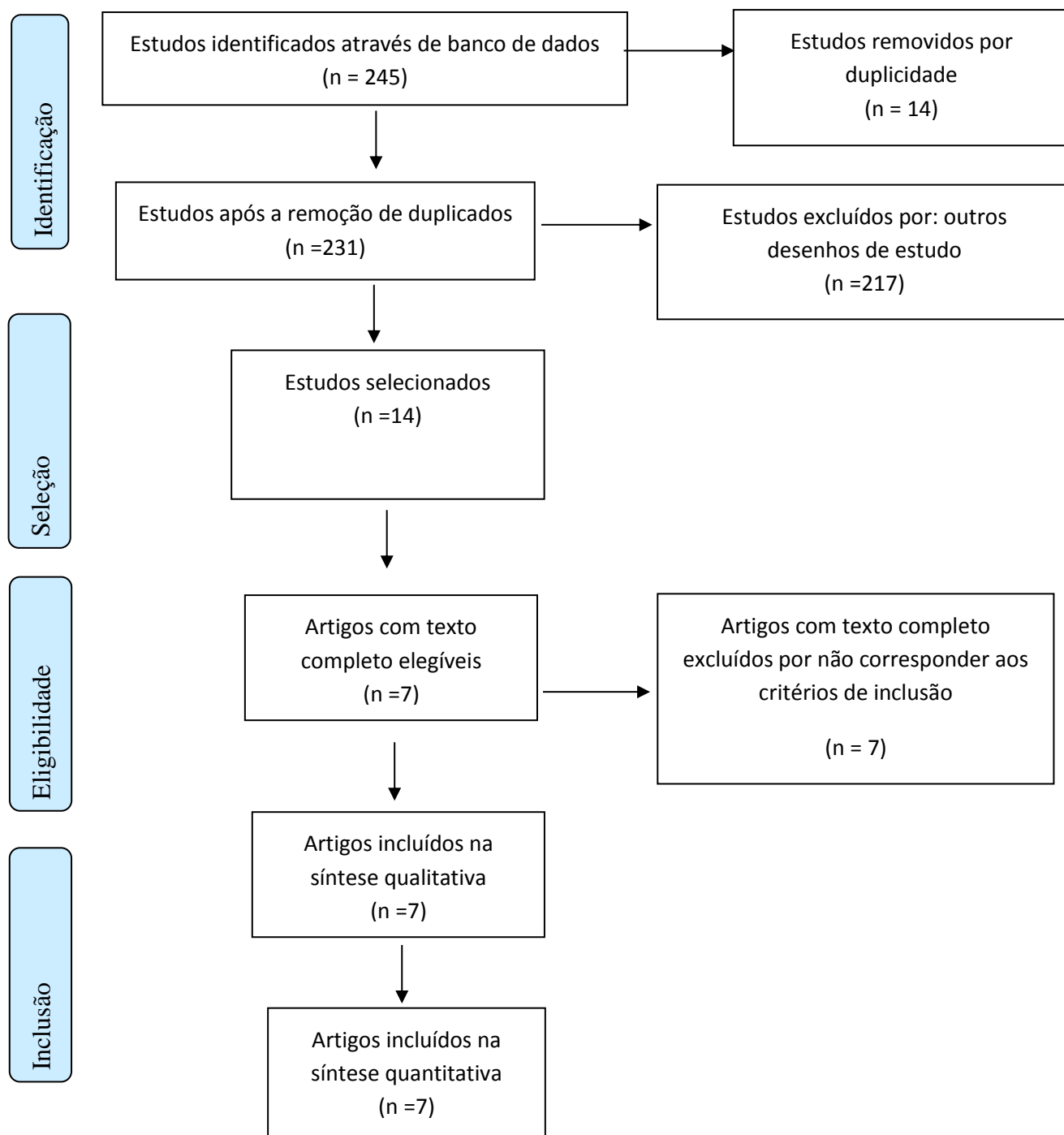
As estatísticas de heterogeneidade I^2 , τ^2 e Q de Cochran foram calculadas. Valores de I^2 entre 25 e 50% foram considerados indicadores de moderada inconsistência entre os estudos e valores acima de 50%, indicadores de grande inconsistência entre eles (41). Foram usados modelos de efeito fixo, quando a estatística I^2 foi menor do que 25% e

modelos de efeito aleatório, quando I^2 foi maior ou igual a 25%. Os pesos da contribuição dos estudos para as medidas-resumo foram estimados mediante o emprego do inverso da variância (42).

A análise de viés de publicação foi efetuada pela inspeção visual do gráfico de funil. Para as metanálises com suspeita de viés de publicação, realizou-se análise de sensibilidade através da retirada e reintrodução dinamicamente e observação da sua influência sobre as medidas de efeito.

As análises foram realizadas no pacote estatístico R versão 3.4.1 (43).

Figura 3 – Fluxograma da metodologia adotada na seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Dados da pesquisa.

5 RESULTADOS

Nesta seção, apresentam-se os resultados obtidos nesta pesquisa.

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Em relação à qualidade dos estudos incluídos na presente metanálise, todos os estudos (4,10–14,18) apresentaram escala de Jadad maior que três e escala de Downs & Black maior que 75%, demonstrando sua alta qualidade (Tabela 1).

Nesta metanálise em estudo, foram incluídos sete estudos (4,10–14,18) publicados no período de 2011 a 2017 e que avaliaram 752 pacientes. A maioria dos participantes era do sexo masculino 472 (62,8%) e a idade variou entre a média de 54 a 68,9 anos (Tabela 1).

Dos sete estudos pesquisados, seis são prospectivos, randomizados e duplo cego (4,10–12,14,18) e um estudo aberto (13). Foram cinco estudos do tipo unicêntrico (4,11,13,14,18) e dois estudos multicêntricos (10,12) (Tabela 1).

Quatro estudos incluíram pacientes com SIRS ou sepse (12–14,18), outros três estudos com dosagem de 25(OH) D <20 ng/ml e permanência maior ou igual a 48 horas na UTI (4,10,11). A dose de vitamina D variou de 150 mil UI a 540 mil UI, sendo que a forma de administração foi via oral ou por meio de sonda nasogástrica em quatro estudos (4,10,11,14), um deles utilizou por via endovenosa (12) e dois estudos utilizaram a via intramuscular (13,18) (Tabela 1).

Em relação ao tipo de vitamina D3, seis estudos utilizaram colecalciferol (4,10,11,13,14,18) e um estudo empregou calcitriol (2 mcg) (12). Cinco estudos administraram vitamina D em dose única e, em relação aos outros dois trabalhos, um deles administrou a dose total 500 mil UI, dividida em cinco dias consecutivos. Outro artigo realizou uma dose de ataque de 540 mil UI, seguida após 28 dias de um esquema de reposição mensal utilizando 90 mil UI por mais 5 doses (4) (Tabela 1).

Todos os estudos apresentaram elevação de vitamina D, após sua suplementação, em relação aos níveis basais. Os eventos adversos foram identificados em dois estudos, sendo que a hipercalcemia observada no primeiro estudo, não teve significância clínica (4 pacientes dos 752 no total ou 0,53%) (4,13). Deste total relatado de quatro pacientes, um deles apresentava hiperparatireoidismo prévio (4) e nos outros três casos foi vista apenas hipercalcemia iônica leve, sem alteração no cálcio total (13) (Tabela 1).

O Quadro 1 faz um resumo dos dados que foram submetidos a análise estatística da metanálise.

Quadro 1 - Relação dos estudos incluídos nesta metanálise sobre o uso de vitamina D.

Autor, ano	N, sexo	Localidade	Idade, anos	Tipo de estudo	Inclusão	Intervenção, via de administração	Mudança da 25OHD	Efeitos adversos	Classificação de Jadad e Downs Black
Amrein et al., 2011	25 (19 homens)	Graz, Austria	62 ± 16	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado unicêntrico	25OHD<20ng/mL e >48h UTI	-540.000UI colecalciferol (n=12) -Placebo (n=13) - VO ou VSNG - Dose única	Dia 0: 13,1 ng/mL Dia 7: 38,2 ng/mL, p<0.005	N=0	Jadad: 4 DB: 24
Amrein et al., 2014	492 (309 homens)	Graz, Austria	64,6 ± 14,7	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado unicêntrico	25OHD<20ng/mL, idade ≥18 anos de idade e >48h UTI	-540.000UI colecalciferol G dose ataque e após 28 dias 90.000UI/mês por 5 meses (n=237) -Placebo (n=238) - VO ou VSNG	Dia 0: 13,0 ± 4,1 ng/mL Dia 7: 35,5 ± 18,7 ng/mL, p<0.001	N=1 (0,04%) (Hipercalemia em paciente com hiperparatireoidismo prévio)	Jadad: 5 DB: 27
Leaf et al., 2014	67 (37 homens)	Boston, Estados Unidos	Vitamina D: 68 (54-70) Placebo: 58 (49-69)	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado multicêntrico (n=2)	-Idade ≥18 anos, sepse severa ou choque séptico, cateter central ou arterial	-2mcg calcitriol dose única -Placebo (n=238) - Endovenosa - Dose única	Tempo 0: ND 6h após: 75,7 (52,1-115,5) ng/mL	NA	Jadad: 5 DB: 25
Quraishi et al., 2015	30 (18 homens)	Boston, Estados Unidos	64 (IQR 58-68)	Prospectivo randomizado duplo-cego unicêntrico	-Idade ≥18 anos, sepse (<24h)	- 200.000UI colecalciferol (n=10) -Grupo1 - 400.000UI Colecalciferol (n=10) - Grupo2 -Placebo (n=10) - VO ou VSNG - Dose única	-Grupo 1: 45(40-70) % -Grupo 2: 69(55-106) % -Placebo: 3(-3-8) %	N=0	Jadad: 3 DB: 23
Nair et al., 2015	50 (36 homens)	Sydney, Austrália	54 ± 17,7	Prospectivo randomizado aberto unicêntrico	-3/4 Critérios de SIRS em ate24h da admissão, permanecer UTI ≥48h	- 300.000UI colecalciferol (n=25) - 150.000UI Colecalciferol (n=25) -Intramuscular - Dose única	Elevação de 23,3 (IC95%: 11,5-35,1) nmol/L no dia 14 nos dois grupos	N=3 hipercalemia iônica leve N=0 hipercalemia total 0 complicações da injeção IM	Jadad: 3 DB: 23
Han et al., 2016	31 (20 homens)	Atlanta, Estados Unidos	-250.000UI: 56,4 ± 15,4 -500.000: 68,9 ± 18,6 -Placebo: 64,8 ± 17,5	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado multicêntrico (n=2)	-Idade ≥18 anos, ventilação mecânica ≥ 72h, sobrevida esperada ≥ 96h	-250.000UI colecalciferol (n=9) -500.000UI colecalciferol (n=11) -Placebo (n=10) - VO ou VSNG - Dividida em 5 dias consecutivos	- 250.000UI: 23,2 ± 7,8 → 45 ± 20ng/mL - 500.000UI: 20±7,3 → 55± ng/mL -Placebo: 21,5 ± 12,2 → ND	N=0	Jadad: 5 DB: 25
Ding et al., 2017	57 (33 homens)	Lianoing, China	57,40 ± 15,25	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado unicêntrico	-SIRS - Sepse - > 48h	- 300.000 UI Colecalciferol (n=29) - Placebo (n=28) -Via Intramuscular - Dose única	ND	NA	Jadad: 4 DB: 22

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: DB: escala de Downs-Black; h: hora; IM: intramuscular; ND: não descrito; NA: não avaliado; SIRS: síndrome resposta inflamatória sistêmica; VO: via oral; VSNG: via sonda nasogástrica; UTI: unidade de terapia intensiva; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D.

Tabela 1- Desfechos analisados dos estudos que avaliaram a suplementação de vitamina D em pacientes críticos.

Autor, ano	Mortalidade Na UTI, n (%)			Mortalidade hospitalar, n (%)			Mortalidade 28-30 dias, n (%)			Mortalidade em 84 ou 90 dias, n (%)			Tempo de internação UTI, dias			Tempo de internação hospitalar, dias			Tempo de ventilação mecânica, dias		
Grupo I Grupo C	Grupo I	Grupo C	P/HR	Grupo I	Grupo C	P/HR	Grupo I	Grupo C	P/HR	Grupo I	Grupo C	P	Grupo I	Grupo C	P	Grupo I	Grupo C	P	Grupo I	Grupo C	P
Amrein et al., 2011	NA	NA	NA	6(50%)	6(46%)	0,84	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13,4±11,7	14±16,3	0,54	23,7±24,7	23,2±21,2	0,97	10,57±7,96	13,49±14,23	0,88
Amrein et al., 2014	54 (22,8%)	63 (26,5%)	0,97 (0,67-1,39) P=0,86	67 (28,3)	84 (35,3)	0,81 (0,58-1,11) P=0,18	52 (21,9)	68 (28,6)	0,76(0,53-1,09) P=0,14	NA	NA	NA	15,7±20,9	17,3±22,3	0,38	26,7±25,3	26,7±24,3	0,98	11,58±14,03	13,3±17,23	0,62
Leaf et al., 2014	7(19%)	6 (19%)	1,00	8 (22)	7 (23)	1,00	6 (17)	7 (23)	0,56	NA	NA	NA	13,3±14,7	11,2±9,1	0,83	25,9±18,9	22,2±19	0,89	8,30±11	7,27±7,08	0,33
Quraishi et al., 2015	NA	NA	NA	NA	NA	NA	200mU: 3(30%)	3 (30%)	0,18	NA	NA	NA	200mU: 8±8	10±5	0,83	200mU: 9±8	37±30	0,03	NA	NA	NA
Nair et al., 2015	4(16%)	5(20%)	0,62	5 (20%)	5 (20%)	0,92	NA	NA	NA	5 (20%)	5 (20%)	0,72	14,5±16,7	18,2±8,91	0,98	45,5±12	40,5±44,5	0,83	NA	NA	NA
Han et al., 2016	NA	NA	NA	250mU: 0	1 (10%)	0,76	NA	NA	NA	250mU: 1(11%)	2 (20%)	0,33	250mU: 15±10	23±14	0,30	250mU: 25±14	36 ±19	0,03	250mU: 12±10	20±15	0,29
				500mU: 1(10%)						500mU: 4(36%)			500mU: 17±14			500mU: 18±11			500mU: 14±10		
Ding et al. 2017	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10,34%	17,86%	0,414	NA	NA	NA	5,48±4,08	6,68±4,87	0,318	NA	NA	NA	69,45±87,51	77,64±76,04	0,515

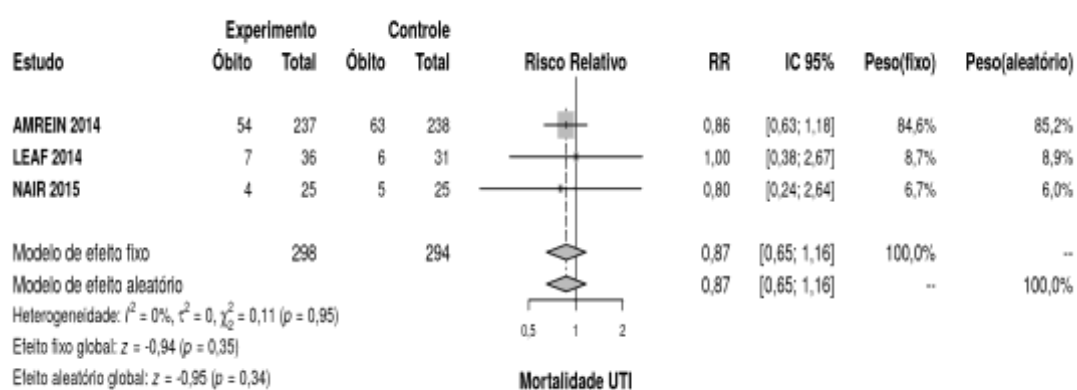
Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: NA: não avaliado; Grupo C: grupo Controle; grupo I: grupo Intervenção; P (valor); HR: hazard ratio. Em Nair et al., grupo Intervenção equivale a 300 mil Ui de vitamina D e o grupo controle equivale a 150 mil UI; mU: mil unidades de suplementação de vitamina D.

5.2 METANÁLISE

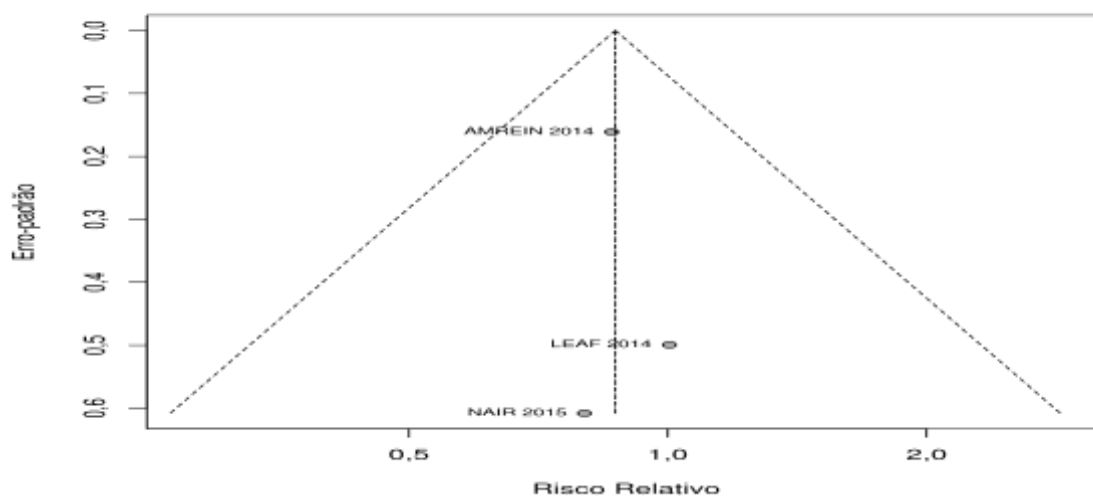
A Figura 4 ilustra o resultado final da metanálise sobre a variável **mortalidade na UTI** e que incluiu três estudos (4,12,13) . O risco relativo foi de 0,87 (IC95%: 0,65-1,16, $p=0,35$) e, portanto, não alcançou significância estatística. Em relação à heterogeneidade dos estudos, a análise revelou que foi ausente ($I^2= 0\%$, $p=0,95$). Quanto ao viés de publicação, o gráfico de funil sugere não haver viés de publicação (Figura 5).

Figura 4 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade na UTI.



Fonte: Dados da pesquisa.

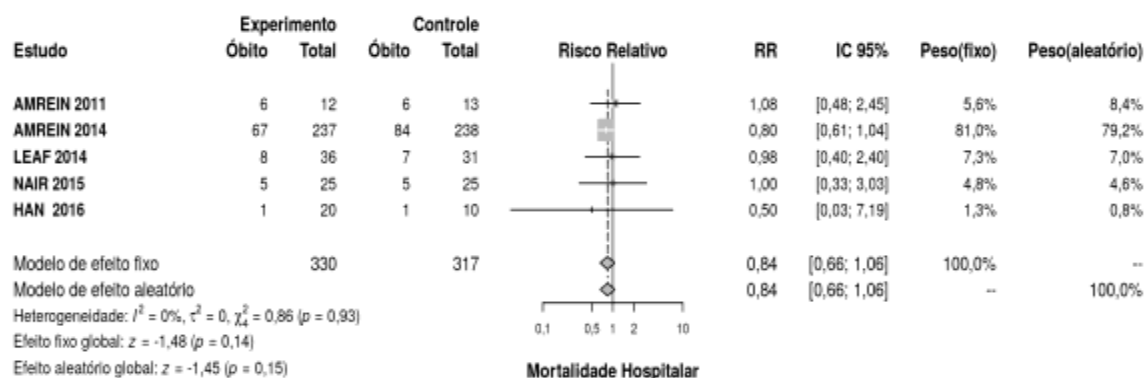
Figura 5 – Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e mortalidade na UTI.



Fonte: Dados da pesquisa.

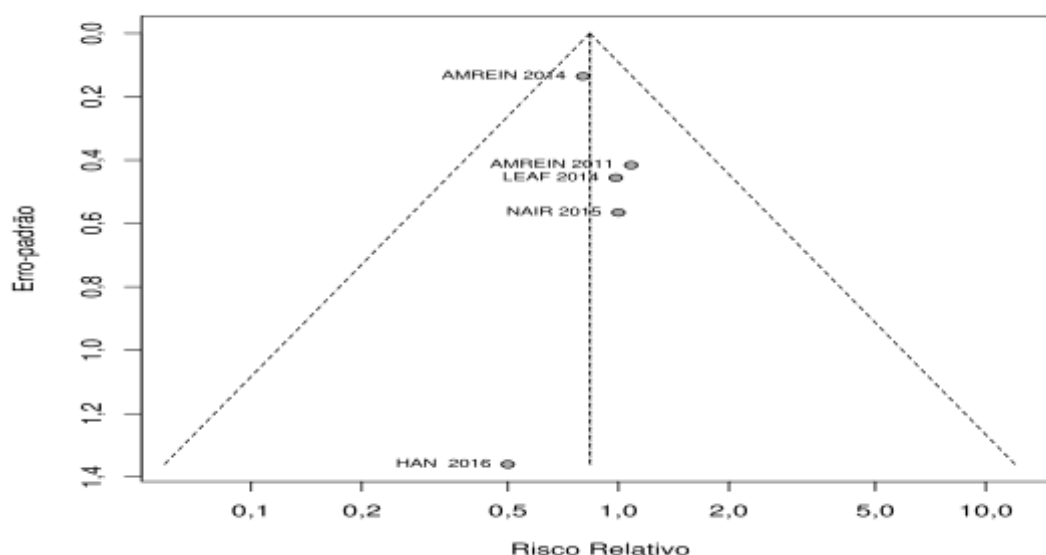
A Figura 6 demonstra a metanálise sobre a variável **mortalidade hospitalar** e incluiu cinco estudos (4,10–13). O risco relativo foi de 0,84 (IC95%: 0,66-1,06, $p=0,14$), não alcançando significância estatística. Em relação à heterogeneidade dos estudos, a análise revelou que ela foi ausente ($I^2 = 0\%$, $p=0,93$). Quanto ao viés de publicação, o gráfico de funil sugere não haver viés de publicação (Figura 7).

Figura 6 - Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade hospitalar.



Fonte: Dados da pesquisa.

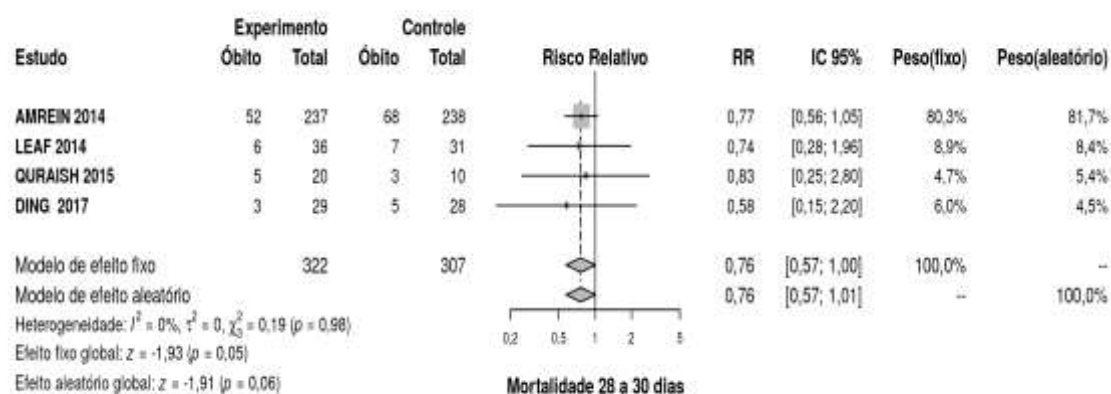
Figura 7 – Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e mortalidade hospitalar.



Fonte: Dados da pesquisa

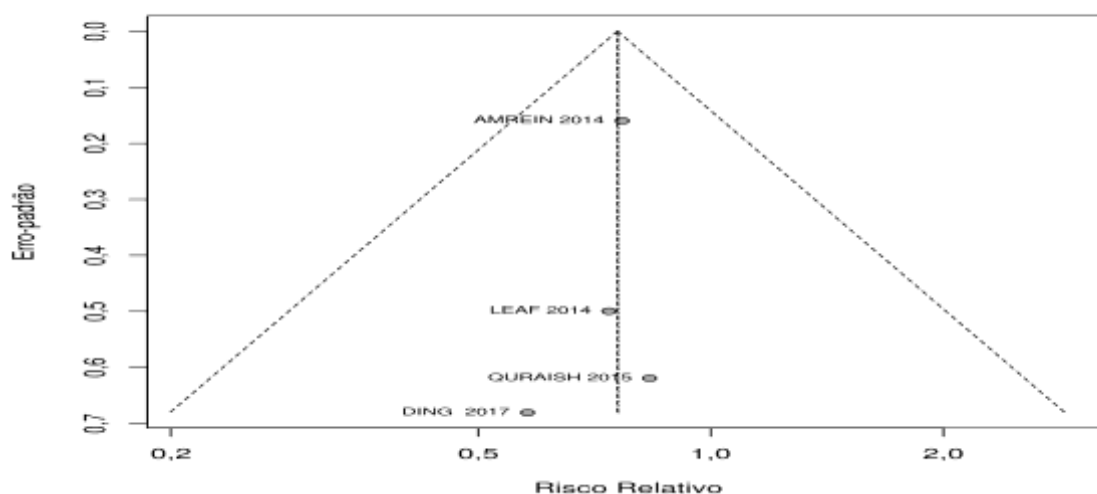
A Figura 8 demonstra a metanálise sobre a variável **mortalidade em 28-30 dias** e incluiu quatro estudos (4,12,14,18). O risco relativo foi de 0,76 (IC95%: 0,57-1,00, **p=0,05**): neste caso, houve uma redução significativa de 24% da mortalidade em 28-30 dias no grupo que recebeu vitamina D. Em relação à heterogeneidade dos estudos, a análise revelou que ela foi novamente ausente ($I^2 = 0\%$, $p=0,98$). Quanto ao viés de publicação, o gráfico de funil sugere não haver viés de publicação (Figura 9).

Figura 8 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade em 28-30 dias.



Fonte: Dados da pesquisa

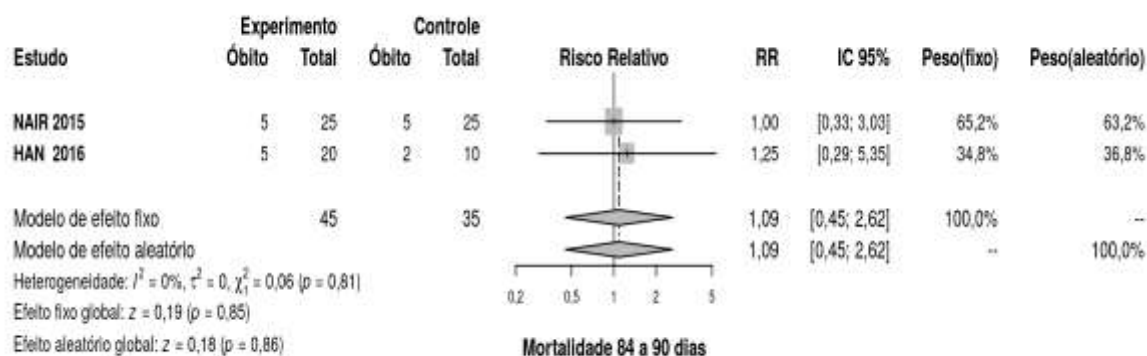
Figura 9 – Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e mortalidade em 28-30 dias.



Fonte: Dados da pesquisa

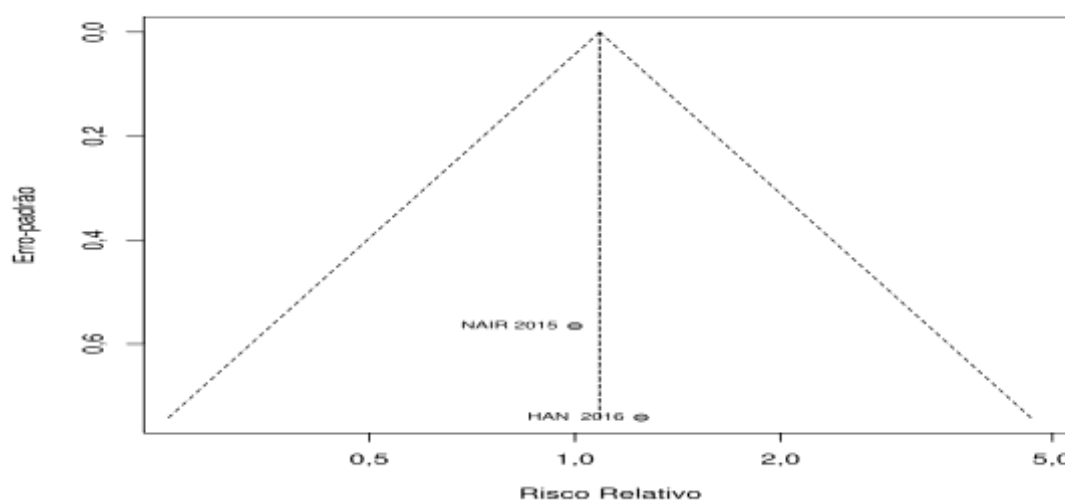
A Figura 10 demonstra a metanálise sobre a variável **mortalidade em 84-90 dias** e incluiu dois estudos (10,13). O risco relativo foi de 1,09 (IC95%: 0,45-2,62, $p=0,85$), não alcançando significância estatística. Em relação à heterogeneidade dos estudos, a análise revelou que ela foi ausente ($I^2=0\%$, $p=0,81$). Quanto ao viés de publicação, o gráfico de funil sugere não haver viés de publicação (Figura 11).

Figura 10 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade em 84-90 dias.



Fonte: Dados da pesquisa.

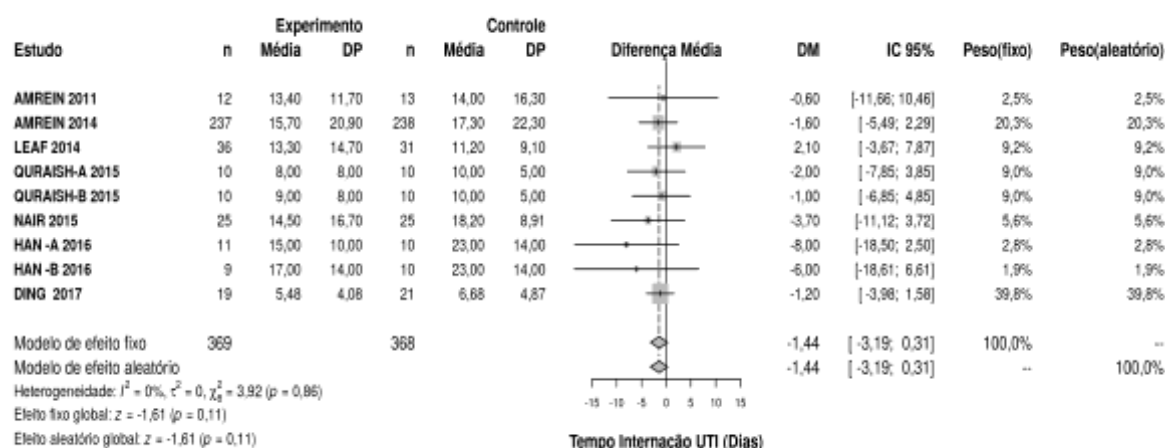
Figura 11 – Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e mortalidade em 84-90 dias.



Fonte: Dados da pesquisa.

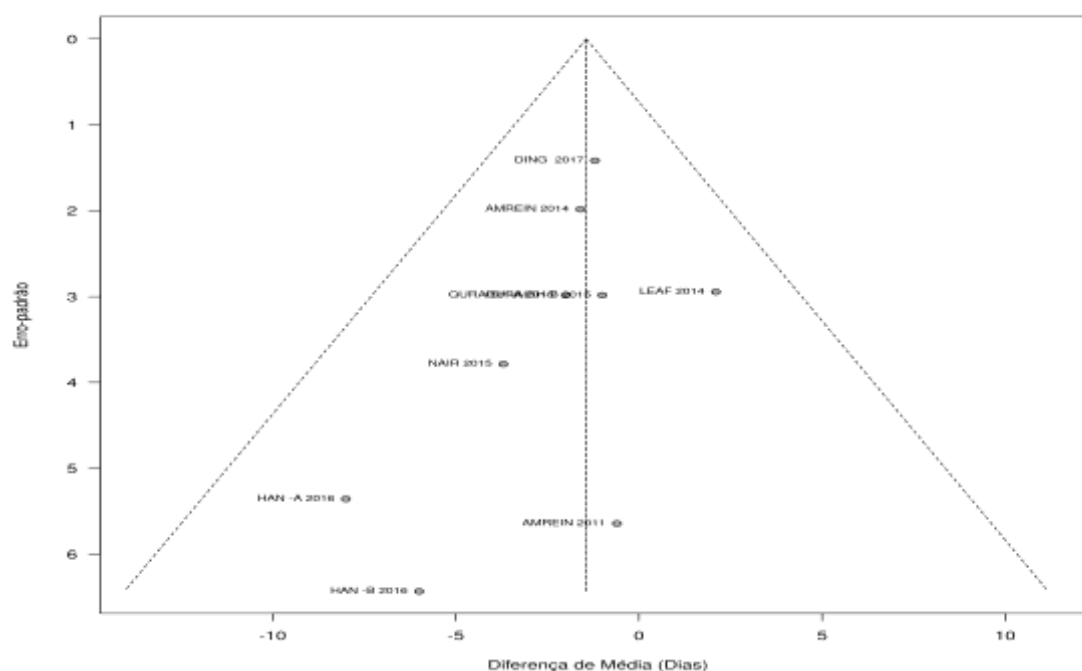
Observando-se a Figura 12, que avaliou a variável **tempo de internação na UTI** e que incluiu sete estudos, a diferença de médias de dias de internação em UTI foi de -1,44 (IC95%: -3,19-0,31, $p=0,11$), não alcançando significância estatística. Em relação à heterogeneidade dos estudos, a análise revelou que ela foi ausente ($I^2=0\%$, $p=0,86$). Quanto ao viés de publicação, o gráfico de funil sugere que existe um viés de publicação (Figura 13).

Figura 12 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de internação na UTI (em dias).



Fonte: Dados da pesquisa.

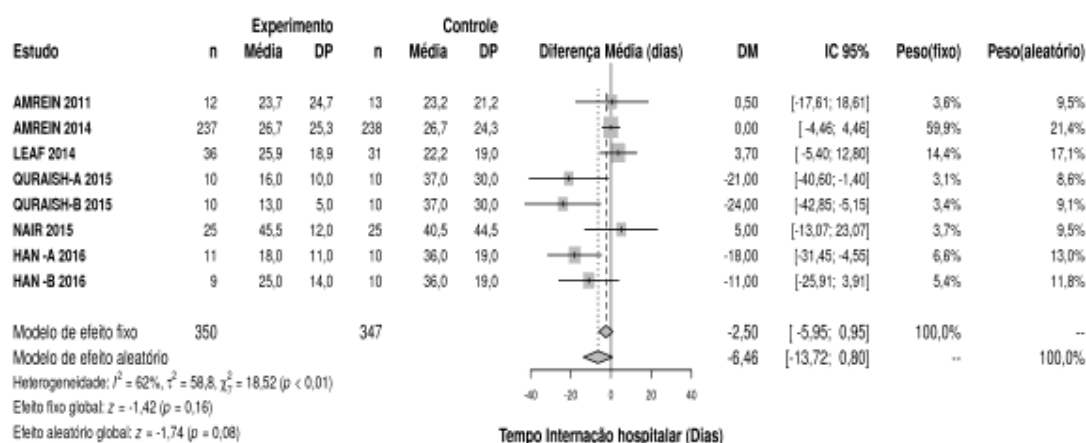
Figura 13 – Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e tempo de internação na UTI.



Fonte: Dados da pesquisa

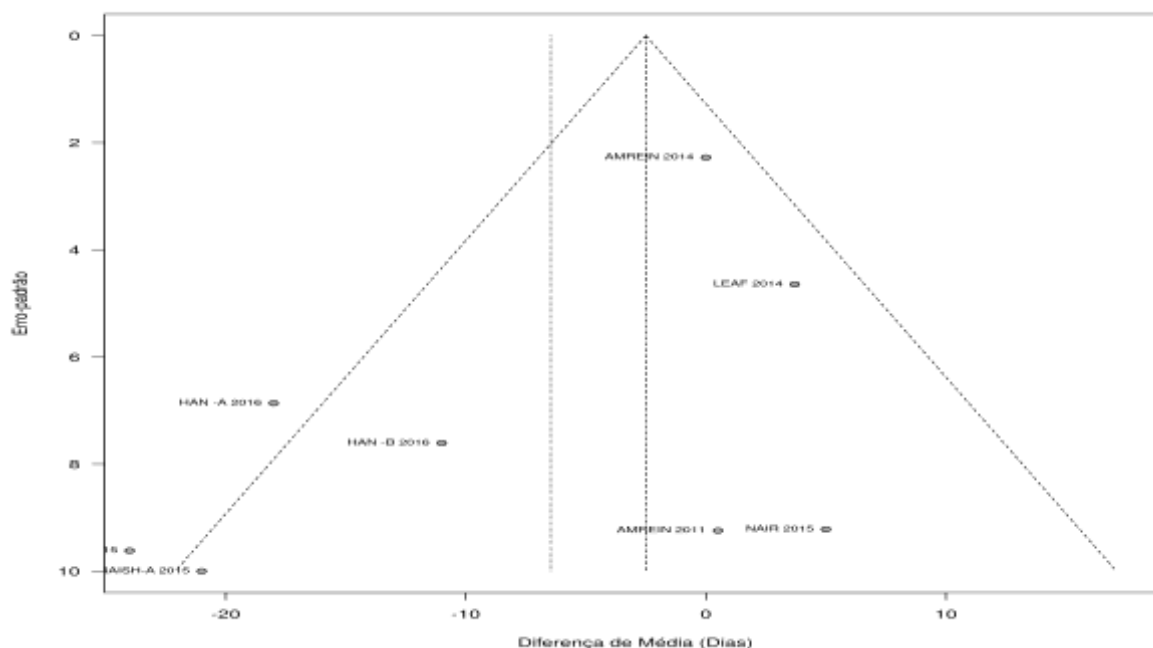
A variável **tempo de internação hospitalar** foi analisada em seis estudos (4,10–14). A diferença de médias de dias de internação em UTI foi de -6,46 (IC95%: -13,72-0,80, $p=0,08$) e sugere alguma evidência estatística. Entretanto, a análise de heterogeneidade dos estudos revelou que os estudos não eram homogêneos ($I^2=62\%$, $p<0,01$) (Figura 14). Quanto ao viés de publicação, o gráfico de funil demonstra que existe viés de publicação (Figura 15).

Figura 14 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de internação hospitalar (em dias).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 15 – Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e tempo de internação hospitalar.



Fonte: dados da pesquisa.

Em relação ao **tempo de ventilação mecânica**, essa variável foi estudada em cinco trabalhos científicos (4,10–12,18). A diferença de média em dias de ventilação mecânica foi de -0,91 (IC95%: -2,70-0,88, $p=0,32$), não havendo diferença significativa. Ademais, a análise de heterogeneidade dos estudos revelou que os estudos eram homogêneos ($I^2=0\%$, $p=0,60$) (Figura 16). Quanto ao viés de publicação, o gráfico de funil demonstra que existe viés de publicação (Figura 17).

Figura 16 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de ventilação mecânica (em dias).

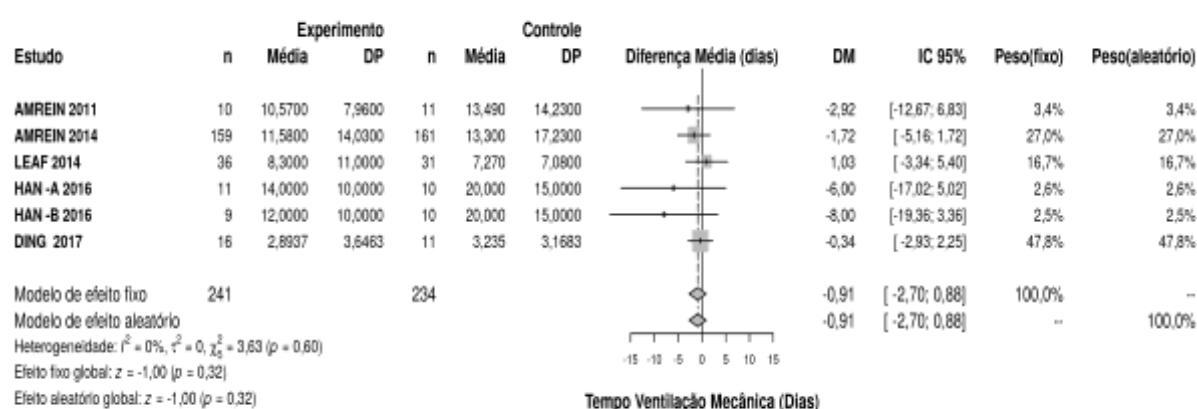
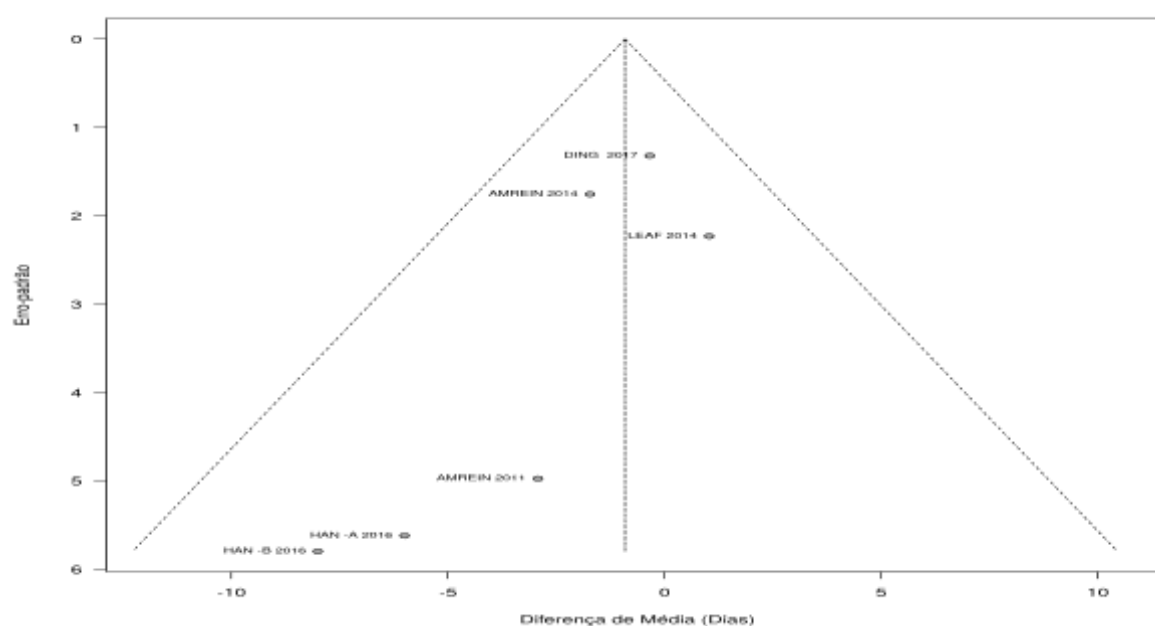


Figura 17 – Gráfico de funil sobre os estudos de vitamina D e tempo de ventilação mecânica.



Fonte: Dados da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática da literatura e a metanálise dos dados revelaram que a suplementação de vitamina D em pacientes críticos é capaz de reduzir a mortalidade em 28-30 dias.

As vantagens deste estudo foram a inclusão de estudos de alta qualidade, sendo que todos obtiveram pelo menos nota três na escala de Jadad e acima de 75% na escala de Downs-Black que avaliam qualidade de estudos (38,39). Nessa mesma linha, a grande maioria dos estudos foram prospectivos, randomizados e duplos cegos, confirmando o excelente nível científico dos trabalhos aqui analisados. O principal benefício encontrado é a realização de uma análise estatística através do método de metanálise. De fato, nas diversas classificações internacionais de qualidade de estudos, a metanálise configura sempre como o melhor desenho de estudo a ser empregado e utilizado como parâmetro para a conduta clínica (37).

A correlação da vitamina D em relação aos pacientes críticos tem sido cada vez mais estudada devido ao seu importante papel imunomodulador, regulando a resposta imunológica inata e adaptativa, atuando na supressão de citocinas inflamatórias, especialmente a IL-6, exercendo atividade fundamental na resposta ao tratamento clínico instituído por meio de sua suplementação (2). Na regulação do sistema imune inato e adaptativo, o papel da vitamina D foi reconhecido há algum tempo. Os mecanismos responsáveis que incluem expressão direta de peptídeos antimicrobianos estimularam a produção de células supressoras T e supressão de células T pró-inflamatórias. A deficiência de vitamina D <50 nmol / L representa um fator de risco sério para infecção, sepse e mortalidade em pacientes críticos, pois aumenta a suscetibilidade para infecções graves e mortalidade (29–32).

Em relação aos níveis séricos de vitamina D em pacientes críticos, uma metanálise publicada em 2014, que incluiu 9.715 pacientes críticos e concentrações de 25-hidroxivitamina D3, sugeriu que a deficiência de vitamina D aumenta a suscetibilidade para infecções graves e a mortalidade dos doentes críticos (8).

Em relação à suplementação de vitamina D em pacientes críticos, existem três metanálises publicadas na literatura. O primeiro estudo publicado *online* foi em outubro

de 2016, como carta ao editor e incluiu 4 estudos randomizados e controlados, com o total de 602 pacientes. Nesse estudo, os autores não observaram diferenças significantes em relação à mortalidade hospitalar na UTI, em 30 dias, em 84 dias e após 6 meses. Embora tenha encontrado menor tempo de internação hospitalar (17).

A segunda metanálise publicada em abril de 2017, incluiu sete estudos (716 pacientes) publicados entre 2011 e 2016, dos quais um estudo não abordava pacientes críticos. Foi verificado que, em pacientes críticos, a administração de vitamina D pode estar associada à mortalidade significativamente menor, comparada ao placebo, sem eventos adversos significativos. Nesse estudo, os autores não avaliaram os diferentes tipos de mortalidade (ex.: hospitalar, UTI, em 28-30 dias ou em 6 meses) e sim a mortalidade como um todo, não havendo descrição na metodologia sobre quais parâmetros foram utilizados (15).

A mais recente metanálise publicada em maio de 2017 inseriu seis ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2000 e 2016, que incluíram 695 pacientes críticos, para comparar a administração de vitamina D ao placebo; ficou evidenciado que não houve redução da mortalidade, bem como tempo de permanência na UTI e hospitalar, e na ventilação mecânica, justificando que a imprecisão estatística pode ser explicada pelo número escasso de ensaios clínicos (16). Uma falha desse estudo foi que os autores não descreveram o tipo de vitamina D que avaliaram (colecálciferol ou calcitriol). Além disso, em nenhuma dessas metanálises prévias, o estudo de Ding e colaboradores (18) foi incluído.

Na metanálise deste estudo, diferentemente das outras metanálises mencionadas, foi incluído um estudo ECR duplo cego chinês, publicado no ano de 2017, com uma amostra de 57 pacientes com sepse, admitidos na UTI, cujo objetivo foi observar a relação entre a vitamina D3 e a gravidade, bem como sua relação com o prognóstico de pacientes com sepse. Nesse estudo, a suplementação de vitamina D não alterou os parâmetros de tempo de ventilação mecânica, internação na UTI e mortalidade em 28 dias em comparação ao grupo placebo (18).

Em relação aos efeitos adversos, apenas 4/752 (0,53%) pacientes incluídos na atual metanálise apresentaram hipercalcemia leve, sem repercussão clínica. E, de forma importante, 3 deles tiveram hipercalcemia iônica, sem repercussão no cálcio total e o

único paciente que apresentou elevação do cálcio total, também apresentava hiperparatireoidismo primário. Esses achados revelam de forma contundente, a segurança do uso de vitamina D, mesmo em dose elevada (todos pacientes críticos receberam acima de 150 mil UI).

Esse estudo também apresenta limitações. A primeira delas foi não separar em dose alta e dose baixa de vitamina D. De fato, quando esta análise é realizada, o número de participantes é drasticamente reduzido, levando assim à heterogeneidade substancial. Dessa forma, optou-se por manter a homogeneidade dos dados, mantendo os grupos sem esta divisão. A análise da via de administração da vitamina D não foi realizada no presente estudo, pois já se tem demonstrado que não há diferença entre vias diferentes e níveis séricos de vitamina D, em estudos prévios.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática da literatura e metanálise dos dados revelou que a suplementação de vitamina D em pacientes críticos é capaz de reduzir a mortalidade em 28-30 dias.

A diferença entre os grupos de intervenção e controle não foi significativa, embora tenha havido relação nos desfechos secundários (tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e tempo de ventilação mecânica).

Estudos futuros que incluam um maior número de participantes são desejados. De fato, para a avaliação de dose alta e baixa de vitamina D esse fator torna-se imprescindível.

Neste contexto, esta metanálise sugere que todos os pacientes críticos com idade maior ou igual a 18 anos de idade, que não apresentem hiperparatireoidismo, devem receber pelo menos uma dose > 150 mil UI de vitamina D por umas das vias (parenteral, intramuscular, via oral ou enteral) com o intuito de reduzir a mortalidade em 28-30 dias.

REFERÊNCIAS

1. Carlberg C. Endocrine functions of vitamin D. *Mol Cell Endocrinol*. 29 June 2017.
2. Alves FS, Freitas FGR, Bafi AT, Azevedo LCP, Machado FR. Serum concentrations of vitamin D and organ dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*. Dec. 2015;27(4):376-82.
3. 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*. Jan. 2011;96(1):53–8.
4. 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*. 15 de Oct. 2014;312(15):1520-30.
5. Myszkka M, Klinger M. [The immunomodulatory role of Vitamin D]. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online*. 2014;68:865-78.
6. Zhang Y-P, Wan Y-D, Sun T-W, Kan Q-C, Wang L-X. Association between vitamin D deficiency and mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of cohort studies. *Crit Care Lond Engl*. 12 Dec. 2014;18(6):684.
7. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 4 June 2015;15:84.
8. de Haan K, Groeneveld ABJ, de Geus HRH, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 5 Dec. 2014;18(6):660.
9. Moraes RB, Friedman G, Wawrzyniak IC, Marques LS, Nagel FM, Lisboa TC, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clin Sao Paulo Braz*. May 2015;70(5):326-32.
10. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Transl Endocrinol*. June 2016;4:59-65.
11. 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 Lond Engl*. 2011;15(2):R104.
12. Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º Sept. 2014;190(5):533-41.

13. Nair P, Venkatesh B, Lee P, Kerr S, Hoechter DJ, Dimeski G, et al. A Randomized Study of a Single Dose of Intramuscular Cholecalciferol in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. Nov. 2015;43(11):2313-20.
14. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med*. Sept. 2015;43(9):1928-37.
15. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. Apr. 2017;38:109-14.
16. Langlois PL, Szwec C, D'Aragon F, Heyland DK, Manzanares W. Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 11 May de 2017.
17. Weng H, Li J-G, Mao Z, Zeng X-T. Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. Feb. 2017;43(2):277-8.
18. Ding F, Zang B, Fu J, Ji K. [Effect of vitamin D3 on the severity and prognosis of patients with sepsis: a prospective randomized double-blind placebo study]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. Feb. 2017;29(2):106-10.
19. Alspach JG. Vitamin D: Way More Important in Critical Care Than We May Have Recognized. *Crit Care Nurse*. June 2017;37(3):11-5.
20. Binkley N, Sempas CT. Standardizing Vitamin D Assays: The Way Forward. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Aug. 2014;29(8):1709-14.
21. Christopher KB. Vitamin D supplementation in the ICU patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Mar. 2015;18(2):187-92.
22. Vitamina D: Novos Valores de Referência [Internet]. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. [acesso em 2018 fev. 27]. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>
23. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. Apr. 2007;51(3):437-42.
24. Alizadeh N, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Serum Vitamin D levels at admission predict the length of intensive care unit stay but not in-hospital mortality of critically ill surgical patients. *J Res Pharm Pract*. 10 Jan. 2015;4(4):193.
25. Eyles DW, Liu PY, Josh P, Cui X. Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development. *Neuroscience*. 30 May 2014; 268:1-9.

26. Hassan-Smith ZK, Hewison M, Gittoes NJ. Effect of vitamin D deficiency in developed countries. *Br Med Bull*. 1^o June 2017;122(1):79-89.
27. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Aug. 2011;25(4):531-41.
28. Christopher KB. Vitamin D supplementation in the ICU patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Mar.2015;18(2):187-92.
29. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Immunomodulation by vitamin D: implications for TB. *Expert Rev Clin Pharmacol*. Sept. 2011;4(5):583-91.
30. de Haan K, Groeneveld ABJ, de Geus HRH, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 5 Dec. 2014;18(6):660.
31. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol*. 27 Fev. 2004;215(1-2):31-8.
32. Laird E, McNulty H, Ward M, Hoey L, McSorley E, Wallace JMW, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2014;99(5):1807-15.
33. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieftede-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 1^o Apr. 2014;348:g1903.
34. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PloS One*. 2017;12(2):e0170791.
35. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol*. 10 June 2010;321(2):103-11.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*. 21 July 2009;3(3):e123-30.
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. Oct. 2009;62(10):1006-12.
38. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. Feb. 1996;17(1):1-12.
39. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. June 1998;52(6):377-84.

40. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ*. 15 Aug. 1998;317(7156):465-8.
41. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 15 June 2002;21(11):1539-58.
42. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. Sept. 1986;7(3):177-88.
43. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017 [Internet]. 2017 [acesso em 2017 Aug. 16]. Disponível em: <http://www.R-project.org>.

APÊNDICE – Artigo

Efeitos da suplementação da vitamina D sobre a mortalidade em pacientes críticos: revisão sistemática e metanálise

Neide Barreto da Silva Lisboa, Carlos Maurício Cardeal Mendes, Roberto Paulo Correia de Araujo, Jozélio Freire de Carvalho

Resumo

Introdução: A hipovitaminose D está associada aos fatores de mau prognóstico na unidade de terapia intensiva (UTI). A suplementação de vitamina D poderia melhorar o prognóstico de pacientes críticos. Nesse sentido são controversos os estudos de suplementação dessa vitamina em pacientes de UTI. **Objetivo:** Avaliar por meio de revisão sistemática e metanálise se a suplementação de vitamina D é capaz de melhorar os parâmetros de mortalidade, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar e uso de ventilação mecânica em pacientes críticos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura e metanálise utilizando as bases de dados eletrônicos: Pubmed, Cochrane, Medline e Scielo, sendo utilizada as seguintes palavras-chaves: vitamin D, intensive care unit, critical care, sepsis, critical ill e suas respectivas traduções para o português do Medical Subject Headings Terms (MeSH terms). **Resultados:** A metanálise revelou que a suplementação de vitamina D em pacientes críticos é capaz de reduzir a mortalidade em 28-30 dias [RR 0,76 (IC95%: 0,57-1,00, p=0,05)]. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a mortalidade entre 84-90 dias (p=0,85), mortalidade hospitalar (p=0,14), tempo de internação na UTI (p= 0,11), tempo de internação hospitalar (p=0,08) e tempo de ventilação mecânica (p=0,32).

Conclusão: Esta metanálise demonstrou que a suplementação de vitamina D em pacientes críticos reduziu a mortalidade na faixa de 28-30 dias. Dessa maneira, sugere-se que pacientes críticos com idade maior ou igual a 18 anos de idade devam receber uma dose de vitamina D superior a 150.000 UI para obter esse benefício.

Palavras-chave: Vitamina D. Unidade de Terapia Intensiva. Cuidados críticos. Sepses.

Abstract

Introduction: Hypovitaminosis D is associated with poor prognostic factors in the intensive care unit (ICU). Vitamin D supplementation could improve the prognosis of critically ill patients. **Objective:** To evaluate, through meta-analysis, whether vitamin D supplementation is capable of improving the parameters (mortality, ICU length of stay, length of hospital stay and use of mechanical ventilation) in critically ill patients. **Methods:** A systematic review of the literature and meta-analysis was performed using the electronic databases: Pubmed, Cochrane, Medline and Scielo, using the following keywords: vitamin D, intensive care unit, critical care, sepsis, critical ill, and their respective Portuguese translations of the Medical Subject Headings Terms (Mesh terms). **Results:** Meta-analysis revealed that vitamin D supplementation in critically ill patients is able to reduce mortality by 28-30 days [RR 0.76 (95% CI: 0.57-1.00, p = 0.05)]. There was no significant difference between the groups regarding mortality between 84-90 days (p = 0.85), hospital mortality (p = 0.14), length of ICU stay (p = 0.11), length of hospital stay (p = 0.08) and time of mechanical ventilation (p = 0.32). **Conclusion:** This meta-analysis demonstrated that vitamin D supplementation in critically ill patients shows a

reduction in mortality in 28-30 days. Thus, it is suggested that critically ill patients 18 years of age or older should receive a dose of vitamin D greater than 150,000 IU to obtain this benefit.

Keywords: Vitamin D. Intensive Care Unit. Critical care. Sepsis.

INTRODUÇÃO

A vitamina D tem um papel tradicionalmente conhecido na regulação do metabolismo do cálcio e fósforo, prevenindo e tratando doenças como osteoporose, raquitismo e osteomalácia (1,2). Mais recentemente, inúmeras outras condições foram descritas e associadas a baixos níveis de vitamina D, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), infarto agudo do miocárdio (IAM), asma, doenças autoimunes tais como lúpus, artrite reumatoide, esclerose múltipla e ainda risco de infecções (19) . Atualmente, a vitamina D também tem sido implicada no cenário de pacientes críticos (3,4).

Nesse sentido, diversos estudos já realizados demonstraram a associação entre a hipovitaminose D e fatores prognósticos em pacientes críticos (6–8). Há uma alta prevalência de deficiência de vitamina D na população criticamente doente, as taxas de mortalidade foram maiores entre os pacientes com níveis de vitamina D <12 ng/mL (versus níveis de vitamina D ≥ 12 ng / mL) (32,2% vs. 13,2%), com um risco relativo ajustado de 2,2 (IC 95%: 1,07-4,54; $P < 0,05$) (9). Além disso, vários estudos em unidades de terapia intensiva demonstraram associação entre a deficiência de vitamina D (níveis séricos menores que 20 ng/ml) e aumento do tempo de permanência hospitalar, sepse e mortalidade (4,10,11).

Ensaio clínico randomizados (ECR) realizados em unidades de terapia intensiva (UTI) evidenciaram que a suplementação de vitamina D resulta em alterações de importantes desfechos clínicos como: mortalidade, disfunção orgânica, sepse, tempo de

internação na UTI, tempo de internação hospitalar e tempo de ventilação mecânica (4,10–14).

Recentemente foram publicadas três metanálises sobre este tema e as mesmas apresentaram resultados contraditórios (15–17). Os autores argumentaram que talvez, um número limitado de participantes nos estudos individuais, possam ser responsáveis por esses achados.

Dentre as limitações destacadas nas metanálises já realizadas, no estudo de Weng e colaboradores, que foi uma carta ao editor com inclusão de quatro estudos, já Laglois e colaboradores, não especificou o tipo de vitamina D utilizada, e por fim Putzu e colaboradores, incluiu um estudo que não tinha paciente crítico e um estudo que apresentou apenas resultados bioquímicos, não especificou também os tipos de mortalidade, só enfatizando a mortalidade no geral, além destas três metanálises também não terem incluído o estudo de Ding e colaboradores (15–18).

Diante de diferentes estudos com desfechos controversos, tendo em vista a relevância do tema que requer mais discussões, foi visto a necessidade de ampliar as buscas por diferentes estudos que elucidem melhor o entendimento e para nortear tomadas de decisões que vão impactar no quadro clínico do paciente crítico.

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura seguida de metanálise de todos os ECRs que avaliaram a suplementação de vitamina D em pacientes críticos.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura e metanálise de ensaios clínicos randomizados.

Os estudos selecionados têm como desenho de estudo (ECR) que avalia o efeito da suplementação da vitamina D em pacientes críticos com idade igual ou superior a 18 anos, estudos disponibilizados na íntegra. Os estudos elegíveis seguiram os critérios PICOS conforme indica o protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and meta-analyses) (36,37). Todos os artigos envolveram estudos clínicos randomizados e que tiveram como resultados os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a mortalidade, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar e uso de ventilação mecânica.

Qualquer outro tipo de estudo foi excluído desta revisão, assim como os que não atendiam aos critérios da avaliação qualitativa dos estudos.

Foi realizada busca nas bases de dados eletrônicas nos seguintes sites: Scielo (<http://www.scielo.br>), Pubmed/Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), e Cochrane/Bireme (<http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php>) para ensaios clínicos randomizados. O período estabelecido para as buscas das publicações foi entre janeiro de 2000 a julho de 2017.

Foram utilizadas as palavras-chave ou Medical Subject Headings Terms (MeSH terms nos referidos sites: Pubmed/Medline e Cochrane/Bireme: vitamin D, intensive care unit, critical care, sepsis, critical ill ou utilizando o conectivo boleano and em diferentes combinações destacadas a seguir: vitamin D and intensive care unit, vitamin D and critical care, vitamin D and sepsis, vitamin D and critical ill.

As referências dos artigos selecionados foram também avaliadas a fim de identificar outros estudos não visualizados na busca inicial.

A avaliação dos critérios de elegibilidade e avaliação da qualidade dos estudos ocorreu por meio de busca individual de dois pesquisadores (NBSL, JFC) e posterior revisão para consenso na seleção dos artigos para compor o estudo (figura 1).

As informações dos artigos foram categorizadas em uma matriz de aferição dos dados, cujos itens são: autoria, ano, origem, revista onde foi publicado, número de pacientes, medidas de sumarização.

A avaliação qualitativa dos artigos selecionados foi por meio das escalas de Jadad e Downs & Black. (38,39).

Para a realização das metanálises relativamente à mortalidade utilizou-se como medida do efeito o Risco Relativo, enquanto que para as metanálises sobre os tempos de internação e ventilação mecânica foram usadas como medida do efeito a diferença não padronizada de médias, uma vez que para esses casos a unidade de medida foi a mesma nos diferentes estudos. O valor de P considerado foi $\leq 0,05$. As análises foram realizadas no pacote estatístico R versão 3.4.1 (43).

As estatísticas de heterogeneidade I^2 , τ^2 e Q de Cochran foram calculadas. Valores de I^2 entre 25 e 50% foram considerados indicadores de moderada inconsistência entre os estudos e valores acima de 50% indicadores de grande inconsistência entre eles (41). Foram usados modelos de efeito fixo quando a estatística I^2 foi menor do que 25% e modelos de efeito aleatório quando I^2 foi maior ou igual a 25%. Os pesos da contribuição dos estudos para as medidas-resumo foram estimados através do emprego do inverso da variância (42).

A análise de viés de publicação foi efetuada através da inspeção visual do gráfico de funil. Para as metanálises com suspeita de viés de publicação realizou-se análise de

sensibilidade através da retirada e reintrodução dinamicamente e observação da sua influência sobre as medidas de efeito.

RESULTADOS

Revisão sistemática

Em relação a qualidade dos estudos incluídos na presente metanálise, todos os estudos (4,10–14,18) apresentaram escala de Jadad maior que três e escala de Downs & Black maior que 75%, demonstrando alta qualidade dos mesmos (Tabela 1).

No presente trabalho foram incluídos sete estudos (4,10–14,18) publicados no período de 2011 a 2017 que avaliaram um total de 752 pacientes. A maioria dos participantes foi do sexo masculino 472 (62,8%) e a idade variou na média entre 54 a 68,9 anos (Tabela 1).

Dos sete estudos pesquisados, seis são prospectivos, randomizados e duplo cegos (4,10–12,14,18) e um estudo aberto (13). Foram cinco estudos do tipo unicêntrico (4,11,13,14,18) e dois estudos multicêntricos (10,12) (Tabela 1).

Quatro estudos incluíram pacientes com SIRS ou sepse (12–14,18) e os outros três estudos avaliaram pacientes com dosagem de 25(OH) D <20 ng/mL e permanência maior ou igual a 48 horas na UTI (4,10,11). A dose de vitamina D variou de 150.000 UI a 540.000 UI, sendo que a forma de administração foi através via oral ou através da via sonda nasogástrica em quatro estudos (4,10,11,14), um deles utilizou a via endovenosa (12) e dois estudos utilizaram uso da via intramuscular (13,18) (Tabela 1).

Em relação ao tipo de vitamina D3, seis estudos utilizaram colecalciferol (4,10,11,13,14,18) e um estudo empregou calcitriol (2 mcg) (12). Cinco estudos administraram vitamina D em dose única e, em relação aos outros dois trabalhos, um

deles administrou a dose total 500.000 UI dividida em cinco dias consecutivos. Outro artigo realizou uma dose de ataque de 540.000 UI seguida após 28 dias de um esquema de reposição mensal utilizando 90.000 UI por mais 5 doses (4) (Tabela 1).

Todos os estudos apresentaram elevação de vitamina D, após suplementação da mesma, em relação aos níveis basais. Os eventos adversos foram identificados em dois estudos, sendo que a hipercalcemia observada no primeiro estudo, não teve significância clínica (4 pacientes dos 752 no total ou 0,53%) (4,13) . Deste total relatado de quatro pacientes, um deles apresentava hiperparatireoidismo prévio (4) e nos outros três casos, apenas hipercalcemia iônica leve, sem alteração no cálcio total, sem qualquer repercussão clínica (13) (Tabela 1).

Metanálise

A Figura 2 demonstra a metanálise sobre a variável mortalidade em 28-30 dias e que incluiu quatro estudos (4,12,14,18) . O risco relativo foi de 0,76 (IC95%: 0,57-1,00, $p=0,05$), neste caso houve uma redução significativa de 24% da mortalidade em 28-30 dias no grupo que recebeu vitamina D. Em relação a heterogeneidade dos estudos, a análise revelou que a mesma foi ausente ($I^2= 0\%$, $p=0,98$).

A metanálise sobre a mortalidade na UTI (Figura 3) incluiu três estudos (4,12,13) . O risco relativo foi de 0,87 (IC95%: 0,65-1,16, $p=0,35$) e, portanto, não alcançou significância estatística. Não houve heterogeneidade ($I^2= 0\%$, $p=0,95$). A análise da mortalidade hospitalar (Figura 4) incluiu cinco estudos (4,10–13) apresentando risco relativo de 0,84 (IC95%: 0,66-1,06, $p=0,14$) e não existiu heterogeneidade ($I^2= 0\%$, $p=0,93$). Em relação à mortalidade em 84-90 dias (Figura 5), que incluiu dois estudos (10,13), o risco relativo foi de 1,09 (IC95%: 0,45-2,62, $p=0,85$), não havendo heterogeneidade nos estudos ($I^2= 0\%$, $p=0,81$). Observando-se a Figura 6, que avaliou a

variável tempo de internação na UTI, que incluiu sete estudos (4,10–14,18). A diferença de médias de dias de internação em UTI foi de -1,44 (IC95%: -3,19-0,31, $p=0,11$), não alcançando significância estatística, bem como não houve heterogeneidade dos estudos ($I^2=0\%$, $p=0,86$). A variável tempo de internação hospitalar foi analisada em seis estudos (4,10–14) e a diferença de médias de dias de internação em UTI foi de -6,46 (IC95%: -13,72-0,80, $p=0,08$), foi similar nos dois grupos que receberam e que não receberam vitamina D. Embora, a análise de heterogeneidade dos estudos revelou que os mesmos não eram homogêneos ($I^2=62\%$, $p<0,01$) (Figura 7). Por fim, em relação ao tempo de ventilação mecânica, essa variável foi analisada em cinco trabalhos científicos (4,10–12,18) e os grupos não diferiram significativamente, sendo o RR de -0,91 (IC95%: -2,70-0,88, $p=0,32$). Não apresentaram heterogeneidade ($I^2=0\%$, $p=0,60$) (Figura 8).

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática da literatura e metanálise dos dados revelou que a suplementação de vitamina D em pacientes críticos é capaz de reduzir a mortalidade em 28-30 dias.

As vantagens deste estudo foram a inclusão de estudos de alta qualidade, sendo que, todos obtiveram pelo menos nota três na escala de Jadad e acima de 75% na escala de Downs-Black que avaliam qualidade de estudos (38,39). Nessa mesma linha, a grande maioria dos estudos foram prospectivos, randomizados e duplos cego, confirmando assim, um excelente nível científico dos trabalhos aqui analisados. Um benefício fundamental encontrado é a realização de uma análise estatística através do método de metanálise. De fato, nas diversas classificações internacionais de qualidade de estudos, a metanálise configura sempre como o melhor desenho de estudo a ser empregado e a ser

utilizado como parâmetro para a conduta clínica (37). A principal justificativa do presente artigo foram os resultados controversos das metanálises anteriores.

A correlação da vitamina D e os pacientes críticos têm sido cada vez mais estudados devido ao seu importante papel imunomodulador, regulando a resposta imunológica inata e adaptativa, atuando na supressão de citocinas inflamatórias, especialmente a IL-6, exercendo atividade fundamental na resposta ao tratamento clínico instituído por meio de sua suplementação nestes pacientes (2). Na regulação do sistema imune inato e adaptativo, o papel da vitamina D foi reconhecido há algum tempo. Os mecanismos responsáveis que incluem expressão direta de peptídeos antimicrobianos, estimularam a produção de células supressoras T e supressão de células T pró-inflamatórias. A deficiência de vitamina D <50 nmol/L representa um fator de risco sério para infecção, sepse e mortalidade em pacientes críticos, pois aumenta a suscetibilidade para infecções graves e mortalidade (29–32).

Em relação aos níveis séricos de vitamina D em paciente críticos, uma metanálise publicada em 2014 que incluiu 9.715 pacientes críticos e concentrações de 25-hidroxivitamina D3 sugeriu que a deficiência de vitamina D aumenta a suscetibilidade para infecções graves e a mortalidade dos doentes críticos (8).

Em relação a suplementação de vitamina D em pacientes críticos, existem três metanálises publicadas na literatura (15–17). O primeiro estudo publicado online foi em outubro de 2016, como carta ao editor e incluiu 4 estudos randomizados e controlados em 602 pacientes. Nesse estudo, os autores não observaram diferenças significativas em relação à mortalidade hospitalar na UTI, em 30 dias, em 84 dias e após 6 meses. Embora tenha encontrado menor tempo de internação hospitalar (17).

A segunda metanálise publicada em abril de 2017, incluiu sete estudos publicados entre 2011 e 2016, para um total de 716 pacientes incluídos, dos quais um estudo não abordava paciente críticos. Foi verificado que em pacientes críticos, a administração de vitamina D pode estar associada à mortalidade significativamente menor comparado ao placebo, sem eventos adversos significativos. Nesse estudo, os autores não avaliaram os diferentes tipos de mortalidade (ex.: hospitalar, UTI, em 28-30 dias ou em 6 meses), os mesmos avaliaram mortalidade como um todo, não havendo descrição na metodologia quais parâmetros foram utilizados (15).

A mais recente metanálise publicada em maio de 2017, inseriu seis ensaios clínicos randomizados publicados entre 2000 e 2016 que incluíram 695 pacientes críticos, para comparar a administração de vitamina D ao placebo, evidenciou que não houve redução da mortalidade, bem como tempo de permanência na UTI e hospitalar, e na ventilação mecânica, justificando que a imprecisão estatística pode ser explicada pelo número escasso de ensaios clínicos (16). Uma limitação desse estudo foi que os autores não descreveram o tipo de vitamina D que avaliaram (colecalfiferol ou calcitriol). Além disso, em nenhuma dessas metanálises prévias, o estudo de Ding e colaboradores (18) foi incluído.

Na metanálise deste presente estudo, diferente das outras metanálises mencionadas, foi incluído um estudo (ECR duplo cego) chinês publicado no ano de 2017, com uma amostra de cinquenta e sete pacientes com sepse admitidos na UTI e teve como objetivo, observar a relação entre a vitamina D3 e a gravidade, bem como sua relação com o prognóstico de pacientes com sepse. Neste estudo, a suplementação de vitamina D não alterou os parâmetros de tempo de ventilação mecânica, internação a UTI e mortalidade em 28 dias em comparação ao grupo placebo (18).

Em relação aos efeitos adversos, apenas 4/752 (0,53%) dos pacientes incluídos na atual metanálise apresentaram hipercalcemia leve sem repercussão clínica. E, de forma importante, três deles tiveram hipercalcemia iônica, sem repercussão no cálcio total e o único paciente que apresentou elevação do cálcio total, também apresentava hiperparatireoidismo primário. Esses achados revelam de forma contundente, a segurança do uso de vitamina D, mesmo em dose elevada (todos receberam acima de 150.000UI), nos pacientes críticos.

Esse estudo apresenta algumas limitações. A primeira delas foi não separar em dose alta e dose baixa de vitamina D. De fato, quando esta análise é realizada, o número de participantes é drasticamente reduzido, levando assim a heterogeneidade substancial. Dessa forma, foi optado por manter a homogeneidade dos dados mantendo os grupos sem esta divisão. Outro possível problema é a análise da via de administração da vitamina D que não foi realizada no presente estudo, pois já se tem demonstrado que não há diferença na via em estudos prévios. Entretanto, para pacientes críticos é bastante conhecido na literatura que o trato gastrointestinal pode estar hipofuncionante, limitando a absorção de elementos (28), dessa forma a melhor via seria teoricamente a parenteral.

Estudos futuros que incluam um maior número de participantes são desejáveis. De fato, para a avaliação de dose alta e baixa de vitamina D esse fator torna-se imprescindível.

Em conclusão, esta metanálise demonstra baseada em estudos randomizados e controlados prévios, que os pacientes críticos adultos devam receber pelo menos uma dose de vitamina D de pelo menos 150.000UI por umas das vias (parenteral ou enteral) com o intuito de reduzir a mortalidade em 28-30 dias.

REFERÊNCIAS

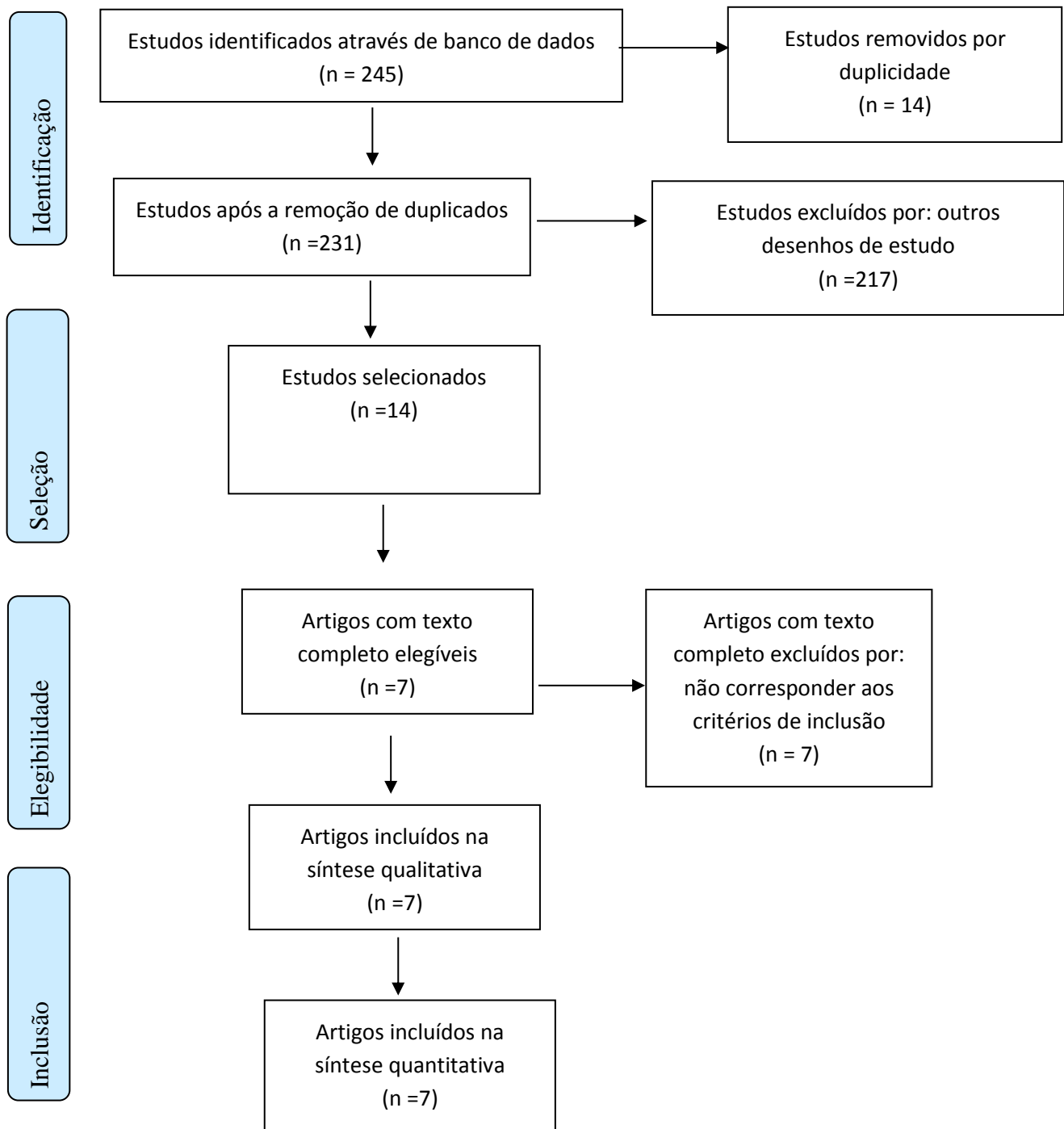
1. Carlberg C. Endocrine functions of vitamin D. *Mol Cell Endocrinol*. 29 June 2017.
2. Alves FS, Freitas FGR, Bafi AT, Azevedo LCP, Machado FR. Serum concentrations of vitamin D and organ dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*. Dec. 2015;27(4):376–82.
3. 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*. Jan. 2011;96(1):53-8.
4. 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*. 15 Oct. 2014;312(15):1520–30.
5. Myszk M, Klinger M. [The immunomodulatory role of Vitamin D]. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online*. 2014;68:865-78.
6. Zhang Y-P, Wan Y-D, Sun T-W, Kan Q-C, Wang L-X. Association between vitamin D deficiency and mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of cohort studies. *Crit Care Lond Engl*. 12 Dec. 2014;18(6):684.
7. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 4 June 2015;15:84.
8. de Haan K, Groeneveld ABJ, de Geus HRH, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 5 Dec. 2014;18(6):660.
9. Moraes RB, Friedman G, Wawrzeniak IC, Marques LS, Nagel FM, Lisboa TC, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clin Sao Paulo Braz*. May 2015;70(5):326-32.
10. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Transl Endocrinol*. June 2016;4:59-65.
11. 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 Lond Engl*. 2011;15(2):R104.
12. Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º Sept. 2014;190(5):533-41.

13. Nair P, Venkatesh B, Lee P, Kerr S, Hoechter DJ, Dimeski G, et al. A Randomized Study of a Single Dose of Intramuscular Cholecalciferol in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. Nov. 2015;43(11):2313-20.
14. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med*. Sept. 2015;43(9):1928-37.
15. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. Apr. 2017;38:109-14.
16. Langlois PL, Szwec C, D'Aragon F, Heyland DK, Manzanares W. Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 11 May 2017.
17. Weng H, Li J-G, Mao Z, Zeng X-T. Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. Feb. 2017;43(2):277-8.
18. Ding F, Zang B, Fu J, Ji K. [Effect of vitamin D3 on the severity and prognosis of patients with sepsis: a prospective randomized double-blind placebo study]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. Feb. 2017;29(2):106-10.
19. Alspach JG. Vitamin D: Way More Important in Critical Care Than We May Have Recognized. *Crit Care Nurse*. June 2017;37(3):11-5.
20. Binkley N, Sempos CT. Standardizing Vitamin D Assays: The Way Forward. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Aug. 2014;29(8):1709-14.
21. Christopher KB. Vitamin D supplementation in the ICU patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Mar. 2015;18(2):187-92.
22. Vitamina D: Novos Valores de Referência [Internet]. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. [acesso em 2018 fev. 27]. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>.
23. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. Apr. 2007;51(3):437-42.
24. Alizadeh N, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Serum Vitamin D levels at admission predict the length of intensive care unit stay but not in-hospital mortality of critically ill surgical patients. *J Res Pharm Pract*. 10 Jan. 2015;4(4):193.

25. Eyles DW, Liu PY, Josh P, Cui X. Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development. *Neuroscience*. 30 May 2014;268:1-9.
26. Hassan-Smith ZK, Hewison M, Gittoes NJ. Effect of vitamin D deficiency in developed countries. *Br Med Bull*. 1^o June 2017;122(1):79-89.
27. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Aug. 2011;25(4):531-41.
28. Christopher KB. Vitamin D supplementation in the ICU patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Mar.2015;18(2):187-92.
29. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Immunomodulation by vitamin D: implications for TB. *Expert Rev Clin Pharmacol*. Sept. 2011;4(5):583-91.
30. de Haan K, Groeneveld ABJ, de Geus HRH, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 5 Dec. 2014;18(6):660.
31. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol*. 27 Feb. 2004;215(1-2):31-8.
32. Laird E, McNulty H, Ward M, Hoey L, McSorley E, Wallace JMW, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2014;99(5):1807-15.
33. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 1^o Apr. 2014;348:g1903.
34. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PloS One*. 2017;12(2):e0170791.
35. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol*. 10 June 2010;321(2):103-11.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*. 21 July 2009;3(3):e123-30.
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. Oct. 2009;62(10):1006-12.
38. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. Feb. 1996;17(1):1-12.

39. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. June 1998;52(6):377-84.
40. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ*. 15 Aug. 1998;317(7156):465-8.
41. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 15 June 2002;21(11):1539-58.
42. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. Sept.1986;7(3):177-88.
43. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017 [Internet]. 2017 [acesso em 2017 aug. 16]. Disponível em: <http://www.R-project.org>.

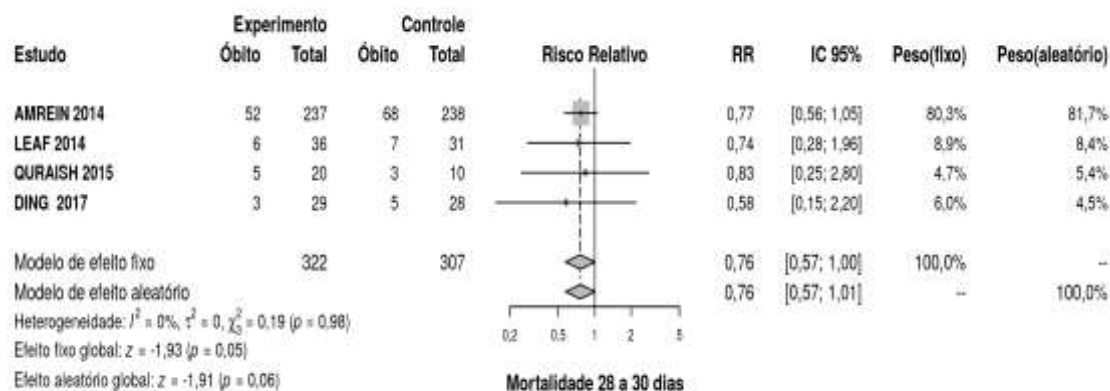
Figura 1 – Fluxograma da metodologia adotada na seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Dados da pesquisa.

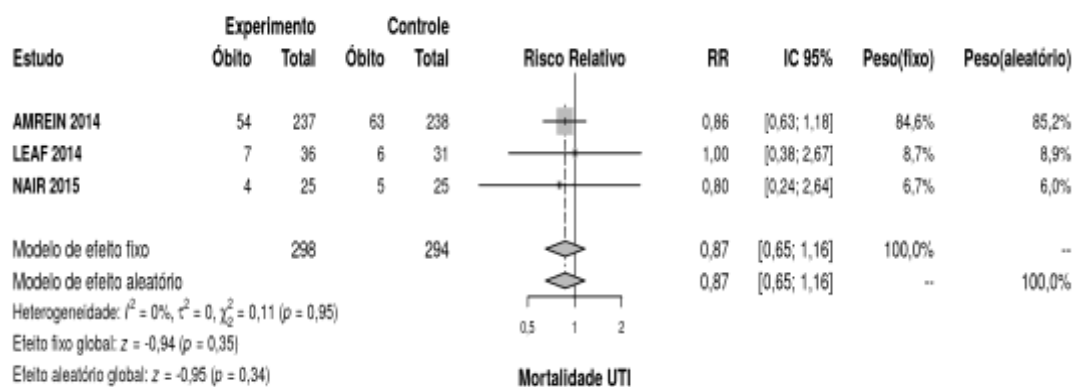
Resultados

Figura 2 - Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a 28-30 dias.

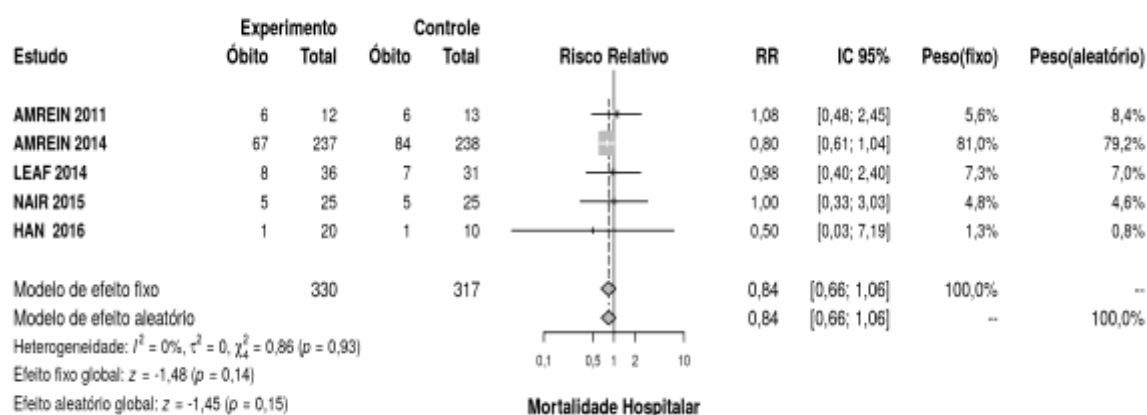


Fonte: Dados da pesquisa.

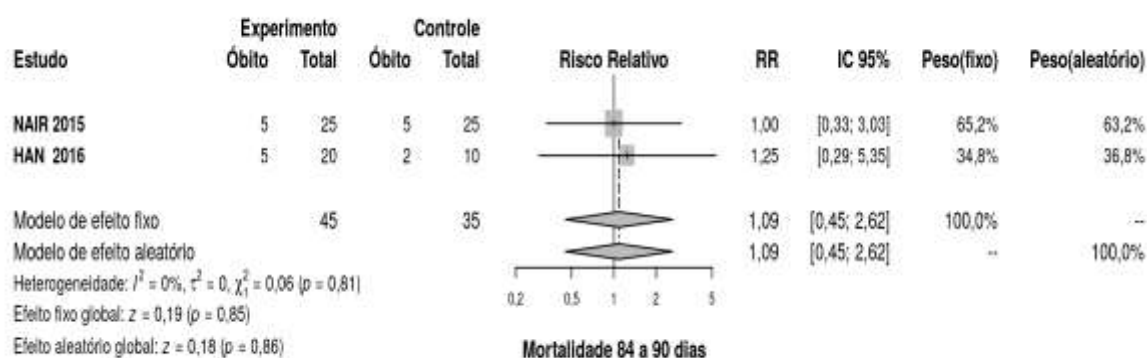
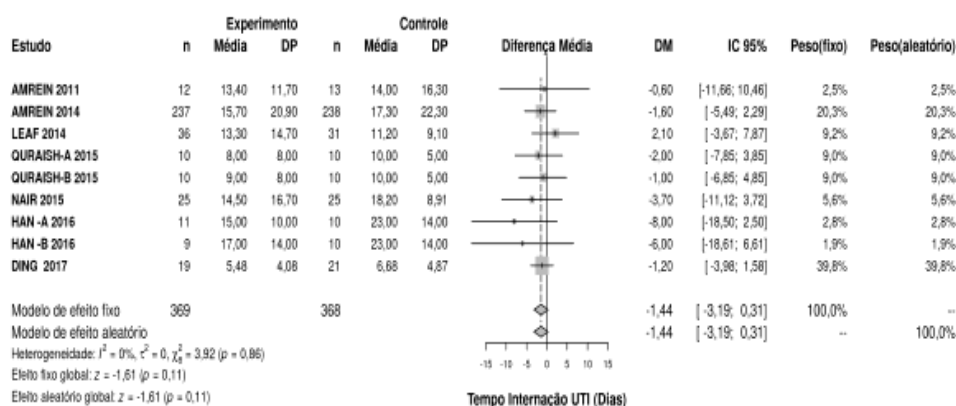
Figura 3 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade na UTI.



Fonte: dados da pesquisa

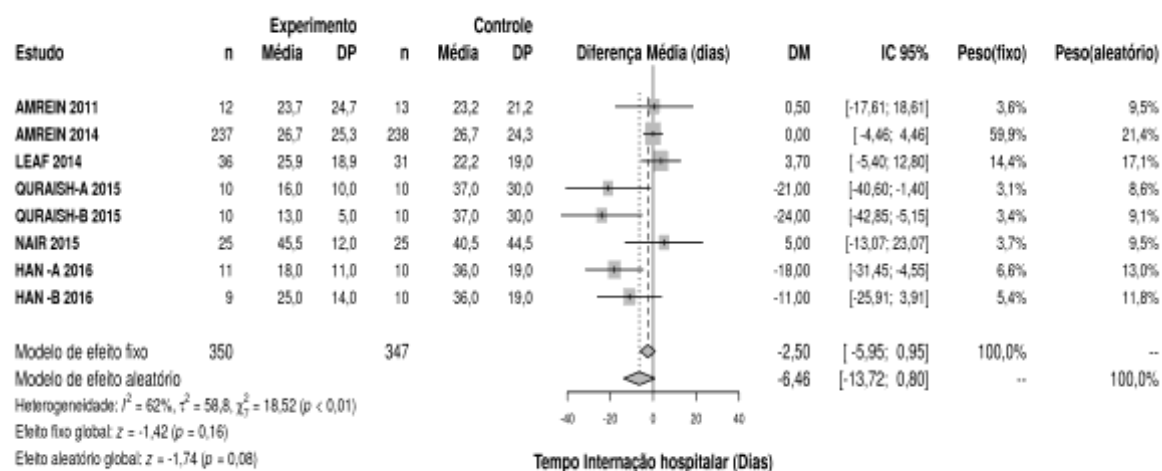
Figura 4 - Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade hospitalar

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 5 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre a mortalidade em 84-90 dias.**Figura 6** – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de internação na UTI (em dias)

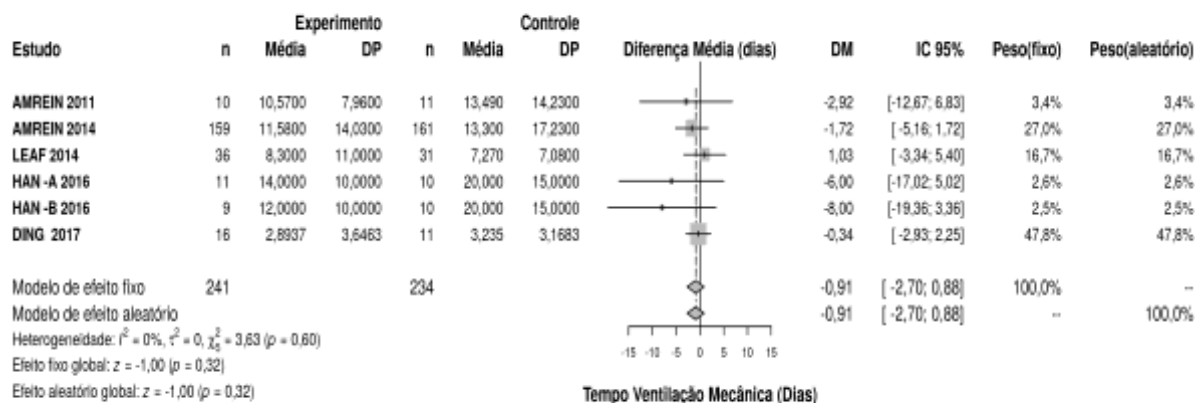
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 7 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de internação hospitalar (em dia).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 8 – Representação gráfica do impacto da vitamina D sobre o tempo de ventilação mecânica (em dias)



Fonte: Dados da pesquisa.

Quadro 1- Relação dos estudos incluídos nesta metanálise sobre o uso de vitamina D.

Autor, ano	N, sexo	Localidade	Idade, anos	Tipo de estudo	Inclusão	Intervenção, via de administração	Mudança da 25OHD	Efeitos adversos	Classificação de Jadad e Downs Black
Amrein et al., 2011	25 (19 homens)	Graz, Austria	62 ± 16	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado unicêntrico	25OHD<20ng/mL e >48h UTI	-540.000UI colecalciferol (n=12) -Placebo (n=13) - VO ou VSNG - Dose única	Dia 0: 13.1 ng/mL Dia 7: 38,2 ng/mL, p<0.005	N=0	Jadad: 4 DB: 24
Amrein et al., 2014	492 (309 homens)	Graz, Austria	64,6 ± 14,7	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado unicêntrico	25OHD<20ng/mL - idade ≥18 anos de idade e >48h UTI	-540.000UI colecalciferol G dose ataque e após 28 dias 90.000UI/mês por 5 meses (n=237) -Placebo (n=238) - VO ou VSNG	Dia 0: 13.0 ± 4,1 ng/mL Dia 7: 35,5 ± 18,7 ng/mL, p<0.001	N=1 (0,04%) (Hipercalemia em paciente com hiperparatireoidismo prévio)	Jadad: 5 DB: 27
Leaf et al., 2014	67 (37 homens)	Boston, Estados Unidos	Vitamina D: 68 (54-70) Placebo: 58 (49-69)	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado multicêntrico (n=2)	-Idade ≥18 anos, sepse severa ou choque séptico, cateter central ou arterial	-2mcg calcitriol dose única -Placebo (n=238) - Endovenosa - Dose única	Tempo 0: ND 6h após: 75,7 (52,1-115,5) ng/mL	NA	Jadad: 5 DB: 25
Quraishi et al., 2015	30 (18 homens)	Boston, Estados Unidos	64 (IQR 58-68)	Prospectivo randomizado duplo-cego unicêntrico	-Idade ≥18 anos, sepse (<24h)	- 200.000UI colecalciferol (n=10) -Grupo1 - 400.000UI Colecalciferol (n=10) - Grupo2 -Placebo (n=10) - VO ou VSNG - Dose única	-Grupo 1: 45(40-70) % -Grupo 2: 69(55-106) % -Placebo: 3(-3-8) %	N=0	Jadad: 3 DB: 23
Nair et al., 2015	50 (36 homens)	Sydney, Austrália	54 ± 17,7	Prospectivo randomizado aberto unicêntrico	-3/4 Critérios de SIRS em ate24h da admissão, permanecer UTI ≥48h	- 300.000UI colecalciferol (n=25) - 150.000UI Colecalciferol (n=25) -Intramuscular - Dose única	Elevação de 23,3 (IC95%: 11,5-35,1) nmol/L no dia 14 nos dois grupos	N=3 hipercalemia iônica leve N=0 hipercalemia total 0 complicações da injeção IM	Jadad: 3 DB: 23
Han et al., 2016	31 (20 homens)	Atlanta, Estados Unidos	-250.000UI: 56,4 ± 15,4 -500.000: 68,9 ± 18,6 -Placebo: 64,8 ± 17,5	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado multicêntrico (n=2)	-Idade ≥18 anos, ventilação mecânica ≥ 72h, sobrevida esperada ≥ 96h	-250.000UI colecalciferol (n=9) -500.000UI colecalciferol (n=11) -Placebo (n=10) - VO ou VSNG - Dividida em 5 dias consecutivos	- 250.000UI: 23,2 ± 7,8 → 45 ± 20ng/mL - 500.000UI: 20±7,3 → 55± ng/mL -Placebo: 21.5 ± 12,2 → ND	N=0	Jadad: 5 DB: 25
Ding et al., 2017	57 (33 homens)	Lianoing, China	57,40 ± 15,25	Prospectivo randomizado duplo-cego placebo controlado unicêntrico	-SIRS - Sepse - > 48h	- 300.000 UI Colecalciferol (n=29) - Placebo (n=28) -Via Intramuscular - Dose única	ND	NA	Jadad: 4 DB: 22

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: DB: escala de Downs-Black; h: hora; IM: intramuscular; ND: não descrito; NA: não avaliado; SIRS: síndrome resposta inflamatória sistêmica; VO: via oral; VSNG: via sonda nasogástrica; UTI: unidade de terapia intensiva; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D.

O Quadro 1 faz um resumo dos dados que foram submetidos a análise estatística da metanálise.

Tabela 1 - Desfechos analisados dos estudos que avaliaram a suplementação de vitamina D em pacientes críticos.

Autor, ano	Mortalidade Na UTI, n (%)			Mortalidade hospitalar, n (%)			Mortalidade 28-30 dias, n (%)			Mortalidade em 84 ou 90 dias, n (%)			Tempo de internação UTI, dias			Tempo de internação hospitalar, dias			Tempo de ventilação mecânica, dias		
Grupo I Grupo C	Grupo I	Grupo C	P/HR	Grupo I	Grupo C	P/HR	Grupo I	Grupo C	P/HR	Grupo I	Grupo C	P	Grupo I	Grupo C	P	Grupo I	Grupo C	P	Grupo I	Grupo C	P
Amrein et al., 2011	NA	NA	NA	6(50%)	6(46%)	0,84	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13,4±11,7	14±16,3	0,54	23,7±24,7	23,2±21,2	0,97	10,57±7,96	13,49±14,23	0,88
Amrein et al., 2014	54 (22,8%)	63 (26,5%)	0,97 (0,67-1,39) P=0,86	67 (28,3)	84 (35,3)	0,81 (0,58-1,11) P=0,18	52 (21,9)	68 (28,6)	0,76(0,53-1,09) P=0,14	NA	NA	NA	15,7±20,9	17,3±22,3	0,38	26,7±25,3	26,7±24,3	0,98	11,58±14,03	13,3±17,23	0,62
Leaf et al., 2014	7(19%)	6 (19%)	1,00	8 (22)	7 (23)	1,00	6 (17)	7 (23)	0,56	NA	NA	NA	13,3±14,7	11,2±9,1	0,83	25,9±18,9	22,2±19	0,89	8,30±11	7,27±7,08	0,33
Quraishi et al., 2015	NA	NA	NA	NA	NA	NA	200mU: 3(30%)	3 (30%)	0,18	NA	NA	NA	200mU: 8±8	10±5	0,83	200mU: 9±8	37±30	0,03	NA	NA	NA
							400um: 2 (20%)						400um: 9±8			400mU: 16±10					
Nair et al., 2015	4(16%)	5(20%)	0,62	5 (20%)	5 (20%)	0,92	NA	NA	NA	5 (20%)	5 (20%)	0,72	14,5±16,7	18,2±8,91	0,98	45,5±12	40,5±44,5	0,83	NA	NA	NA
Han et al., 2016	NA	NA	NA	250m: 0	1 (10%)	0,76	NA	NA	NA	250m: 1(11%)	2 (20%)	0,33	250mU: 15±10	23±14	0,30	250mU: 25±14	36 ±19	0,03	250mU: 12±10	20±15	0,29
				500mU: 1(10%)						500mU: 4(36%)			500mU: 17±14			500mU: 18±11			500mU: 14±10		
Ding et al. 2017	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10,34%	17,86%	0,414	NA	NA	NA	5,48±4,08	6,68±4,87	0,318	NA	NA	NA	69,45±87,51	77,64±76,04	0,515

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: NA: não avaliado; Grupo C: grupo Controle; grupo I: grupo Intervenção; P (valor); HR: hazard ratio. Em Nair et al., grupo Intervenção equivale a 300.000Ui de vitamina D e o grupo controle equivale a 150.000UI; mU: mil unidades de suplementação de vitamina D.

ANEXOS

ANEXO A - Checklist Downs & Black

REPORTING

1. *A hipótese/objetivo do estudo está claramente descrita?*

Sim 1

Não 0

2. *Os desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou na seção de métodos?*

Se os principais desfechos são mencionados pela primeira vez nos Resultados, a questão deve ser respondida como “não”.

Sim 1

Não 0

3. *As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas?*

No meu arquivo esta pergunta estava da seguinte forma:

Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?

In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.

As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas?

Em estudos de coorte e ensaios, os critérios de inclusão e/ou exclusão devem ser apresentados. Em estudos de caso-controle, a definição de caso e a fonte dos controles devem ser apresentadas.

Sim 1

Não 0

4. *As intervenções de interesse estão claramente descritas?*

No meu arquivo esta pergunta estava da seguinte forma:

Are the interventions of interest clearly described?

Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.

As intervenções de interesse estão claramente descritas?

Tratamentos e placebos (quando pertinente) que serão comparados devem ser claramente descritos.

Sim 1

Não 0

5. *A distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados está claramente descrita?* Uma lista dos principais fatores de confusão é apresentada.

Sim 2

Parcialmente 1

Não 0

6. *Os principais achados do estudo são claramente descritos?*

Simple dados do desfecho (incluindo denominadores e numeradores) devem ser apresentados para os principais achados de modo que o leitor possa checar as principais análises e conclusões. (Esta pergunta não cobre testes estatísticos, que devem ser considerados abaixo)

Sim 1

Não 0

7. *O estudo proporciona estimativas da variabilidade aleatória dos dados dos principais achados?*

Em dados não normalmente distribuídos, o intervalo interquartil dos resultados deve ser apresentado. Em dados com distribuição normal o erro padrão, desvio padrão ou intervalo de confiança deve ser reportado. Se a distribuição dos dados não é apresentada, deve-se assumir que as estimativas usadas eram apropriadas e a questão deve ser respondida como “sim”.

Sim 1

Não 0

8. *Todos os principais efeitos adversos que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados?*

Esta deve ser respondida como “sim” se o estudo demonstra que houve uma tentativa abrangente de medir os efeitos adversos. (A lista de possíveis eventos adversos é apresentada).

Sim 1

Não 0

9. *As características dos participantes perdidos foram descritas?*

Esta deve ser respondida como “sim” quando não houver perdas ou quando as perdas no follow-up forem tão pequenas que os achados não seriam afetados pela sua inclusão. Deve responder “não” quando o estudo não apresenta o número de pacientes perdidos no follow-up.

Sim 1

Não 0

10. *Os intervalos de confiança de 95% e/ou valores de p foram relatados para os principais desfechos, exceto quando o valor p foi menor que 0,001?*

Sim 1

Não 0

VALIDADE EXTERNA

Todos os critérios a seguir têm a intenção de abordar a representatividade dos achados do estudo e se eles podem ser generalizados para a população de onde derivaram os sujeitos do estudo.

11. Os sujeitos chamados para participar do estudo foram representativos de toda a população de onde foram recrutados?

O estudo deve identificar a origem da população dos pacientes e descrever como os pacientes foram selecionados. Os pacientes seriam representativos de uma população se fossem compostos por toda a população de origem, ou por uma amostra não selecionada de pacientes consecutivos, ou por uma amostra aleatória. Amostragem aleatória só é possível quando há uma lista com todos os membros da população. Quando um estudo não apresenta a proporção da população de origem da qual os pacientes derivam, a questão deve ser respondida como “incapaz de determinar”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

12. Os sujeitos que foram preparados para participar foram representativos da população inteira de onde foram recrutados?

A proporção daqueles que concordaram deve ser apresentada. Validação de que a amostra era representativa deveria ser incluída, demonstrando que a distribuição dos principais fatores de confusão eram os mesmos da amostra do estudo e da população de origem

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

13. A equipe, os lugares e as instalações onde os pacientes foram tratados, eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe?

Para que se responda “sim” o estudo deve demonstrar que a intervenção era representativa da utilizada na população de origem. A resposta deve ser “não” se, por exemplo, a intervenção foi realizada em um centro especializado que não represente os hospitais onde a maioria da população de origem compareceria.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

VALIDADE INTERNA: VIES

14. Houve tentativa de que os participantes fossem cegados em relação ao tipo de intervenção que receberam?

Nos estudos em que os pacientes não teriam nenhuma maneira de saber qual intervenção receberiam, a resposta é “sim”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

15. *Houve tentativa de cegar os mensuradores dos desfechos a respeito da intervenção?*

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

16. *Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isto foi feito com clareza?*

Qualquer análise que não tenha sido planejada no início do estudo deve ser claramente indicada. Se nenhuma análise retrospectiva de subgrupo não planejada foi relatada, responda que sim.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

17. *Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes tempos de acompanhamento, ou nos estudos de caso-controle, o tempo que transcorre entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles?*

Quando o *follow-up* for o mesmo para todos os pacientes do estudo a resposta deve ser “sim”. Se diferentes comprimentos de *follow-up* forem ajustados para, por exemplo, análise de sobrevivência, a resposta deve ser “sim”. Estudos em que diferenças no *follow-up* são ignoradas a resposta deve ser “não”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

18. *Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais desfechos foram apropriados?*

As técnicas estatísticas utilizadas devem ser adequadas aos dados. Por exemplo, métodos não-paramétricos devem ser utilizados para amostras pequenas. Quando é realizada pouca análise estatística, mas não há nenhuma evidência de viés, a questão deve ser respondida sim. Se a distribuição dos dados (normal ou não) não é descrita deve considerar-se que as estimativas utilizadas foram adequadas ea questão deve ser respondida sim.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

19. *A adesão das intervenções foi confiável?*

Quando não houver adesão ao tratamento alocado ou houve contaminação de um grupo, a questão deve ser respondida com “nao”. Nos estudos onde o efeito de qualquer erro de classificação era susceptível de viés de associação para o nulo, a questão deve ser respondida “sim”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

20. *As medidas dos principais desfechos foram acuradas (validas e confiáveis)?*

Para estudos onde as medidas do desfecho estão claramente descritas, a pergunta deve ser respondida com um sim. Para estudos que referem a outro trabalho ou que demonstram que as medidas do desfecho são acuradas/precisas, a questão deve ser respondida como sim.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

VALIDADE INTERNA – CONFUNDIMENTO (VIÉS DE SELEÇÃO)

21. *Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados da mesma população?*

Por ex, pacientes para todos os grupos de comparação devem ser selecionados do mesmo hospital. A pergunta deve ser respondida “incapaz de determinar” para estudos de coorte e estudos caso-controle onde não há nenhuma informação sobre a origem dos pacientes incluídos no estudo.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

22. *Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados no mesmo período de tempo?*

Para estudos que não especificam o tempo em que os pacientes foram recrutados, a resposta deve ser “incapaz de determinar”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

23. *Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção?*

Estudos que indicam que os indivíduos foram randomizados a resposta deve ser “sim”, exceto quando este método de randomização não garantir a alocação aleatória. Por exemplo alocação alternativa seria “não”, porque não é previsível.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

24. *A intervenção randomizada foi oculta para os pacientes e para a equipe até que o recrutamento estivesse completo e irrevogável?*

Para todos os estudos não-randomizados a resposta deve ser não. Se o cegamento foi para os pacientes, mas não para a equipe, a resposta deve ser não.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

25. *Houve um ajuste adequado dos fatores de confusão nas análises a partir das quais os principais achados foram tirados?*

Esta pergunta deve ser respondida “não” para os ensaios se: as principais conclusões do estudo foram baseadas em análises do tratamento ao invés de intenção de tratamento, a distribuição de fatores de confusão conhecido em diferentes grupos de tratamento não foi descrito, ou a distribuição de fatores de confusão conhecidos diferiu entre os grupos de tratamento, mas não foi levado em consideração nas análises. Em estudos não randomizados, se o efeito dos principais fatores de confusão não foi investigado ou o fator de confusão foi demonstrado, mas nenhum ajuste foi feito na análise final, a questão deve ser respondida “ não”.

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

26. *As perdas dos pacientes no andamento foram levadas em conta?*

Se o número de pacientes perdidos no andamento não é relatado, a questão deve ser respondida como “incapaz de determinar”. Se a proporção de perda no andamento foi pequena demais para afetar as principais conclusões, a questão deve ser respondida sim

Sim 1

Não 0

Incapaz de determinar 0

PODER

27. *O estudo tem poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante quando o valor de p (“probability value”) para uma diferença que é devida ao acaso é inferior a 5%?*

Os tamanhos de amostra foram calculados para detectar uma diferença de x% e y.

Tamanho do menor grupo da intervenção

A	<n1	0
B	n1–n2	1
C	n3–n4	2
D	n5–n6	3
E	n7–n8	4
F	n8+	5

ANEXO B – Escala de Jadad

Escala de Jadad-Avaliação do Ensaio Clínico		
1)	Um ponto para cada resposta positiva	Mais um ponto para cada se houver:
0)	0 pontos para cada resposta negativa	a) Randomização apropriada
		b) Vendamento apropriado
	Há descrição da randomização?	<u>Seguir</u> →
	Há descrição dos vendamentos?	Menos um ponto se houver:
	Há descrição das perdas de seguimento?	a) Randomização inapropriada
		b) Vendamento inapropriado
RESULTADO: Total de pontos: entre 0 a 5		
<3=Má qualidade		

Jadad A.R. et al. *Control Clin Trials* 17(1):1-12,1996.



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>