



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATOGROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM SAÚDE E
DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-OESTE
CURSO DE MESTRADO

ELIZA MIRANDA RAMOS

**VITAMINA D3, O IMPACTO DA MELHORA CLÍNICA DAS DOENÇAS IMUNE,
INFLAMATÓRIO-INFECCIOSA E DESMIELINIZANTES NO SEU TRATAMENTO,
UMA REVISÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

CAMPO GRANDE/MS

2020

ELIZA MIRANDA RAMOS

**VITAMINA D3, O IMPACTO DA MELHORA CLÍNICA DAS DOENÇAS IMUNE,
INFLAMATÓRIO-INFECCIOSA E DESMIELINIZANTES NO SEU TRATAMENTO,
UMA REVISÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

Dissertação baseada em artigos novos demonstrados à banca examinadora do Mestrado do Programa de Saúde e Desenvolvimento na Região do Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

Área de concentração: Tecnologia e Saúde

Linha de Pesquisa: VITAMINA D, na doença desmielinizante induzida por brometo de etídio em ratos Wistar.

Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento

Coorientador: Prof. Dr. Gilberto Gonçalves Facco

CAMPO GRANDE/MS

2020



Ao Deus de Abraão, pois, sem ele, nada sou.



AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me amparar e iluminar nos momentos difíceis que passei ao longo desses dois anos de estudo.

À minha família, que sempre me apoiou em todas as fases do projeto e me incentivou a continuar mesmo com as inúmeras ausências e horas infindáveis em frente ao computador.

Agradeço aos meus pais, irmãos, tios e minha avó, que mesmo estando longe sempre me incentivaram a nunca desistir e sempre tiveram grande amor e dedicação comigo.

Às minhas sobrinhas Clara e Rayane pelo carinho e amor demonstrado e comprovado ao longo dos meses. Minha gratidão por deixar fazer parte de suas vidas. E serem minha inspiração diária.

Agradeço ao Professor Doutor Valter Aragão do Nascimento pela sua disponibilidade, mesmo em período de férias, e incentivo que foram fundamentais para realizar e prosseguir este estudo. Saliento o apoio incondicional prestado, a forma interessada, extraordinária e pertinente como acompanhou a realização deste trabalho. As suas críticas construtivas, as discussões e reflexões foram fundamentais ao longo de todo o percurso.

Ao Professor Doutor Gilberto Gonçalves Facco de todo o meu coração, não apenas por ter-me co-orientado, mas acima de tudo, por ter ajudado e permitido a realização prática deste estudo e incentivado a não desistir.

A todos os meus colegas de trabalho e do mestrado, pelo apoio e cumplicidade neste período de estudo.

Aos funcionários e professores do Programa de Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste à Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), por todo o suporte e ajuda prestada durante o curso.

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado e pelo apoio para realização desta pesquisa.

À Universidade Federal do Matogrosso do Sul pela estrutura e condições propiciadas para o desenvolvimento desta dissertação.



RESUMO

Introdução: O uso da Vitamina D é essencial na estruturação óssea e ideal no sistema imune inato e cardiovascular e atividades neuroimunológicos. Pacientes com nível abaixo de 20 ng/ml são habitualmente categorizados como hipovitaminose D. **Objetivos:** Demonstrar se o uso de Vitamina D é eficaz na melhora clínica nas doenças autoimunes, inflamatório-infecciosa e desmielinizantes, por revisões sistemáticas e metanálises baseada em evidências. **Métodos:** Estes estudos foram registrados para publicação no PROSPERO, as buscas de dados foram realizadas nas bases bibliográficas biblioteca Cochrane, Medline, Lilacs, PubMed e Scielo, artigos importantes que abordavam a suplementação de Vitamina D no período de 2000 a 2018 na sepse e esclerose múltipla e doenças inflamatório-infecciosas foram inclusos. Para avaliar a qualidade dos estudos foi utilizado o instrumento Black and Down (1998) e JADDAD. E através do método PICO foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão e os estudos que não atenderam o controle de qualidade conforme os critérios estabelecidos não foram inclusos nesta revisão sistemática e metanálise. **Resultado:** Um total de 2658 artigos foi recuperado e apenas 49 artigos foram inclusos neste estudo para análise e construção dos capítulos referentes aos artigos publicados. Neste estudo foi possível obter como desfecho que a forma ativa da Vitamina D3 é capaz de induzir peptídeos antimicrobianos e anti-inflamatórios que auxiliam no processo da imunidade ativa e inata em doenças inflamatório-infecciosas, desmielizante primárias, tal como, esclerose múltipla e autoimune. **Conclusão:** A suplementação de Vitamina D através das evidências é possível observar a melhora nos quadros clínicos e na resposta imunológica, com aumento nos níveis séricos de imunoglobulinas IgG e IgA e assim reduz as complicações em doenças autoimune, esclerose múltipla e sepse.

Descritores: Vitamina D, deficiência, insuficiência, esclerose múltipla, sepse.



ABSTRACT

Introduction: The use of Vitamin D is essential in bone structure and ideal in the innate and cardiovascular immune system and neuroimmunological activities. Patients below 20 ng / ml are usually categorized as hypovitaminosis D. **Objectives:** To demonstrate whether the use of Vitamin D is effective in clinical improvement in autoimmune, inflammatory, infectious, and demyelinating diseases by systematic reviews and evidence-based Meta-analyzes. **Methods:** These studies were registered for publication in PROSPERO, data searches were performed in the bibliographic databases Cochrane, Medline, Lilacs, PubMed and Scielo, important articles that addressed Vitamin D supplementation in the period from 2000 to 2018 in sepsis and sclerosis multiple and inflammatory-infectious diseases were included. To assess the quality of the studies, the Black and Down (1998) and JADDAD instruments were used. And through the PICO method, inclusion and exclusion criteria were established and studies that did not meet quality control according to the established criteria were not included in this systematic review and meta-analysis. **Result:** A total of 2658 articles were retrieved and only 49 articles were included in this study for analysis and construction of chapters referring to published articles. In this study it was possible to obtain as an outcome that the active form of Vitamin D3 is capable of inducing antimicrobial and anti-inflammatory peptides that help in the process of active and innate immunity in inflammatory, infectious, demyelizing diseases such as multiple sclerosis and autoimmune. **Conclusion:** Vitamin D supplementation through the evidence shows an improvement in clinical status and immune response, with an increase in serum IgG and IgA immunoglobulin levels, thus reducing complications in autoimmune diseases, multiple sclerosis and sepsis.

Keywords: Vitamin D, deficiency, insufficiency, Multiple Sclerosis, sepsis.



SUMÁRIO

1	Introdução	14
2	Revisão de literatura	15
2.1	A Vitamina D	15
2.2	Metabolismo da Vitamina D	17
2.3	Atuação da Vitamina D	18
2.3.1	Doenças autoimunes e Vitamina D	18
2.3.2	Esclerose Múltipla e Vitamina D	19
2.3.3	Ação da Vitamina D sobre o sistema imunológico na sepse	20
2.3.4	Dosagem sanguínea da Vitamina D	22
2.3.5	Suplementação de Vitamina D	23
2.3.5.1	Regulamentação da dosagem diária	23
3	Problema	23
4	Objetivos	24
4.1	Geral	24
4.2	Específicos	24
5	Métodos	24
5.1	Tipo de Estudo	24
5.2	Local da Pesquisa	24
5.3	População e amostragem	24
5.4	Crterios de Inclusão	25
5.4.1	Desenho do estudo	25
5.4.2	Participantes inclusos dos estudos selecionados	25
5.4.2.1	Capítulo I – A Vitamina D no período de internação nos cuidados intensivos traz benefícios ao tratamento de sepse	25
5.4.2.2	Capítulo II – Qual a eficiência do uso da Vitamina D em cuidados intensivos	25
5.4.2.3	Capítulo III – O uso da Vitamina D pode ser de forma adjuvante ao tratamento da Esclerose Múltipla	26
5.4.2.4	Capítulo IV – A Vitamina D é eficaz no processo inflamatório-infeccioso de crianças hospitalizadas	26
5.4.3	Quanto às intervenções	26
5.4.4	Quanto ao desfecho	26
5.4.4.1	Desfecho Primário	26
5.4.4.1	Desfecho Secundário	26
5.5	Estratégia de Busca de estudos	27
5.5.1	Busca eletrônicas	27
5.6	Seleção de estudos extração de dados	27
5.7	Avaliação da qualidade dos métodos dos estudos inclusos	28
5.7.1	Viés de Seleção	28
5.8	Análise do julgamento dos estudos incluídos	29
5.9	Análise dos dados	29
5.10	Heterogeneidade	29
5.11	Análise ética	30
5.12	Prisma	31
6A	Resultados – Revisão Sistemáticas	31
6.A.1	Capítulo I – A Vitamina D no período de internação nos cuidados intensivos traz benefícios ao tratamento na sepse?	31

6.B	Resultado – Metanálises	41
6.B.1	Capítulo II – Qual a eficiência do uso de Vitamina D em cuidados intensivos?	41
6.B.1.1	Discussão	47
6.B.2	Capítulo III – O uso da Vitamina D pode ser usado de forma adjuvante ao tratamento da esclerose múltipla	51
6.B.3	Capítulo IV – A Vitamina D é eficaz no processo inflamatório-infeccioso de crianças hospitalizadas?	64
6.B.3.1	Características do estudos	67
6.B.3.2	Avaliações da qualidade e risco de viés	67
6.B.3.1	Resultados	68
6.B.3.2	Discussão	70
7	Conclusão Final	74
8	Anexos	90
8.1	Anexo B – Artigos publicados e submissão	91



LISTA DE SIGLAS

ABEM	Associação Brasileira de Esclerose Múltipla
DPB	Baixos níveis séricos de proteína de ligação à Vitamina D
EM	Esclerose Múltipla
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
GH	Hormônio de Crescimento
MS	Ministério da Saúde
PRISMA	“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”
PICO	Paciente, Intervenção, Comparador e Desfecho
PROSPERO	“International prospective register of systematic reviews”
STH	Somatrofina
UVB	Radiação Ultravioleta
VDR	Receptor de Vitamina D
VDRE	Elemento de Resposta de Vitamina D



LISTAS DE QUADROS E GRÁFICOS

QUADROS

Quadro 01 -	Principais Características dos estudos incluídos	67
-------------	--	----

GRÁFICOS

Gráfico 01 -	Dosagem administrada e número de células versus tempo de intervenção nos estudos inclusos	57
Gráfico 02 -	Efeitos da Vitamina D nos níveis séricos de marcadores pró-inflamatórios por 12 semanas em pacientes com Esclerose Múltipla nos estudos inclu.....	62
Gráfico 03 -	Efeito da Vitamina D nos níveis séricos como dosagem administrada em pacientes com Esclerose Múltipla nos estudos inclusos	62
Gráfico 04 -	Monitoramento dos níveis séricos de Vitamina D na suplementação correlacionado na ativação e função imunológica de pacientes pediátricos infectados no processo hospitalar nos estudos inclusos	74



LISTAS DE FIGURAS

Figura 01	Estrutura química da Vitamina D2/Estrutura química da Vitamina D3	16
Figura 02	Estrutura química 1,25-Hidroxicolecalciferol D2/1,25-Hidroxicolecalciferol D3.....	16
Figura 03	Fluxograma para o processo de seleção dos estudos para revisão sistemática e metanálise, 2019.....	31
Figura 04	Comparação na eficiência da suplementação de Vitamina D em pacientes com sepse nos estudos inclusos em terapia intensiva	45
Figura 05	Comparação dos estudos inclusos em pacientes diagnosticados com sepse na terapia intensiva em suplementação de Vitamina D em relação à incidência de morte	46
Figura 06	Resumo do risco de avaliação de viés	53
Figura 07	Risco de viés gráfico por tipo de avaliação de viés	55
Figura 08	Uso da Vitamina D com a melhora clínica dos sintomas em pacientes com esclerose múltipla (comparado ao grupo controle).....	55
Figura 09	Risco de viés gráfico por tipo de viés avaliado	68
Figura 10	Caracterização da heterogeneidade nos estudos inclusos conforme a eficácia da Vitamina D, 2019	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Caracterização dos artigos selecionados para o estudo de revisão sistemática de acordo com critérios de Down e Black (1998), Campo Grande, 2019	32
Tabela 02	Comparação da presença de sepse segundo o sexo e dosagem de Vitamina D nos estudos analisados da amostragem, Campo Grand/MS, 2019	33
Tabela 03	Resultado do efeito da suplementação de Vitamina D na mortalidade em pacientes com diagnóstico de sepse na terapia intensiva, Brasil, 2019.....	35
Tabela 04	Código de identificação dos estudos incluídos na metanálise sobre a eficácia da suplementação da Vitamina D em pacientes portadores de sepse no cuidado intensivo	42
Tabela 05	Caracterização do nível de qualidade dos estudos inclusos conforme sua evidência	43
Tabela 06	Caracterização da incidência da sepse nos pacientes em cuidados intensivos com déficit de Vitamina D nos estudos inclusos	44
Tabela 07	Distribuição de dosagens no processo de suplementação de Vitamina D em pacientes com esclerose múltipla conforme período de intervenções (semana)	51
Tabela 08	Prevalência de Esclerose Múltipla e hipovitaminose D na amostra analisada de acordo com estudos incluídos	52
Tabela 09	Risco de qualidade dos estudos incluídos conforme Down and Black (1998), 2019.....	67

1 INTRODUÇÃO

Dentre as doenças autoimune, inflamatória infecciosa e desmielinizantes primária no sistema nervoso central (SNC) nos humanos a de maior gravidade e prevalência em todo o mundo é a esclerose múltipla (CRISTIANO et al., 2010). O termo desmielinização é utilizado com a finalidade de caracterizar qualquer alteração inflamatória que ocorre na região medular ou cefálica (CORREALE, 2009).

A Esclerose Múltipla (EM) é uma patologia de caráter inflamatório crônico do sistema nervoso central (SNC) (ABDELFATAH et al., 2015), geralmente além de ser inflamatória, desmielinizante e com significativa degeneração neuronal é considerada uma importante causa de incapacidade permanente em adultos jovens (BIKLE, 2011)

O processo inflamatório ocorre por uma resposta imune irregular geralmente mediada pelas células T e age como autoantígenos e leva à destruição da bainha de mielina com predisposições gênicas (TILBERY, 2005; ADORINI; PENNA, 2008).

A Esclerose Múltipla atinge principalmente a população jovem e os sinais clínicos geralmente aparece por volta dos 20 a 40 anos de idade e pode ocorrer esporadicamente em crianças e adultos velhos (LEE, 2011; AL-ZUBAIDI, 2012).

Sendo assim, essas características crônicas e incapacitantes determinam um elevado custo aos cofres de saúde pública (ALVES et al., 2015), ao restringir temporariamente ou definitivamente as atividades econômicas e sociais de seus portadores (BIKLE, 2011), impactando ainda na vida de seus familiares na forma financeira e emocional (SELTER, 2013; ALVES et al., 2015).

Cerca de 2,5 milhões de pessoas são portadores de Esclerose Múltipla no mundo (ARNSON et al., 2012), entretanto, no Brasil apesar de haver cerca de 30 mil casos (MACHADO et al, 2012) a Esclerose Múltipla recebe à atenção como uma doença rara e com custos elevado no tratamento realizado no Sistema único de Saúde (SUS) (MACHADO et al., 2012; ALVES et al., 2015).

Em relação ao tratamento de custos elevados aos processos inflamatório-infecciosos (AMREI et al., 2011), desmielinizantes primários e autoimunes, tal como, a sepse, na população adulta e infantil é considerada uma doença crítica como a principal causa de morte em terapia intensiva no Brasil (ALVES et al., 2015).

Nos últimos anos, a alta taxa de óbito por sepse em unidades de terapia intensiva brasileira tem superado as mortes por acidente vascular cerebral e infarto, ou seja,



anualmente aproximadamente 230.000 pacientes adultos em tratamento nas unidades de terapia intensiva tem sepse e estima-se que 55,7% dos pacientes hospitalizados com sepse foram a óbito (ALVES et al., 2015).

É reconhecido que o déficit de Vitamina D é comum tanto em crianças como adultas hospitalizadas em condições clínicas graves no cuidado intensivo (ROSS et al, 2011; BANWELL et al., 2011).

A alta exposição à vitamina D pode proteger contra o desenvolvimento e a progressão da esclerose múltipla (EM) (BANWELL et al., 2011), sepse e doenças autoimunes (BERTOTTI et al., 2011), tal como, lúpus, possivelmente através das propriedades imunomoduladoras de seu metabólito biologicamente ativo a [1,25-di-hidroxivitamina D] (BERWICK; KESLER, 2005; BIKLE, 2011).

E a melhora na sobrevida de crianças e adultos infectados por vírus ou bactérias no sistema imune no processo de internação hospitalar tem-se voltado à atenção no benefício de terapias adjuvantes, como a Vitamina D (JENG et al., 2009; BIKLE, 2011).

Assim, a Vitamina D é um potente ativador do sistema imunológico (BISCHOFF-FERRARI et al., 2009), sendo componente absoluto e protetor dos mecanismos naturais de defesa contra a invasão microbiana e no processo de desmielinização neural (SOLIMAN et al., 2003; BJELAKOVIC et al., 2014).

E devido à falta de informação e pesquisas clínicas sobre o uso da Vitamina D na melhora de pacientes com doenças autoimunes, inflamatório-infecciosas e desmielinizantes primárias como a Esclerose Múltipla que esta dissertação tem como objetivo demonstrar que o uso de Vitamina D traz benefícios no seu tratamento, para atingir nossos objetivos será realizado uma pesquisa envolvendo revisões sistemáticas e metanálises baseadas em evidências.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A VITAMINA D

A Vitamina D pertence a um grupo de moléculas derivadas do 7-deidrocolesterol (BJELAKOVIC et al., 2014) , e são interligadas pelo meio de reações químicas e enzimáticas que ocorrem em diferentes células do organismo (BOUILLON et al., 1995) .

Estão inclusos nesta terminologia as seguintes designações metabólicas: 1,25-hidróxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₂] conhecido como Calciferol e 1,25-



hidróxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₃] com a denominação Colecalciferol (Figura 01 e Figura 02) (BUISON et al., 2004).

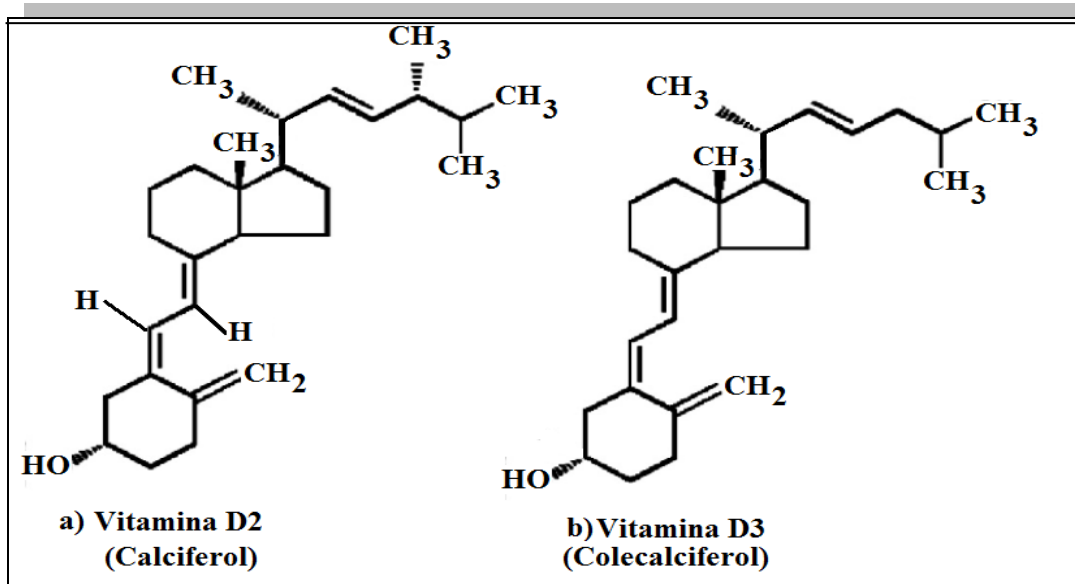


Figura 1: a) Estrutura química da Vitamina D2 (Calciferol), b) Estrutura química da vitamina D3 (Colecalciferol).

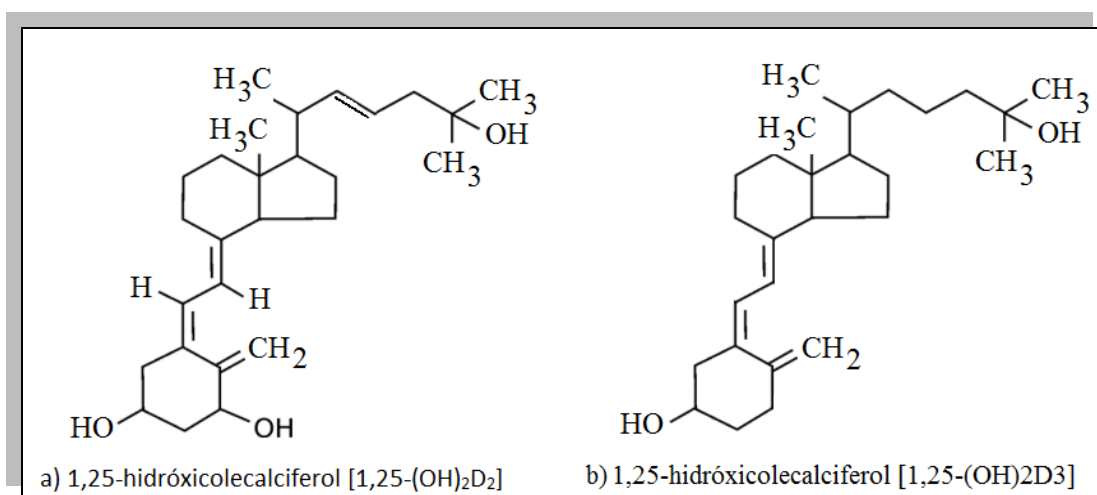


Figura 2: a) Estrutura química 1,25-hidróxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₂] (calcitriol), b) Estrutura química 1,25-hidróxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₃]

A vitamina D é conceituada vulgarmente como vitamina e é considerada como um elemento essencial na dieta (BRUM et al., 2014), entretanto, existe um antagonismo, pois, a dieta apresenta baixos níveis de Vitamina D (CAMERON et al., 2017).

A Vitamina D é um pró-hormônio esteróide e lipossolúvel com funções endócrinas, parácrinas e autócrinas (BRUM et al., 2014).

Para o ser humano a principal fonte de Vitamina D é a exposição da pele à luz solar, a qual pode produzir cerca de 10.000 UI (250 µg) de Vitamina D3 por dia (MOHAMMED et al., 2017).

A biogênese da Vitamina D ocorre na pele (CHEN et al., 2015), especificamente nas células de Malpighi (MOHAMMED et al., 2017), através de uma reação química conhecida como fotólise (COSKUN et al., 2016), onde os raios ultravioletas principalmente o B induz a quebra do núcleo B dos esteróides precursores (PIETRAS et al., 2009), ou seja, o indivíduo ao receber raios ultravioletas solares (CHEN et al., 2015), especificamente, a radiação ultravioleta B com a presença do [7-DHC] absorve o fóton UVB que resulta na quebra de ligação entre carbonos e como resposta ocorre o rompimento do anel B com a pré-formação da Vitamina D (COSKUN et al., 2016). E através do calor, por uma reação de isomerização origina a Vitamina D (BIKLE, 2011).

A Vitamina D originada na pele é cedida para membrana plasmática e é agregada à circulação sanguínea na proteína aproximada a Vitamina D (DBP (binding protein Vitamin D)) a qual estabelece suas funções como uma proteína de ligação para todos os metabólitos da Vitamina D no plasma (BIKLE, 2011; COSKUN et al., 2016).

2.2 METABOLISMO DA VITAMINA D

A Vitamina D é sintetizada na pele, assim como a Vitamina D2 e são provenientes de dietas e após a ingestão são transportadas até o fígado (CHAUDHURI et al., 2018), onde ocorre a hidroxilação do Carbono 25 e apresenta como resultado a produção da 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e esse composto molecular é a principal fórmula circulante de Vitamina D (DEVI et al., 2014). A mediação da hidroxilação no fígado ocorre por várias enzimas conhecidas como 25-hidroxilase, sendo a mais importante a CYP2R1, a qual é uma enzima P450 do tipo I (CHAUDHURI et al., 2018).

Assim, a 25(OH)D originada após a hidroxilação é transportada aos rins (DRECHSLER et al., 2010), o qual ocorre uma segunda hidroxilação, especificamente no túbulo renal proximal, pela ação da enzima mitocondrial 1- α -hidroxilase (CYP27B1) (DUYGU et al., 2016), enzima responsável pela conversão da 25(OH)D em 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] conhecido como hormônio ativo o qual é responsável pela conduta biológica da Vitamina D (DEVI et al., 2014).



O raquitismo dependente da Vitamina D tipo I é causada pelo gene CYP27B1 e apresenta como sintomas a hipocalcemia (DWYER, 2008), hipofosfatemia (DEVI et al., 2014), diminuição da mineralização e baixos níveis circulantes da $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ (DE PASCALE et al., 2016).

As ações desta enzima mitocondrial são reguladas 1- α -hidroxilase (CYP27B1) pelo paratormônio (PTH) (DIAZ-FUENTES, 2011), o fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23) e $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ (DE PASCALE et al., 2016).

O paratormônio realiza atividade de estimulação na enzima (RAMOS et al., 2019), entretanto, a $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ realiza ação inibidora (DE PASCALE et al., 2016).

Esse mecanismo de ação metabólica do fibroblasto 23 (FGF23) e $(1,25(\text{OH})_2\text{D})$ na regulação enzimática da 1- α -hidroxilase (CYP27B1) não está esclarecido corretamente (FARIAS et al., 2013).

Ressalta-se que o receptor de Vitamina D (VDR) é o mediador das ações biológicas da $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ agindo como um fator de transcrição (FARIAS et al., 2013), sendo considerado membro da superfamília de receptores nucleares com ação controladora da expressão gênica (FLYNN et al., 2012).

No cérebro, a PDIA3 pode ser considerada o principal receptor de vitamina D (HASHEMI et al., 2018).

De forma alternada a $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ induz ações não genômicas rápidas e autócrinas ou parácrinas da PDIA3 que é transcrito e expresso em todos os tipos de células cerebrais (HAMADA; FUKAGAWA, 2007).

Entretanto, as células endoteliais do cérebro realizam um subtipo singular de transformação do colecalciferol em $[25(\text{OH})\text{D}_3]$ e exibe uma expressão variável do PDIA3 conforme o nível sanguíneo de $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ (HAMADA; FUKAGAWA, 2007; HASHEMI et al., 2018).

2.3 ATUAÇÃO DA VITAMINA D

2.3.1 DOENÇAS AUTOIMUNES E VITAMINA D

A predisposição gênica na patogênese das doenças autoimunes é construída como um mosaico, agregados aos fatores hormonais e ambientais (HASHEMI et al., 2018).



E no nível sanguíneo de Vitamina D e o polimorfismo do VDR têm destacado um importante fator de risco ambiental no desenvolvimento de doenças autoimunes (HEWISON, 2010).

A evidência científica relaciona o polimorfismo do VDR (HEWISON, 2010; RAMOS et al., 2019), especificamente, no BsmI, ApaI, TaqI e os genótipos de polimorfismo FokI ao aumento da frequência de doenças autoimunes e tem destacado que a interação entre VDR e suas ligações biomoleculares produz um efeito antiinflamatório em células inatas do sistema imune e ainda (HEWISON, 2010b) realiza uma ação reguladora e imunossupressora sobre a imunidade adaptativa (RAMOS et al., 2019).

Geralmente os níveis sanguíneos diminuídos de Vitamina D são definidos nas doenças autoimunes (HEWISON, 2010b), tais como, Diabetes Mellitus, LES, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, tireoidite e gastrite autoimune (HEWISON, 2010).

2.3.2 ESCLEROSE MÚLTIPLA E VITAMINA D

Nos últimos dez anos no norte da Europa a prevalência da Esclerose Múltipla foi fortemente correlacionada com o déficit de Vitamina D e o risco de desenvolvimento da doença (HOLICK et al., 2011). Ressalta-se que a Vitamina D tem funções imunomoduladoras e supressora na Esclerose Múltipla (RAMOS et al., 2019).

Atualmente, mais de 20 locus suscetíveis na Esclerose Múltipla foram identificados, inclui-se o gene VDR e rs2248359-C (HARRIS et al., 1997; HOLMOY et al., 2017). No caso, este último potencializa o risco de desenvolvimento de Esclerose Múltipla e regula as expressões de genes próximos (HOLMOY ET AL., 2017), no caso, CYP24A1 na codificação de enzimas responsáveis pela degradação da $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ (HARRIS et al., 1997; HOLMOY et al., 2017).

O rs2248359-C aumenta a expressão do CYP24A1 no cérebro humano e desenvolve uma conexão genética entre a Esclerose Múltipla e o metabolismo da Vitamina D a qual indica que a forma fisiológica ativa da Vitamina D traz proteção (HARRIS et al., 1997; HOLMOY et al., 2017; RAMOS et al., 2019).

Sendo assim, ocorre uma associação entre o polimorfismo do VDR (SNPs, TaqI e ApaI) e Esclerose Múltipla, e demonstra ligações entre os alelos e os genótipos e causa um aumento da frequência da doença (HOLMOY et al., 2017).



A Vitamina D pode interferir na fisiopatologia da Esclerose múltipla (COSKUN et al.,) ao alterar os tecidos inflamados (KHATKHATAY et al., 2004).

Essa interferência é devido a proteína de ligação na Vitamina D (DBP) e do receptor Vitamina D (VDR) (KOUCHAKI et al., 2018), assim como a presença de enzimas metabólitas (CYP27B1) (KOUCHAKI et al., 2018) o qual é presente no sistema nervoso central (RABEAH et al., 2015).

O VDR e CYP27B1 são expressos em uma variedade celular que inclui os neurônios invasores, células gliais e linfócitos (SLAVOV et al., 2015; RAMOS et al., 2019), pois, a Vitamina D desempenha uma ação moduladora em vários processos fisiopatológicos da Esclerose Múltipla (HASHEMI et al., 2018; RAMOS et al., 2019) e inclui o processo inflamatório, desmielinizante, reparação de danos no axônio e remielinização (KESBY et al., 2011; KOUCHAKI et al., 2018).

2.3.3. AÇÃO DA VITAMINA D SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO NA SEPSE

A Vitamina D tem a função de regular o sistema na imunidade inata e adaptativa (KOUCHAKI et al., 2018; RAMOS et al., 2019), pois, a resposta imune inata é caracterizada pela ativação de monócitos e macrófagos capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos e (KOUCHAKI et al., 2018), assim, fornecem uma primeira linha de defesa contra agentes externos e aumenta a atividade antimicrobiana de macrófagos e o aprimoramento da quimiotática e capacidade fagocíticas dessas células (HASHEMI et al., 2018).

De forma oposta o déficit de Vitamina D prejudica a capacidade de macrófagos de amadurecer (RAMOS et al., 2019), em produzir antígenos de superfície específicos e macrófagos e enzimas lisossômicas fosfatase ácida e na secreção de hidrogênio peróxido o qual é essencial para sua função antimicrobiana (JENG et al., 2009).

Ainda, no processo de regulação positiva de VDR na ativação do receptor Toll-like de monócitos e macrófagos leva á indução de catelicidinas; uma família de polipeptídios encontrados em lisossomos de macrófagos e leucócitos polimorfonucleares que têm uma função crítica na defesa imune inata (JANGHORBANI et al., 2017).

A produção de catelicidina é aumentada após a infecção por bactérias e os macrófagos ao reconhecer a invasão bacteriana regulamenta a expressão VDR através da



ativação do gene catelicidina, destruindo assim o invasor bacteriano (JANGHORBANI et al., 2017; RAMOS et al., 2019).

Monócitos são ativados na presença de $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ ao mostrar uma produção diminuída de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\alpha$ e IL-6 e um aumento na produção de IL-10 (JOANNA et al., 2018).

Assim, a Vitamina D consegue modular a resposta imune de forma mais antiinflamatório e exercer uma função de modo regulador (JANGHORBANI et al., 2017; JOANNA et al., 2018). A imunidade ativa também é influenciada pela Vitamina D em muitas maneiras (RAMOS et al., 2019).

A Vitamina D atua nas células do monócito-macrófago desenvolvendo uma linhagem de células capazes de impedir a diferenciação em células dendríticas e reduz a expressão de moléculas co-estimuladoras da superfície CD80 e CD86 (JOANNA et al., 2018), assim, afeta a capacidade estimuladora das células T (KRIEGEL et al., 2011).

Além disso, a $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ consegue suprir células dendríticas em maturação celular ao diminuir a apresentação de antígenos e atividade celular T e B (KOUCHAKI et al., 2018).

As citocinas derivadas de células dendríticas e na expressão quimiocinas são moduladas pela Vitamina D, desenha o equilíbrio Th1/Th2 para uma resposta Th2 mais ampla e o compartimento regular do linfócito T (KOUCHAKI et al., 2018).

A $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ pode suprir as respostas Th1 e Th17 enquanto promove a expressão da célula reguladora T e da célula Th2 ao melhorar a produção IL-4 , IL-5 e IL-10 (KESBY et al., 2011).

Após a estimulação da Vitamina D (JOANNA et al., 2018), as células dendríticas têm a capacidade de reduzir e desencadear a proliferação de células T (KOUCHAKI et al., 2018).

Ainda, as células dendríticas a $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ tem ação direta nos linfócitos T e altera o perfil de citocinas das células T ao inibir a ação pró-inflamatória na produção de citocinas como IL-2 , $\text{INF-}\gamma$, IL-17 e IL-21 (LEE, 2011).

A Vitamina D também influencia na produção da população de células B (RAMOS et al., 2019), pois, a exposição das células B a $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ inibe sua proliferação (LEE, 2011), diferenciação de células plasmáticas e secreção de imunoglobulinas (IgG e IgM) e geração de células B de memória, ainda, induz apoptose celular (KOUCHAKI et al., 2018).



2.3.4 DOSAGEM SANGUÍNEA DA VITAMINA D

Atualmente tem ocorrido um controle rigoroso por profissionais de saúde na solicitação do doseamento sérico de Vitamina D relacionado ao aumento constante na deficiência de Vitamina D no Brasil e em alguns países no mundo [ATEF, 2018; KOUCHAKI et al., 2018)].

Para realizar o doseamento dos metabolitos da Vitamina D existe uma dificuldade, pois, são moléculas lipofílicas que circulam em concentrações diminuídas [25(OH)D equivalente a 8 - 60 ng/ML⁻¹] e [1,25(OH)₂D equivalente a 20 - 60 pg/ML⁻¹] e são fortemente aderidos a proteínas (DBP e Albumina) (ATEF, 2018).

Ainda, tem a dificuldade de os metabolitos apresentarem pouca diferenciação química entre si (BIKLE, 2018). Esses indicadores prejudicam a realização de métodos rápidos, com custo menos elevado para atender a demanda nos atendimentos de saúde no doseamento da Vitamina D (BIKLE, 2018; ATEF, 2018).

A concentração sérica da [25(OH)D] é usada para avaliar o nível de Vitamina D devido os seguintes indicadores (ATEF, 2018): a) A [25(OH)D] apresenta meia vida maior (15 dias) em comparação com a [1,25(OH)₂D] (15 horas); b) A concentração da [25(OH)D] na circulação sanguínea apresenta-se 1000 vezes mais elevada em relação à [1,25(OH)₂D]; c) Os níveis da [1,25(OH)₂D] são influenciados diretamente pela concentração de cálcio, fósforo e PTH.

Geralmente o déficit de Vitamina D é um resultado na secreção de PTH o qual induz a produção [1,25(OH)₂D] (BIKLE, 2011), ou seja, níveis elevados de [1,25(OH)₂D] ou normais podem ser apresentados em pacientes com déficit de Vitamina D (BIKLE et al., 2018).

As análises séricas de [25(OH)D] têm sido mensuradas através de várias técnicas analíticas (BIKLE, 2011), por exemplo: por ensaios de ligação competitivos a proteínas, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), radioimunoensaio, imuno ensaio automático e cromatografia líquida associada à espectrofotometria de massa (LC-MS/MS) (DRECHSLER et al., 2010; BIKLE, 2011).

Os métodos os quais utilizam a cromatografia líquida e a espectrofotometria de massa (LC-MS/MS) são mais sensíveis e específicos e considerados padrão-ouro. Entretanto, o alto custo dos equipamentos tem limitado seu uso na saúde pública (CHARLES et al., 2004; BIKLE, 2011).

No Brasil a “Endocrine Society” (2011) e a “ Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Neurologia” (2017) definiram a deficiência de Vitamina D com níveis inferiores a 20 ng/ML⁻¹, insuficiência com [25(OH)D] de 21 – 29 ng/ML⁻¹ e suficiência com [25(OH)D] maior ou igual a 30 ng/ML⁻¹ (RAMOS et al., 2019).

Esses padrões de corte são os mais utilizados atualmente para definir o nível de Vitamina D sanguíneo (BIKLE et al., 2018).

Variações nos riscos e benefícios ao uso da Vitamina D foram registradas em relação à dosagem (VELDMAN et al., 2000).

Existe um consenso de que a ingestão diária de 50.000 UI/dia (100 ng/ML no sangue) de Vitamina D por pacientes não apresenta efeitos tóxicos no organismo (HASHEMI et al., 2018) o que não causaria efeitos adversos à saúde (COCCO et al., 2012).

2.3.5 SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

2.3.5.1. REGULAMENTAÇÃO DE DOSAGEM DIÁRIA

Baseado na saúde imunológica (RAMOS et al., 2019), óssea e neurológica as recomendações da “Sociedade Brasileira de Endocrinologia e de Neurologia” (2017) para ingestão diária adequada de Vitamina D em pacientes sem doenças pré-existentes são: 400 UI/dia para bebês de até um ano de idade, 600 UI/dia para crianças, adolescentes e idosos até 70 anos de idade e 800 UI/dia para idosos acima de 70 anos o qual deve corresponder ao nível ideal de dosagem sanguínea de 20 ng/ML⁻¹ (BIKLE et al., 2018).

No caso de pacientes em risco e com doenças pré-existentes autoimune, inflamatório-infecciosas e desmielinizantes, a diretriz recomendada é (B: 400 - 1000 UI/dia para bebês até um ano de idade, 600 - 1000 UI/dia para crianças até 18 anos e 2000 UI/dia para pessoas acima de 18 anos de idade e deve apresentar um nível sanguíneo igual ou superior a 30 ng/ML⁻¹ de [25(OH)D] no mínimo (BIKLE et al., 2018; RAMOS et al., 2019).

3 PROBLEMA

A questão norteadora deste estudo foi: A Vitamina D é eficaz na melhora clínica nas doenças imune, inflamatório-infecciosa e desmielinizantes?



4 OBJETIVOS

4.1 Geral:

Demonstrar se o uso de Vitamina D é eficaz na melhora clínica nas doenças autoimunes, inflamatório-infecciosa e desmielinizantes, por revisões sistemáticas e metanálises baseada em evidências.

4.2 Específicos:

- Descrever se o uso de vitamina D apresenta benefícios no quadro clínico dos pacientes com sepse em terapia intensiva (Capítulo I);
- Verificar a eficiência do uso de Vitamina D através da suplementação em pacientes com sepse em cuidados intensivos (Capítulo II);
- Avaliar a eficácia do impacto da suplementação de vitamina D na Esclerose Múltipla no sistema nervoso central através de estudos imunológicos (Capítulo III);
- Verificar se o uso da Vitamina D como terapia coadjuvante atua na prevenção e redução do processo inflamatório-infeccioso em crianças hospitalizadas (Capítulo IV).

5 METODOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados seguindo o protocolo Cochrane.

5.2 Local da Pesquisa

Este estudo foi realizado na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

5.3 População e amostragem

Os artigos incluídos neste estudo de revisão e sistemática e metanálise foram selecionados em bases de dados eletrônicas com busca em listas de referências de estudos



clínicos randomizados.

5.4 Critérios de Inclusão

5.4.1 Desenho do Estudo

Foram incluídos neste estudo pesquisas com ensaios clínicos randomizados tendo como intervenção a suplementação de Vitamina D com doses variadas (10.000 UI/dia – 100.000 UI/dia).

Todos os estudos experimentais que realizaram suplementação de Vitamina D em adultos e crianças com doenças autoimunes, inflamatório-infecciosa e desmielinizantes foram utilizados como intervenção e através de comparações sistêmicas entre grupos controle sem intervenções ou grupos de tratamentos, o qual utilizou alguma outra intervenção que fizesse a comparação do benefício da suplementação da Vitamina D.

Os resumos estendidos publicados, não foram incluso nos capítulos de revisão sistemática e metanálise.

5.4.2 Participantes inclusos dos estudos selecionados

5.4.2.1 Capítulo I – A Vitamina D no período de internação nos cuidados intensivos traz benefícios ao tratamento de sepse?

Os artigos inclusos neste estudo foram artigos com participantes maiores de 21, com diagnóstico clínico epidemiológico em sepse, população igual ou superior a 25 pacientes, com grupo controle e presença de grupo tratamento com uso de Vitamina D realizado no período de internação em cuidados intensivos.

5.4.2.2 Capítulo II – Qual a eficiência do uso da Vitamina D em cuidados intensivos?

Pacientes maiores de 21 anos, com amostragem igual ou superior a 25 pacientes, com



grupo controle e tratamento através da suplementação da Vitamina D no período de internação em cuidados intensivos.

5.4.2.3 Capítulo III – O uso da Vitamina D pode ser de forma adjuvante ao tratamento da Esclerose Múltipla?

Pacientes maiores de 21 anos, com diagnóstico confirmado clínico e de imagem em Esclerose Múltipla, com amostra igual ou superior a 25 pacientes, com grupo controle e tratamento com suplementação de Vitamina D no intervalo mínimo de 08 semanas.

5.4.2.4 Capítulo IV – A Vitamina D é eficaz no processo inflamatório-infeccioso de crianças hospitalizadas?

Pacientes infantis, com idade igual ou inferior a 09 anos, em cuidados intensivos e com diagnóstico clínico epidemiológico confirmado de sepse, com uma amostragem de igual ou superior a 25 pacientes, com grupo controle e tratamento com suplementação de Vitamina D.

5.4.3 Quanto às intervenções

Este estudo considerou as comparações entre grupo controle e tratamento que realizaram suplementação de Vitamina D, no caso, considerou-se as seguintes comparações:

- Qualquer dose de suplementação realizada no período mínimo de 08 semanas.

5.4.4. Quanto ao desfecho

A escolha do desfecho para este estudo fundamentou-se em protocolos Cochrane (COSTACURTA, 2018) com análise clínica aos pacientes portadores de Esclerose Múltipla e Sepses.

5.4.4.1 - Desfecho Primário:

A - Dosagem de suplementação de Vitamina D;

B – Mortalidade;

C – Morbidade.



5.4.4.2 – Desfecho secundário:

- A – Melhora clínica e imunológica dos pacientes;
- B - Regeneração neural, ou seja, processo de remielinização;
- C – Diminuição do processo inflamatório-infeccioso.

5.5 Estratégia de Busca dos Estudos

5.5.1. Buscas Eletrônicas

As bases de dados utilizadas para identificação dos estudos foram: MEDLINE via PubMed, Lilacs via BVS, Web of Science, Scopus e a biblioteca Cochrane. As buscas se iniciaram no primeiro semestre de 2018 e finalizaram até o segundo semestre de 2018, foram selecionados artigos em inglês, espanhol e português publicados no período de 2000 até o segundo semestre de 2018. Não foram inseridos estudos em andamentos na base de dados da “International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) da Organização Mundial de Saúde”.

Os estudos clínicos randomizados foram identificados conforme o banco de dados citado e foram utilizados os termos específicos com a seguinte estratégia: MesH - (“Ensaio Clínico Randomizado” OU “Ensaio Clínico Controlado” E “Suplementação de Vitamina D”), (“Alocação Aleatória” OU “Método Duplo Cego” E “Sepse” E “Esclerose Múltipla”), (“Método de Ocultação Simples”), (“Epidemiologia” E “Vitamina D”), (“Infecção E “Criança” OU “Pediatria” OU “Infantil”), (“Hospitalização” OU “Internação”), (“Neurogênese” OR “Adulto”).

5.6 Seleção de Estudos e Extração de Dados

Os resultados da busca nas bases de dados foram exportados para o “Software online Rayyan for Systematic Reviews” e após inclusão dos artigos selecionados na plataforma todos os artigos duplicados, sem resumo e incompletos foram excluídos.

Cinco pesquisadores (EMR, MDdL, GGF, JECG e CAS) analisaram de forma independente os títulos e resumos de estudos recuperados. Após os artigos que atendiam os critérios de inclusão foram selecionados e separados e transferidos para o “Software ZOTERO 5.0” e separados para leitura integral e discussão entre os revisores.



A inclusão ou exclusão dos artigos selecionados foram realizadas por consenso entre os pesquisadores, um sexto pesquisador (VAdN) foi consultado com a intenção de resolver as diferenças.

Os dados dos artigos selecionados foram coletados por um formulário padronizado de forma independente: Autores, ano de publicação, País, número de participantes nos grupos controles e tratamento, periódico publicado, dosagem utilizada na suplementação de Vitamina D e tempo de análise dos estudos.

5.7 Avaliação da Qualidade dos Métodos dos Estudos Inclusos

A avaliação do risco de viés conhecido como qualidade metodológica dos estudos inclusos foi realizada por cinco pesquisadores (EMR, MDdL, GGF, JECG e VAdN) conforme os critérios disponíveis na “Cochrane Reviewers” através do “Software Review Manager 5.3”, os itens de avaliação considerados nesta revisão sistemática e metanálise foram:

5.7.1 Viés de seleção

É originado pela sequência de formação dos números randomizados nos estudos inclusos e o sigilo de alocação (COSTACURTA, 2018).

O processo de randomização foi verificado através da descrição minuciosa da forma como o estudo selecionado conduziu as ações de intervenções e assim, permitiu avaliar se ocorreu imparcialidade da escolha no processo de suplementação de Vitamina D para os pacientes inclusos nos estudos selecionados (COSTACURTA, 2018).

A alocação foi realizada e verificada através de uma detalhada descrição de como foi conduzido o estudo com sua forma metodológica e o sigilo da sequência de números randomizados (COSTACURTA, 2018), pois, não existe possibilidade de considerar a alocação das intervenções antes ou durante o recrutamento dos pacientes em cuidados intensivos ou portadores de Esclerose Múltipla (SANTOS et al., 2007).

O cegamento dos pacientes foi considerado como viés de desempenho e no método de conduta foi analisada a descrição de como os pacientes inclusos nos estudos selecionados e profissionais de saúde envolvidos no processo de suplementação de Vitamina D, ou seja, na intervenção foram cegados.

Os desfechos incompletos, foram nomeados conforme o protocolo Cochrane e foram nomeados viés de atrito, nesta fase metodológica foram avaliados a descrição dos desfechos

se se encontrava completos, e incluíram-se perdas de seguimento e exclusão nas análises dos estudos (COSTACURTA, 2018).

Os seguintes instrumentos foram utilizados para auxiliar na avaliação de qualidade dos estudos inclusos nesta revisão sistemática e metanálise: JADAD e Down & Black (BJELAKOVIC et al., 2014).

5.8 Análise do Julgamento dos Estudos Incluídos

Os pesquisadores realizaram o julgamento dos estudos inclusos conforme os riscos viés citado anteriormente e foram classificados e pontuados da seguinte forma: Excelente (24 a 27 pontos), bom (20 a 23 pontos) razoável (15 a 19 pontos) e limitado (14 ou menos pontos), esse padrão de escalonamento foi adotado em outros estudos de revisão sistemática e metanálise (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO et al., 2011).

As pontuações foram classificadas conforme o risco de viés, ou seja, foi considerado baixo risco de viés os artigos denominados excelentes, risco de viés incerto ou duvidoso os artigos considerados bom, alto risco de viés os artigos denominados razoáveis e limitado (SANTOS et al., 2007).

Foram inclusos nesta revisão sistemática e metanálise apenas os artigos considerados excelente e bom.

5.9 Análise dos Dados

Cinco revisores ((EMR, MDdL, GGF, JECG e VAdN) realizaram a extração dos dados nos estudos que atenderam os critérios de inclusão. Após, os dados foram inseridos no “Revman 5.3” pela revisora (EMR) e conferido pelos segundos revisores (MDdL e GGF).

Conforme a necessidade foi realizada a metanálise dos resultados dos desfechos extraídos dos estudos (SANTOS et al., 2007).

Nos dados dicotômicos foi realizado o cálculo do risco relativo (RR) com o intervalo de confiança de 95% (IC – 95%) e utilizando o efeito randômico (COSTACURTA, 2018).

Nos dados contínuos foi realizado a diferença de médias (DM) com intervalo de confiança de 95% (IC – 95%), principalmente nos estudos com mesmo desfecho, tais como, mortalidade, morbidade, regeneração neural, diminuição do processo inflamatório-infeccioso.



5.10 Heterogeneidade

A análise da inconsistência dos efeitos estimados entre os estudos foi realizada por meio do teste de (I^2) (COSTACURTA, 2018), Q é o χ^2 (qui-quadrado) e o df é conhecido como o grau de liberdade (SANTOS, et al., 2007).

Ainda, foi usado um modelo de efeito randômico para realização da metanálise (SANTOS et al., 2007).

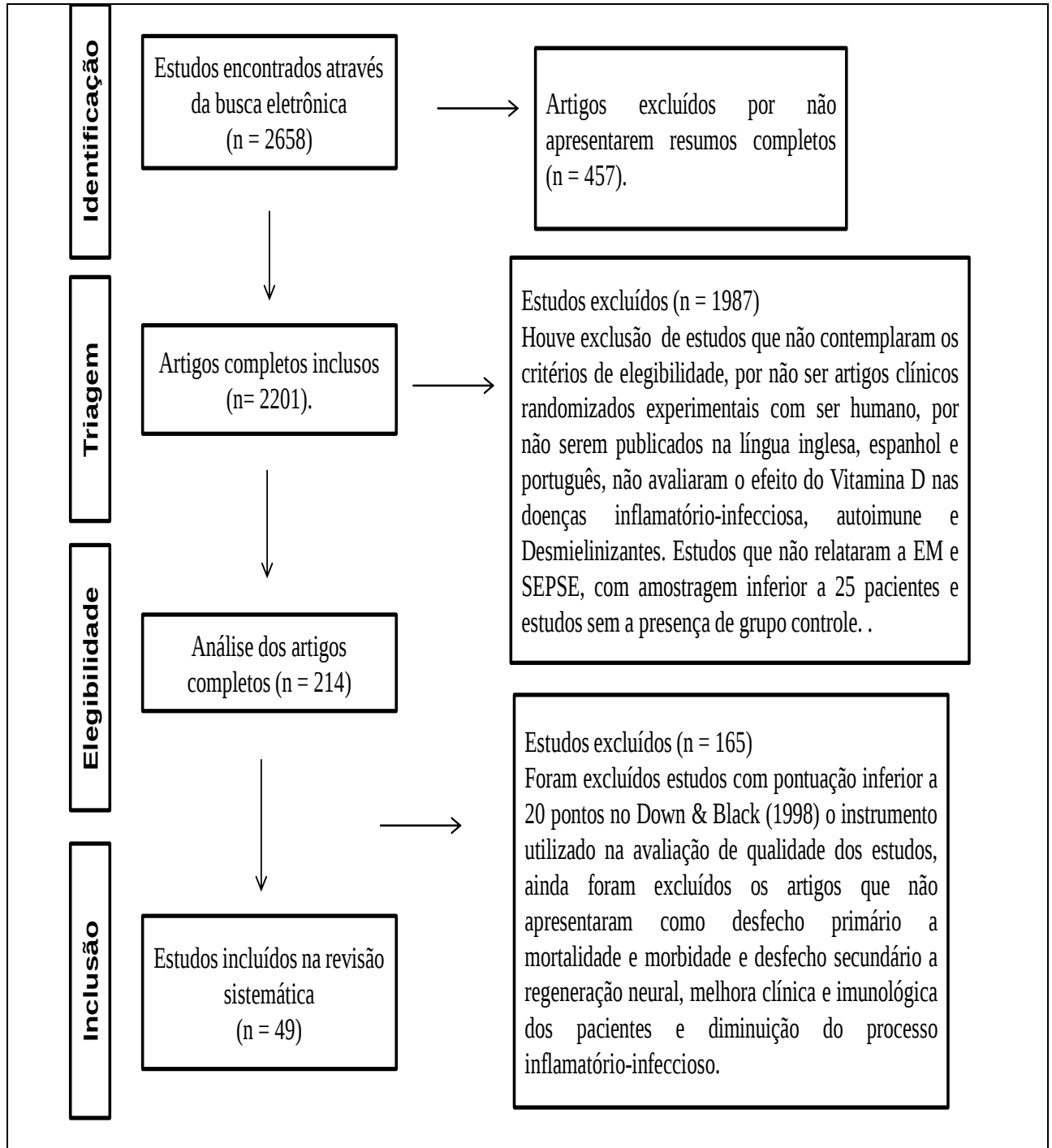
5.11 Análise Ética

Estes estudos foram autorizados no Centre for Reviews Dissemination (PROSPERO), o qual é um instituto responsável pela análise ética de revisões em metanálises e sistemáticas, sendo financiado pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde no departamento acadêmico da Universidade de Nova York, nos EUA, sendo que estes estudos foram registrados conforme os seguintes códigos para sua realização: CRD42019134610 e CRD42019121732.



5.12 PRISMA

Figura 03: Fluxograma para o processo de seleção dos estudos para revisão sistemática e metanálise, 2019.



RESULTADOS – REVISÃO SISTEMÁTICA

CAPÍTULO I – A VITAMINA D NO PERÍODO DE INTERNAÇÃO NOS CUIDADOS INTENSIVOS TRAZ BENEFÍCIO AO TRATAMENTO NA SEPSE?



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 09, Issue, 02, pp.25670-25677, February, 2019

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

ANALYSIS OF VITAMIN D EFFECTIVENESS OF SHORT INTERVENTIONS IN THE PREVENTION AND REDUCTION OF SEPSIS IN BRAZILIAN INTENSIVE CARE: A SYSTEMATIC REVIEW

1, 2, 4, *Eliza Miranda Ramos, 1, 2, 4 Valter Aragão do Nascimento, 3Matheus Dullius de Lima and 3, 5Gilberto Gonçalves Facco

Os artigos extraídos totalizaram 361, no final da extração dos artigos, apenas dez artigos cobriram todos os critérios de inclusão (Figura 03) e foram incluídos na revisão sistemática.

Em relação à avaliação da qualidade dos artigos selecionados, que foi expresso na Tabela 1, foi padronizada a pontuação igual ou superior a 20 pontos de acordo com instrumento usando Down e Black (1998).

Tabela 1: Caracterização dos artigos selecionados para o estudo de revisão sistemática de acordo com os critérios de Down e Black (1998), Campo Grande/MS. 2019.

Author / year / alphabetical classification of article	Reporting (0 – 10)	External validity (0 – 03)	Internal validity – bias (0 – 07)	Confusion - bias of selection (0 – 06)	Power (01)	Total score
(A) - Venkatram; Chilimuri; Adrish, Salako; Madanmohan; Diaz-Fuentes. (2011).	10	03	04	04	01	22
(B) - Alves; Freitas; Bafi; Azevedo; Machado. (2015).	09	03	04	04	01	21
(C) - Priya; Venkatesh; Bala; Lee, Paul; FRACP; Kerr, Stephen; Hoechter, Dominik; Dimeski; Goce; Grice; Jeffrey; Myburgh, John; Jacqueline. 2015.	08	02	06	06	01	23
(D) - Moromizato; Takuhiro; Litonjua; Augusto; Braun, Andrea; Gibbons; Fiona; Giovannucci; Christopher; Kenneth. 2014.	09	03	07	06	01	26

(E) - Rech; Pharm D; Hunsaker; Rodriguez. 2014.	07	01	06	06	01	21
(F) - Quraishi; Sadeq; De Pascale; Gennaro; Needleman; Joseph; Nakazawa; Harumasa; Kaneki; Massao; Bajwa, Ednan; Camargo, Carlos; Bhan, Ishir. 2015.	08	03	06	06	01	24
(G) - Zughaier; Jessica; Alvarez; Sloan; Konrad; Tangpricha. 2014.	09	03	06	05	01	24
(H) - Leaf; Raed; Donnino; Ginde; Waikar. 2014.	08	03	06	06	01	24
(I) - Lasky-Sul; Dahlin; Litonjua; Rogers; McGeachie1; Baron; Gazourian; Barragan-Bradford; Fredenburgh; Choi; Mogensen; Quraish; Christopher. 2017.	09	03	06	06	01	25
(J) - Jeng; Yamshchikov; Judd; Blumberg; Martin; Ziegler; Tangpricha. 2009.	08	03	06	06	01	24

SOURCE: SARA, H. D.; 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.v.52. p.377–384. 1998.

Tabela 02: Comparação da presença de sepse segundo o sexo e dosagem de Vitamina D nos estudos analisados da amostragem, Campo Grande/MS. 2019.

Study	Sex M	%	Sex F	%	Sepsis				Vitamin d deficiency	%
					Yes	%	Not	%		
A	208	47,5	229	52,5	157	35,9	280	64,1	340	77,8
B	30	58,8	21	41,2	26	51,0	25	49,0	35	68,6
C	36	72,0	14	28,0	10	20,0	40	80,0	28	56,0
D	1489	44,0	1897	56,0	240	7,08	3146	92,0	240	7,08
E	30	31,5	65	68,4	69	72,6	26	27,4	65	68,4
F	52	60,0	35	40,0	36	41,3	51	58,7	43	49,4
G	115	48,8	121	51,2	206	87,2	30	12,8	24	10,2
H	60	66,6	30	33,4	31	34,4	59	65,6	72	80,2
I	95	42,0	130	58,0	135	60,0	90	40,0	91	41,0
J	45	64,2	25	35,8	45	64,2	25	35,8	47	66,5

Os resultados mostraram que 6 artigos (60%) realizaram o diagnóstico de sepse durante o período do desenvolvimento metodológico do estudo no período admissional ou 48 horas após a admissão e esse resultado foi estatisticamente significativo para aqueles com uso vitamina D (VENKATRAM et al., 2011), esta revisão sistemática continuou com uma média superior de incidência a 50% nos dados extraídos em relação ao déficit de vitamina D e esta relacionado ao processo infeccioso (ALVES et al., 2015) (TABELA 02).

Este estudo indicou que a estimativa da significância do efeito do uso da Vitamina D

(PRYA et al., 2015) em pacientes com sepse obteve concordância com a concentração sérica em baixos níveis sanguíneos (RECH et al., 2014).

Os receptores de vitamina D estão disponíveis em quase todas as células e tecidos humanos, incluindo o coração (LEAF et al., 2014), células do cérebro, cólon e sistema (ZUGHAIER et al., 2014), por isso, é relevante sua manutenção em soro sanguíneo para o equilíbrio do sistema imunológico (JENG et al., 2009).

Table 03 – Resultado do efeito da suplementação de vitamina D na mortalidade em pacientes com diagnóstico de sepse na terapia intensiva, Brasil 2019.

Study	With use of supplementation 25(OH)D				No use supplementation 25(OH)D			
	With mortality	%	No mortality	%	With mortality	%	No mortality	%
A	29	18,4	63	40,2	56	35,7	09	5,70
B	07	26,9	05	19,2	10	38,6	04	15,3
C	06	60,0	01	10,0	02	20,0	01	10,0
D	85	35,4	125	51,2	20	8,34	10	4,16
E	25	36,2	29	42,2	10	14,4	05	7,24
F	10	27,7	16	44,4	06	16,6	04	11,2
G	74	35,9	86	41,7	36	17,4	10	4,85
H	20	64,5	01	3,22	07	22,6	03	9,68
I	35	25,9	65	48,4	26	19,0	09	6,66
J	05	11,1	20	44,4	12	26,2	10	19,0

A alta prevalência de deficiência de vitamina D (TABELA 03) é seguida por uma incidência de morte significativa (MOROMIZATO et al., 2014).

E a deficiência de vitamina D deveria ser considerado um fator de risco para sepse em relação à população epidemiológica pesquisada (ALVES et al., 2015), pois, a vitamina D é importante na imunomodulação através da regulação da inflamação e neste caso (MOROMIZATO et al., 2014), citocinas (RECH et al., 2014), especificamente na proliferação celular, diferenciação celular e apoptose (QURASHI et al., 2015), pode atuar na homeostase da cálcio, magnésio, fosfato e da formulação óssea (ZUGHAIER et al., 2014).

Este estudo em relação à suplementação de vitamina D reconhece que é um hormônio que influencia mais que genes no corpo humano e que podem desempenhar um papel crucial na homeostase do organismo.

Os estudos inclusos revisados encontraram uma correlação entre deficiência de vitamina D e a síndrome da sepse (PRYA et al., 2015).

Além disso, o resultado reforça que a problematização da sepse em pacientes críticos com déficit de vitamina D (ALVES et al., 2015) ocorre de acordo com as alterações no metabolismo da glicose e especialmente de cálcio ou distúrbio das células imunes e endoteliais relacionados com o déficit de Vitamina D (VENKATRAM et al., 2011).

No entanto, os pontos deste estudo estão relacionados à vitamina D sérica (VENKATRAM et al., 2011), que propõe um relacionamento entre a taxa de infecção e a deficiência de vitamina D, uma tendência reforçada pelo aumento da infecção hospitalar em terapia intensiva para pessoas com hipovitaminose D (QURAISH et al., 2015).

Constate-se que a hipovitaminose D está relacionado ao maior tempo de hospitalização e ao aumento na probabilidade de contrair infecções em terapia intensiva.

Entretanto, sabe-se que o efeito positivo em relação ao nível normal de vitamina D é essencial para uma saúde ideal durante o período de hospitalização (JENG et al., 2009).

Deve ser lembrado que os atuais centros de terapia intensiva não avaliam rotineiramente a sequência de concentração de vitamina D (LASKY-SUL et al., 2017), ou seja, baixos níveis de vitamina D (Jeng et al., 2009) são comuns em população adulta em geral e, como consequência, têm sido associada a doenças infecciosas graves, como sepse durante internação em terapia intensiva (RECH et al., 2014).

Este estudo confirma que a alta prevalência de baixos níveis de Vitamina D em pacientes graves desencadeia alterações no sistema imunológico que pode ter como consequência a sepse.

Sendo assim, existe a necessidade da análise do soro sanguíneo no início do período de hospitalização na dosagem de Vitamina D (VENKATRAM et al., 2011), uma vez que existe uma fácil probabilidade de evitar complicações no período de hospitalização (RECH et al., 2014).

Por causa dessa facilidade de controle de [25(OH)D] ao mostrarmos esse aspecto nutricional pode-se elaborar protocolos que reduzirão o risco de infecção em terapia intensiva



com controle sanguíneo da vitamina D (ZUGHAIER et al., 2014).

Este estudo mostrou que a deficiência de vitamina D apresenta uma alta prevalência em pacientes críticos e agrava a capacidade orgânica nas disfunções desses pacientes.

Um dos dispositivos indicados para essa alta ocorrência e o mais frequente é a redução dos níveis séricos dos transportadores de vitamina D em pacientes com sepse (RECH et al., 2014).

Geralmente isso ocorre por causa dos critérios de tempo de internação em terapia intensiva e deixa os pacientes mais propensos a apresentar déficit de Vitamina D (TABELA 02) os quais resultaram em níveis de Vitamina D insuficientes (QURASHI et al., 2015).

Existe maior prevalência no déficit de Vitamina D em pacientes adultos do sexo masculino (MOROMIZATO et al., 2014) (TABELA 02), no entanto, alguns estudos publicados revelaram maior prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres e geralmente maiores de 60 anos (JENG et al., 2009; MOROMIZATO et al., 2014; QURASHI et al., 2015), ou seja, não há diferenciação em relação à deficiência de vitamina D quando comparado ao sexo (MOROMIZATO et al., 2014) (TABELA 03).

Este estudo demonstra um percentual positivo entre os níveis plasmáticos de catecolinas e níveis séricos de vitamina D em tratamento pacientes no tratamento intensivo com doenças agudas, já em relação à sepse (LASKY-SUL et al., 2017), é considerado, uma vez que esse peptídeo é eficaz contra bactérias (JENG et al., 2009), fungos e vários locais de entrada de patógenos somente através da mucosa do sistema respiratório, bem como o sistema digestivo e a pele (ALVES et al., 2015).

Observa-se a inibição de citocinas pró-inflamatória agente IL-11 (LEAF et al., 2014) e TNF por células de monócitos e macrófagos (RECH et al., 2014) (TABELA 03), pois, os macrófagos (VENKATRAM et al., 2011) desempenham um papel central no ferro em seu metabolismo e defesa do hospedeiro, por isso também são excelentes produtores de citocinas inflamatórias através do tratamento com Vitamina D (ALVES et al., 2015).

Além disso, a vitamina D pode regular o sistema imunológico, induzindo autofagia e regulação do estresse endoplasmático, desempenhando papel essencial na homeostase celular



e na defesa do hospedeiro (MOROMIZATO et al., 2014).

Normalmente, os valores foram validados com os padrões médios de vitamina D, com uma variação entre 4 a 20 ng/dL e, logo, sendo compatível com o padrão estabelecido neste estudo (ALVES et al., 2015) (TABELA 03), cuja vitamina D o intervalo foi de 0 a 20 ng/dL para o intervalo de inclusão nos estudos (QURAISHI et al., 2015).

Associado a esse intervalo de vitamina D, pacientes com vitamina D com níveis abaixo de 20 ng/dL tornam-se desqualificados de catelicidina (ZHUGAIER et al., 2014), porque esse pode estar relacionado ao aumento da suscetibilidade a doenças nosocomiais infecciosas como a pneumonia (LEAF et al., 2014), sepse entre outras adversidades no sistema renal, cardíacas e neurológicas (RECH et al., 2014) (TABELA 03).

Este estudo sugere que a deficiência de vitamina D pode aumentar distúrbios metabólicos relacionados à imunodeficiência e pode levar a piores resultados do que seria em indivíduos com níveis normais de vitamina D, pois, a vitamina D tem uma proteína de ligação que não é apenas a portadora das duas únicas formas de vitamina D [25-hidroxivitamin D e 1,25-di-hidroxivitamin D] (PRYA et al., 2015), no entanto, tem o papel fisiológico de sequestrar a actina monomérica dificultando assim a sua polimerização em F-actina (LEAF et al., 2014).

A individualidade da ligação da actina à DBP (proteína de ligação à vitamina D) (ALVES et al., 2015) podem desempenhar um papel protetor na sepse e evitar a polimerização da actina liberada na lesão tecidual que pode resultar na microembolização dos órgãos terminais (LASKY-SUL et al., 2017) e a agregação de actina com vitamina D proteína de ligação (DBP) resulta em concentrações diminuídas, sendo que esta proteína de ligação pode reduzir um percentil maior que [25(OH)D] (JENG et al., 2009) como consequência da perda renal de vitamina D e seus metabólitos (PRYA et al., 2015), este mecanismo nos fornece uma compreensão da existência de insuficiência de vitamina D na sepse (ALVES et al., 2015).

Finalmente, parecem plausível que pacientes com déficit nos níveis de vitamina D em soro sanguíneo são menos capazes de montar uma resposta suficiente à infecção, ou seja, uma defesa imunológica (ALVES et al., 2015).



Este estudo (TABELA 02) comprova que a imunossupressão pode ser uma consequência de procedimentos cirúrgicos e invasivos que são situações comuns em uma unidade de terapia intensiva e demonstraram prescrever infecções nosocomiais (PRYA et al., 2015).

É importante enfatizar que as causas das deficiências de vitamina D são multifatoriais (VENKATRAM et al., 2011) como: idade acima de 60 anos, baixo índice de exposição à luz solar, diminuição da ingestão de vitamina D, comorbidade e possíveis interações medicamentos utilizadas em terapia intensiva (RECH et al., 2014), pacientes críticos geralmente apresentam risco progressivo de vitamina D devido a baixa exposição à luz solar (QURAISHI et al., 2014), baixa exposição à luz solar e níveis reduzidos de suplementação alimentar (ZUGHAIER et al., 2014).

Então, os níveis séricos abaixo de 20 ng/mL (ALVES et al., 2015), mostraram um alto impacto de atividades intensivas (PRYA et al., 2015), principalmente associados à mortalidade (Tabela 03) no caso de pacientes sem suplementação vitamínica D no período de internação em terapia intensiva (MOROMIZATO et al., 2014), por exemplo, o estudo A apresentou 35,7% dos mortalidade sem suplementação de vitamina D e foi estatisticamente reforçado pelo estudo H, com um valor de 64,5% (VENKATRAM et al., 2011).

Recentemente, a insuficiência de vitamina D tem sido associada com a mortalidade em pacientes adultos e em condições graves (LEAF et al., 2014). Foi relatado que níveis séricos de vitamina D inferior a 17,8 ng/ dL aumentam o risco de morte em 26% de todas as justificativas da população em terapia intensiva (ZUGHAIER et al., 2014).

Ao avaliar o impacto da deficiência de vitamina D, os estudos inclusos demonstraram que o tempo de permanência em terapia intensiva deixa os pacientes mais suscetíveis à mortalidade por deficiência de vitamina D (PRYA et al., 2015; ALVES et al., 2015), pois, os artigos analisados encontraram uma combinação a qual relaciona o alto incidente de mortalidade e à alta prevalência de deficiência de hipovitaminose D/insuficiência de vitamina D com o alto percentual de mortalidade em pacientes críticos (JENG et al., 2009), no entanto, é possível que a hipovitaminose D no início do tratamento da doença aguda contribua para os desfechos negativos e beneficie o aumento do tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (VENKATRAM et al., 2009).

Os estudos B e H enfatizaram que os pacientes que sobreviveram em longo prazo no período de hospitalização apresentavam um nível de vitamina D sérica significativamente maior (ALVES et al., 2015) quando comparados àqueles com mortalidade, no caso, em pacientes que suplementaram vitamina D antes do período de internação em unidade de terapia intensiva sem intenção de verificar possíveis finalizações (VENKATRAM et al., 2011). Ou seja, a mortalidade foi significativamente menor quando comparada a aqueles que não receberam suplementação prévia desta substância (PRYA et al., 2015).

O artigo A, B, C e F, reforçou em opinião nas considerações finais do artigo B, uma vez que relataram que a suplementação no caso (PRYA et al., 2015), qualificou a dosagem no uso de vitamina D como complemento com os melhores resultados (Alves et al., 2015) para obter um aumento significativo dos níveis séricos destes nutrientes, ou seja, esclareceu-se que a suplementação de 1500 a 5000 UI/dia de 25(OH)D (ALVES et al., 2015; PRYA et al., 2015) foi o mais eficiente cujos valores sanguíneos são normalizados no período de 7 dias (JENG et al., 2009).

Em vista disso, é importante enfatizar novamente que os níveis séricos e o processo de suplementação de vitamina D em terapia intensiva não são usados como realidade em terapia intensiva no Brasil (LASKY-SUL et al., 2017).

Um dos pontos negativos deste estudo é a existência de um desacordo nas doses e no tempo de suplementação utilizado.

Apesar dos estudos inclusos serem realizados em diferentes populações as quais contribuíram para os contratempos dos resultados identificados (VENKATRAM et al., 2011).

Entretanto, alguns estudos dessa revisão sistemática (A-F) enfatizam que pacientes em unidades de terapia com déficit de vitamina D são mais suscetíveis à sepse (JENG et al., 2009), cuja alteração ainda possa ser uma causa importante de morte nesta população (LASKY-SUL et al., 2017).

Portanto, este estudo considera que o alto nível de vitamina D em pacientes em cuidados intensivos evita os distúrbios de doenças graves como a sepse.

Em relação à suplementação de vitamina D em casos de deficiência ou insuficiência de vitamina D, eles geralmente são administrados em doses de 1500 a 5000 UI / dia

(ALVES et al., 2015) e essa dosagem foi recomendado pela Endocrine Society, que parece ser bem tolerado, com relativamente menor preocupação com a toxicidade para a maioria dos pacientes (PRYA et al., 2015).

Através de uma avaliação seriada da concentração de vitamina D no período de internação é possível explorar clinicamente nos estudos analisados, cuja hospitalização variou de 7 a 10 dias (MOROMIZATO et al., 2014) determinando a persistência de níveis insuficientes na concentração de vitamina D e os altos níveis de vitamina D resultaram como diminuição do tempo de internação e agravamento de disfunção orgânica (RECH et al., 2014).

No entanto, os estudos caracterizaram que não existe possibilidade de classificar a relação de causa e efeito, pois, somente é possível realizar uma comparação entre as melhorias e o estado clínico dos pacientes analisados através da pontuação laboratorial e melhora da concentração sérica de vitamina D (QURAISH et al., 2015).

Doses baixas de suplementação de Vitamina D foram associadas à morte em disfunções pulmonares porque além dos dados observados em sete estudos (RECH et al., 2014), no entanto, esta revisão sistemática sugere que existe uma possibilidade de deficiência de vitamina D para amplificar ações metabólica com doenças cardíacas e pulmonares e principalmente alteração no sistema imunológico que mostra sepse como um resultado (RECH et al., 2014).

Vale ressaltar que a vitamina D se comporta como um hormônio metabolizante capaz de contribuir para o bom funcionamento do músculo cardíaco e do sistema respiratório e neurológico (QURAISH et al., 2015).

E o ponto positivo desta revisão foi extrair dados de estudos que fizeram uso de grupos controle combinado por indicadores fechados na severidade da disfunção orgânica que favoreceu a construção de uma amostra homogênea em relação a outros estudos (MOROMIZATO et al., 2014).



RESULTADO – METANÁLISES

CAPÍTULO II – QUAL A EFICIÊNCIA DO USO DE VITAMINA D EM CUIDADOS INTENSIVOS?



Available online at <http://www.ijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 09, Issue, 04, pp.26971-26977, April, 2019



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

VITAMIN D IN INTENSIVE THERAPY IN TREATMENT OF ADULT PATIENTS: A METHANALYSIS OF CLINICAL TESTING

***^{1,2,4}Eliza Miranda Ramos, ³Matheus Dullius de Lima, ⁵Jéssica Eloy Cunha Gonzalez, ³Dr. Gilberto Gonçalves Facco and ^{1,2,4}Dr. Valter Aragão do Nascimento**

Um total de 357 estudos foi selecionado e identificado, 339 foi excluído pelos seguintes critérios: artigos irrelevantes (n=135), amostras com delineamento muito pequeno na seleção da amostragem (n=5), estudos pediátricos (n=102), artigos por duplicata (n=24), estudos cujo objetivo era apenas analisar o metabolismo da vitamina D no organismo (n=34), estudos que não relataram sepse (n=39).

Foram incluídos 18 estudos randomizados, observacionais e experimentais em humanos no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2018 totalizando 10.011 pacientes.

A média utilizada da dose de vitamina D no soro humano nos 18 estudos incluídos foi de 50 nmol/L.

A sepse ocorreu em média numa incidência de 55% dos pacientes dos estudos incluídos (n= 5513) (Tabela 06).

As características e o nível de qualidade dos artigos foram apresentados na Tabela 05.

Em relação à mortalidade, 60,0% (n= 10) dos estudos obtiveram uma média de mortalidade no período de 30 dias de internação.

TABELA 04 - Código de identificação dos estudos incluídos na metanálise sobre a eficácia da suplementação da Vitamina D em pacientes portadores de sepse no cuidado intensivo.

Autor	Ano	Código
Abdelfatah et al	2015	A
Alves et al	2015	B
Amrein et al	2014	C
Cameron et al	2017	D
Chen et al	2015	E
De Pascale et al	2016	F
Flynn et al	2012	G
Han et al	2016	H
Jeng et al	2009	I
Lasky-Su et al	2017	J
Leaf et al	2014	K
Moromizato et al	2014	L
Nair et al	2015	M
Parekh et al	2017	N
Quraishi et al	2013	O
Quraishi et al	2015	P
Rech et al	2014	Q
Zittermann et al	2016	R

Em relação aos níveis de Vitamina D e presença de sepse, os estudos foram agrupados e comparados ao efeito dos níveis de deficiência (níveis suficientes de Vitamina D [25(OH)D]) com uso de método de variância inversa em modelos aleatórios os quais podem gerar intervalo de confiança de 95% (IC) (AMREI et al., 2011).

Foi utilizado um modelo aleatório, pois a amostragem possui característica heterogênea, as variâncias utilizadas para subgrupos foram a sepse e a mortalidade (ARNSON et al., 2012) (Tabela 06).

Um total de 40% dos estudos (n=7) relatou dose exata utilizada na suplementação de Vitamina D.

TABELA 05 – Caracterização do nível de qualidade dos estudos inclusos conforme sua evidência.

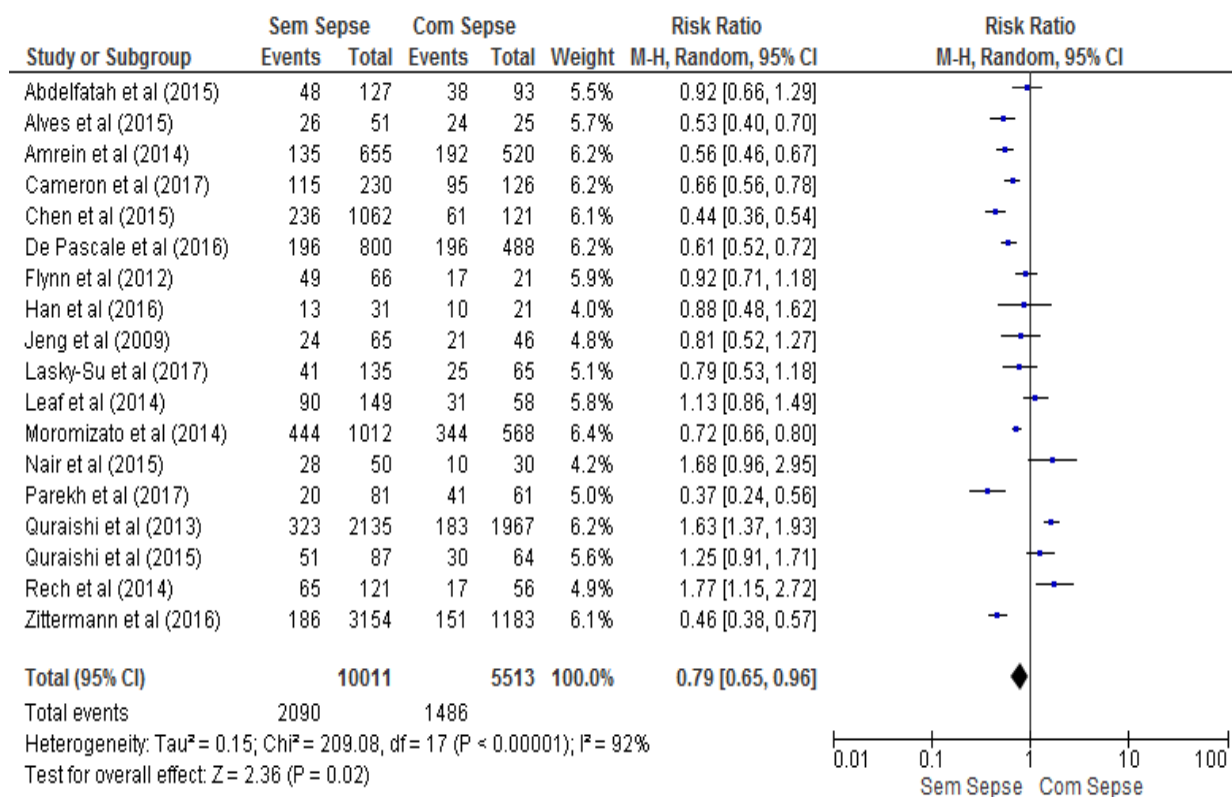
Código de Estudo	Tipo de Publicação/Periódico	Idioma de Publicação	Cidade/Pais de Origem	Nível de Qualidade do estudo
A	Artigo/Critical Care Medicine	Inglês	Sydney/Austrália	IV
B	Artigo/Journal of Translational Medicine	Inglês	Atlanta/USA	V
C	Artigo/The American Journal of Clinical Nutrition	Inglês	Boston/USA	III
D	Artigo/BMJ Open	Inglês	London/England	III
E	Artigo/The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Inglês	Guangxi Province/China	III
F	Artigo/Clinical Microbiology Infection	Inglês	Rome/Italy	IV
G	Artigo/American journal of surgery	Inglês	Detroit/USA	III
H	Artigo/Critical Care Medicine	Inglês	Virginia/USA	IV
I	Artigo/Journal of Translational Medicine	Inglês	Georgia/USA	IV
J	Artigo/Critical Care (London, England)	Inglês	Boston/USA	III
K	Artigo/American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Inglês	Boston and Colorado/USA	IV
L	Artigo/Critical Care Medicine	Inglês	Boston/USA	V
M	Artigo/Critical Care Medicine	Inglês	Sydney/Australia	V
			Munich/Germany	
			QLD/Australia	
N	Artigo/Critical Care Medicine	Inglês	London/England	IV
O	Artigo/The American Journal of Clinical Nutrition	Inglês	Boston/USA	V
P	Artigo/Critical Care Medicine	Inglês	Boston/USA	V
Q	Artigo/American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses	Inglês	Boston/USA	IV
R	Artigo/PloS One	Inglês	Bad Oeynhausen/ Germany	III

TABELA 06 – Caracterização da incidência da sepse nos pacientes em cuidados intensivos com déficit de Vitamina D nos estudos inclusos.

Código de Estudo	Adultos com Sepse e Déficit de Vitamina D/população	Incidência
A	74/271	27.3%
B	26/51	50.9%
C	135/655	20.6%
D	115/230	50.0%
E	236/1062	22.2%
F	196/800	24.5%
G	49/66	74.2%
H	13/31	41.9%
I	24/65	36.9%
J	135/235	57.4%
K	90/149	60.4%
L	444/1012	43.8%
M	28/50	56.0%
N	20/81	24.6%
O	323/2135	15.1%
P	51/87	58.6%
Q	65/121	53.7%
R	186/3154	5.89%

Cinco dos dezoitos estudos relataram presença de sepse (Tabela 06) (QURASHI et al. (2013); RECH et al. (2014); LEAF et al. (2014), QURASHI (2015), NAIR et al. (2015)), ao agrupar a diferença de risco para o efeito de suplementação de Vitamina D sem desenvolver a sepse foi incluído 3338 pacientes agrupados. O risco de diferença agrupado foi de 0.79 (IC = 0.65 - 0.96) (Figura 04).

Figura 04 – Comparação na eficiência da suplementação de Vitamina D em pacientes com sepse nos estudos incluídos em cuidados intensivos.



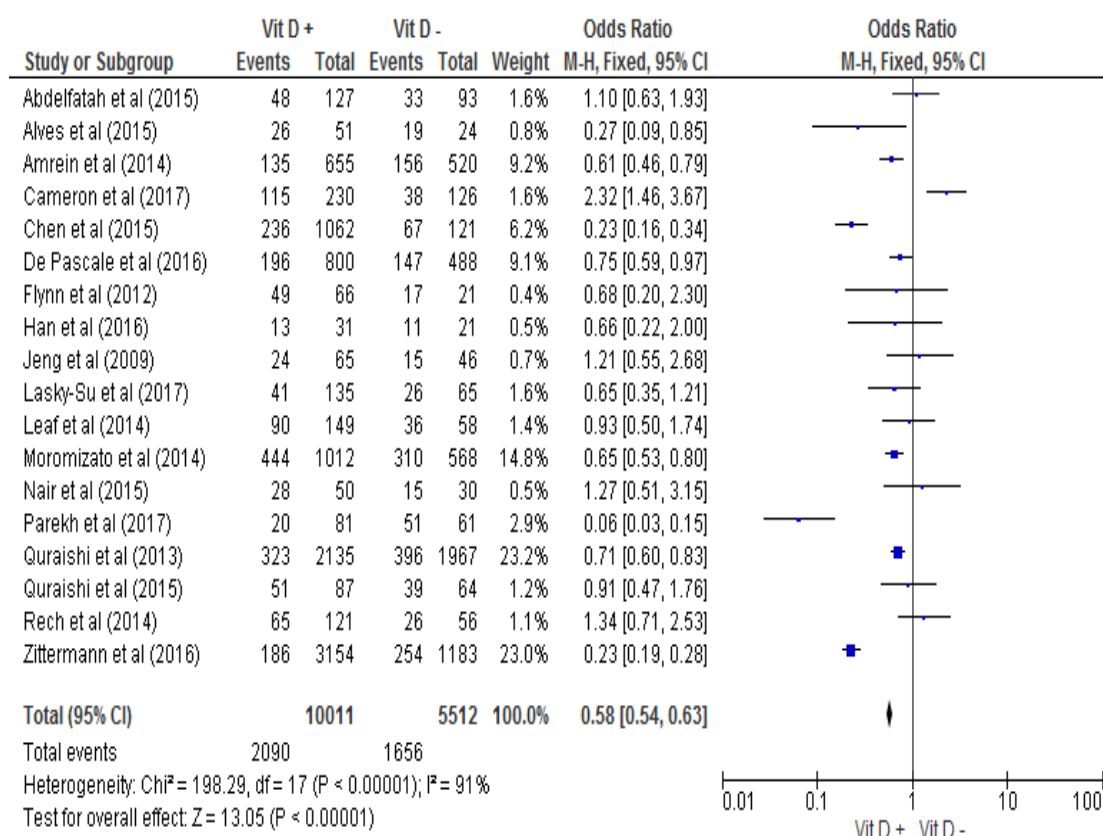
Quando se comparou os estudos cujos níveis de Vitamina D em cuidados intensivos eram deficientes e foi necessária suplementação por Vitamina D, detectou-se o menor risco para desenvolver doenças infecciosas tais como a sepse ($p < 0,00001$ (IC 95%)) (Figura 04).

A suplementação de Vitamina D reduziu significativamente o risco de desenvolver sepse em períodos longos de internação nos cuidados intensivos (maior ou igual ao período de internação em cuidados intensivos de 30 dias) ($I^2 = 92\%$) (Figura 04).

Os dados observacionais nos estudos demonstraram uma associação inversa entre a suplementação de Vitamina D e sepse em dois artigos (ZITTERMANN et al. (2016) e QUIRAISHI et al. (2013)), entretanto a causalidade reversa é possível, por exemplo, alguns pacientes desenvolvem déficit de Vitamina D devido ao processo de hospitalização ao contrário do déficit de Vitamina D causado pela sepse, entretanto os estudos clínicos randomizados incluídos nesta metá-análise apresentaram baixo risco de viés, e os resultados foram analisados com cuidado devido ao baixo número de probabilidade de viés para subgrupo (Sepse e Morte, por exemplo) analisado pela forma de intervenção.

Logo, a combinação dos 18 estudos clínicos randomizados demonstrou a existência de benefício clínico relevante no uso de Suplementação de Vitamina D em cuidados intensivos no controle da sepse com ausência de diferença estatisticamente significativa entre o grupo Vitamina D sem sepse (uso de Vitamina D) e com sepse (Controle – sem uso de Vitamina D) $P < 0,02$ ((Test for overall effect – $Z = 2.36$) ($P < 0.02$)).

Figura 05- Comparação dos estudos inclusos em pacientes diagnosticados com sepse na terapia intensiva em suplementação de Vitamina D em relação à incidência de Morte.



Foram coletados dados sobre morte relacionada ao déficit de Vitamina D (Vit $-$) nos 18 estudos clínicos randomizados totalizando 1656 pacientes (Figura 05).

A comparação foi significativa e favoreceu o uso de Vitamina D em pacientes em cuidados intensivos com diminuição da morte por sepse (OR = 0.58, IC = 95%; IC = 0.54 - 0.63; $P < 0,00001$) ($I^2 = 91\%$) (Figura 05).

Assim, observa-se que a segunda intervenção, no caso, o uso de Vitamina D, diminui as chances de ocorrência do desfecho secundário pesquisado, no caso, a morte (Figura 05).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi verificar a eficiência do uso de Vitamina D através da suplementação em pacientes no cuidado intensivo com sepse no sentido de contribuir as decisões e protocolos clínicos no cuidado intensivo em relação à sepse.

Esse estudo visou principalmente à análise descritiva dos ensaios clínicos randomizados em relação à dosagem de Vitamina D e principais alterações clínicas, tal como, a morte.

Pelo nosso conhecimento está é a primeira metáanálise de estudos clínicos e randomizados que investigou as principais alterações no desenvolvimento da sepse após suplementação de Vitamina D.

Nossos principais achados indicam que a dosagem na suplementação de Vitamina D em pacientes nos cuidados intensivos igual a 50 nmol/L tem um efeito trivial e positivo no desenvolvimento da sepse e no processo de complicações, tal como, a morte nos cuidados intensivos com tempo de internação superior a 30 dias devido à similaridade dos estudos envolvidos na metanálise (QUIRAISHI et al., 2013; ZITTERMANN et al., 2016; RAMOS et al., 2018).

Salienta-se que o uso de Vitamina D com dosagem equivalente a 50 nmol/L foi superior à dosagem 20 nmol/L no tratamento de processo infeccioso em paciente internados em cuidados intensivos por longo período (maior ou igual á 30 dias) com 88% de possibilidade de se obter equilíbrio na resposta do sistema imunológico (ZITTERMANN et al., 2016), entretanto com diferença significativa (QUIRAISHI et al., 2013).

O déficit de Vitamina D é capaz de levar ao desequilíbrio do sistema imunológico (RAMOS et al., 2019), a Vitamina D tem um papel primário na defesa contra agentes bacterianos e virais e essa defesa ocorre pela estimulação de peptídeos antimicrobianos o qual pode intensificar a redução de catelicidinas e, logo, o nível de concentração de Vitamina D obtêm uma melhor significância (NAIR et al., 2015), por exemplo, nas amostragens de pacientes em cuidados intensivos com sepse em referência aos não portadores de sepse (CHEN et al., 2015).



Neste contexto, reforça-se que o papel da Vitamina D é funcionar como imunomodulador (LEAF et al., 2014), pois, a Vitamina D identifica e anula a ação de citocinas inflamatórias principalmente a interleucinas 6 (IL-6) a qual induz as síndromes de resposta inflamatórias sistêmicas (PAREKH et al., 2017).

Quando comparamos o nível sérico de Vitamina D durante o processo de admissão em terapia intensiva do paciente com sepse observa-se um aumento na probabilidade de desenvolver o adoecimento orgânico quando o paciente apresenta déficit de Vitamina D (LASKY-SU et al., 2017).

Essa diferença pode estar na limitação da morbidade ao agregar longevidade na população em geral (HAN et al., 2016), pois, os níveis inferiores de Vitamina D, por exemplo, 17,8 ng/mL sérico têm sido utilizados ao aumento da frequência em 26% de risco de morte por algum processo infeccioso na população em geral (CHEN et al., 2015).

Reforça-se que os principais centros de terapia intensiva no Brasil não realizam como protocolo a rotina de avaliar o nível sérico da sequência de concentração de Vitamina D em pacientes nos cuidados intensivos no processo de internamento (CHEN et al., 2015).

Esta metáanálise reafirmou que a prevalência elevada de níveis insuficientes de Vitamina D sérica (89%) em pacientes em cuidados intensivos desencadeia alterações no sistema imunológico graves (CAMERON et al., 2017), no caso, a sepse (AMREI et al., 2014).

Os resultados desta metáanálise aliados aos níveis de Vitamina D séricos sanguíneos inferiores a 20 ng/mol demonstrou avanço na evolução de complicações e gravidade nos pacientes em terapia intensiva (PAREKH et al., 2017), no caso, relacionado à mortalidade (Morte), pois, os pacientes sem uso rotineiro de Vitamina D (dosagem de 50 nmol/L) no período de internação em cuidados intensivos apresentaram menor resultado ($P < 0,00001$), por exemplo, o estudo de Amrein et al. (2014) apresentou 30% ($n=156$) de mortalidade na ausência de suplementação de Vitamina D (dosagem – 50 nmol/L).

A suplementação de Vitamina D (Dosagem – 50 nmol/L) evidenciou no estudo de Cameron et al. (2017) a confiabilidade de diminuir a mortalidade e aumentar a resistência imunológica nos pacientes em cuidados intensivos.



De Pascale et al. (2016) ressaltou que os pacientes com indicador positivo à internação prolongada em terapia intensiva, por exemplo, no processo de sobrevivência apresentaram no período de internação níveis séricos de Vitamina D significativos e elevados quando comparados aos pacientes que apresentaram mortalidade.

Rech et al. (2014) reforça em suas considerações finais no artigo selecionado ao qualificar a suplementação de Vitamina D (intervalo de dosagem 30nmol/L à 50 nmol/L) com melhor resultado sendo a quantidade mais eficiente cujos valores sanguíneos normaliza em 7 dias de internação em cuidados intensivos, pois, o aprimoramento do nível sérico de Vitamina D acelera e evita os transtornos de doenças graves tais como a sepse.

Sendo assim, a Vitamina D é o principal componente na influência entre o rim, os ossos e o hormônio paratireóide (PTH) e o intestino o qual regula a homeostasia do cálcio e do fósforo.

Esta metáanálise reforça que os efeitos negativos correlacionados ao déficit de Vitamina D e da elevação de PTH é uma das causas do aumento da mortalidade observada em 75% dos estudos analisados (n = 13).

Os pacientes nos cuidados intensivos, ou seja, de forma efetiva a ocorrência do déficit de Vitamina D em relação ao prejuízo da resposta ao PTH nos pacientes em cuidados intensivos pode ser reflexo do organismo na realização de um esforço com a finalidade de proteção do efeito adverso do eixo Cálcio-PTh-Cálcio o qual pode elevar-se significativamente através do receptor sensível de cálcio nas glândulas paratireóide e, assim, confirmar a compatibilidade no controle mais eficaz da síntese de secreção PTH por ionizado de baixo teor em cálcio (RECH et al., 2014).

Vamos lembrar que a Vitamina D é condutora de absorção de cálcio no percentual de 10% a 15% da dieta pelo intestino delgado, por exemplo, numa pessoa normal sem alterações no sistema imunológico e com normalidade sérica de Vitamina D o intestino delgado absorve cerca de 30% de cálcio da dieta e nos processos fisiológicos importantes tais como a gestação, lactação, crescimento ou desenvolvimento de processos infecciosos e ocorre um aumento de 80% para obter a eficiência (CAMERON et al., 2017; PAREKH et al., 2017).



Nas disfunções pulmonares a Vitamina D pode ser associada á morte, pois, este estudo sugere existir correlação na deficiência de Vitamina D com distúrbios neurológicos, cardíacos e principalmente no sistema imunológico o qual apresente como desfecho a sepse (LASKY-SU et al., 2017).

Jeng et al. (2009) destacou em estudo anterior que índices elevados de déficit de Vitamina D apresenta risco aumentado de 2,8 vezes de desenvolver acidente vascular encefálicos e 3,4 vezes mais distúrbios pulmonares, no caso, pneumonia em comparação com níveis normais ou seja a mortalidade nesse estudo por alterações respiratórias e neurológicas foi significativamente afetada pela condição da Vitamina D (Figura 01) (JENG et al., 2009; MOROMIZATO et al., 2014; ZITTERMANN et al., 2016).

As evidências são suficientes para afirmar que a eficácia da suplementação da Vitamina D (dosagem 50nmol/L) é eficiente no controle imunológico em processos inflamatório-infecciosos (ALVES et al., 2015).

Há de se considerar uma discreta superioridade no uso de suplementação de Vitamina D ao correlacionar a morte em terapia intensiva por sepse, conforme evidenciado pela metanálise (ZITTERMANN et al., 2016).

Sendo assim, é necessário estudos para confirmação dessa hipótese, este estudo justificou a necessidade da mudança clínica em relação ao uso de suplementação de Vitamina D (dosagem 50 nmol/L) em pacientes com sepse em cuidados intensivos, quando comparado a outras doses de Vitamina D observa-se mudança significativa na manutenção do paciente em cuidados intensivos (RAMOS et al., 2019), no entanto a suplementação de Vitamina D com dose de 50 nmol/L traz diferença estatisticamente significativa consubstanciando sua indicação (RECH et al., 2014; NAIR et al., 2015).



CAPÍTULO III - O USO DE VITAMINA D PODE SER USADO DE FORMA ADJUVANTE AO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA?

International Journal for Innovation Education and Research

ISSN: 2411-2933

Vitamin D3 Supplementation: An Option Associated with The Treatment of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

TABELA 07 – Distribuição de dosagens no processo de suplementação de vitamina D em pacientes com esclerose múltipla conforme o período de intervenção (Semanas).

Authors	Identification for article	Dosage of Vitamin D3(weekly dose)	Intervention period(weeks)	Year
Holmoy et al	A	20.000 UI	98	2017
Rolf et al	B	14.000UI	48	2018
Rolf et al (b)	C	4.000UI	16	2018
Smolders et al	D	7.000UI	96	2011
Rolf et al	E	7.000 UI	48	2017
Koven et al	F	10.000UI	16	2013
Cocco et al	G	10.000UI	98	2012
Slavov et al	H	10.000UI	12	2015
Chaudhuri et al	I	7.000UI	180	2018
Rabeah et al	J	7.000UI	96	2015
Kouchaki et al	K	50.000UI	12	2018
Hashemi et al	L	50.000 UI	12	2018

Em nossa pesquisa, um total de 457 artigos foram selecionados e identificados para análise. No entanto, 445 estudos foram excluídos por atenderem aos seguintes critérios: estudos insignificantes, ou seja, não envolvem o tema desta pesquisa (n = 112), estudos com desenho amostral inferior a 20 pacientes (n = 105), artigos cuja população amostral era pediátrica (n = 85), artigos em duplicata (n = 75), estudos que não caracterizavam esclerose múltipla com deficiência de vitamina D3 (n = 60) e estudos sem análise de grupo controle (n = 8).

Por outro lado, os estudos clínicos experimentais e randomizados incluídos em nossa revisão totalizaram 12 artigos publicados em inglês. Do total de artigos, apenas 5 foram publicados em 2018, 2 artigos foram publicados em 2017 e 5 artigos foram publicados de 2011 a 2015. Foi verificado nos estudos selecionados que o diagnóstico de esclerose

múltipla foi realizado por métodos de imagem, que totalizaram 48,8% dos pacientes (n = 574) (ver Tabela 08).

TABELA 08 - Prevalência de esclerose múltipla e hipovitaminose D na amostra analisada de acordo com os estudos incluídos.

Estudos	Adults with EM and hypovitaminosis D3 / population Total	Incidence of MS and Hypovitaminosis D3 in Population Sampling.
Holmoy et al	35/48	72,9%
Rolf et al	35/53	66,0%
Rolf et al (b)	25/46	54,3%
Smolders et al	174/348	50,0%
Rolf et al	30/53	56,6%
Koven et al	25/30	83,3%
Cocco et al	44/154	28,5%
Slavov et al	23/53	43,3%
Chaudhuri et al	56/112	50,0%
Rabeah et al	50/100	50,0%
Kouchaki et al	27/53	50,9%
Hashemi et al	50/75	66,6%

Os pacientes selecionados para ser avaliados nos estudos inclusos nesta revisão sistemática e metanálise apresentaram um diagnóstico de EM confirmado por médicos e especialistas em neurologia (HOLMOY et al., 2017). O diagnóstico utilizado pelos profissionais de saúde foi realizado pelo protocolo McDonald (COCCO et al., 2012).

Verificou-se que todos os pacientes receberam suplementação de vitamina D com terapia adjuvante com Interferon Beta-1a (ROLF et al., 2018).

A prevalência de hipovitaminose D nos pacientes analisados nos doze estudos selecionados para análise foi de 79,8% (n = 458) (Tabela 08).

Nos estudos avaliados inclusos neste estudo, 88% dos pacientes com esclerose múltipla apresentaram resposta positiva após 12 semanas de suplementação de vitamina D e em dose equivalente a 50.000 unidades/semana (Tabela 07).

Em relação ao período de intervenção na suplementação de vitamina D com frequência de suplementação superior a 12 semanas (Tabela 07), observou-se que nos 12 artigos avaliados houve aumento significativo no nível de expressão do receptor de vitamina D (VDR) especificamente após a bioativação em células T (FIGURA 08) (SLAVOV et al., 2015).

Oito artigos (70%) mostraram que os receptores de vitamina D se apresentam como moléculas-chave para o desenvolvimento do sistema nervoso (SMOLDERS et al., 2011; KOUCHAKI et al., 2018), pois tem o potencial de reduzir a ansiedade e aumentar a produção de fatores neurotróficos (Figura 08) [KOUCHAKI et al., 2018].

Sete estudos tiveram menos de 50 pacientes que não apresentaram implicações negativas no poder de análise realizado por essa metanálise (RABEAH et al., 2015).

Assim, foram incluídos os doze artigos, totalizando 574 pacientes com esclerose múltipla (TABELA 08).

Figura 06 - Resumo do risco de avaliação de viés.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chaudhuri et al, 2018	+	+	+	+	-	+	+
Cocco et al, 2012	+	+	+	+	+	+	+
Hashemi et al, 2018	-	+	+	+	+	+	+
Holmoy et al, 2017	+	+	+	+	+	-	-
Kouchaki et al 2018	+	+	+	+	+	+	-
Koven et al 2013	+	+	-	+	+	+	+
Rabeah et al, 2015	+	+	+	+	+	+	+
Rolf et al, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Rolf et al , 2018	+	+	+	+	+	+	-
Rolf et al (b), 2018	+	+	-	+	-	-	+
Slavov et al, 2015	+	+	+	+	-	-	-
Smolders et al, 2011	+	+	+	+	+	-	+

De acordo com a Figura 06, verificou-se que apenas um estudo incluído nesta revisão sistemática não forneceu descrições adequadas de sua metodologia utilizada, o que não permitiu gerar a sequência de avaliados de inclusos de forma aleatória (viés de seleção).

Com relação ao risco de viés da Cochrane, três artigos foram identificados como

risco obscuro, e apenas um artigo foi considerado de alto risco devido à alta taxa de abandono no período experimental (FIGURA 07).

A ocorrência foi observada principalmente nos domínios: resultados incompletos, relatórios seletivos e outras variáveis (FIGURA 06).

Conclui-se que, devido à aderência aos critérios de qualidade e ao desenho do estudo estratégico, os vieses no processo de revisão sistemática e na metanálise foram minimizados (FIGURA 09).

Alguns artigos incluídos (70%) nesta revisão eram de países de alta renda e em combinação com a suplementação de vitamina D, usavam colecalciferol® (Vigantol) em doses diferentes (Figura 07).

Figura 07 - Risco de viés gráfico por tipo de avaliação de viés

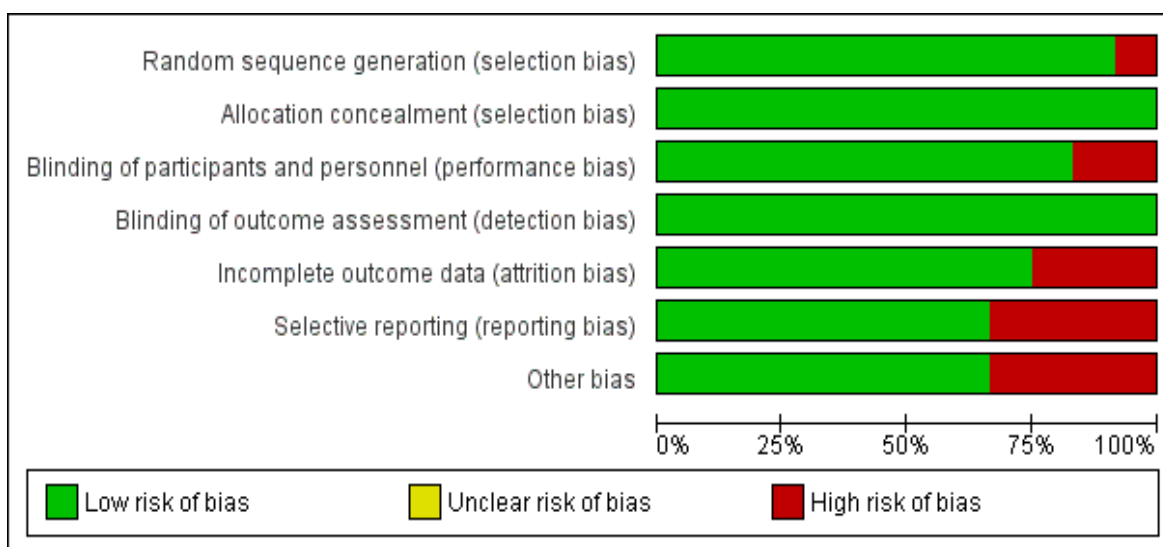
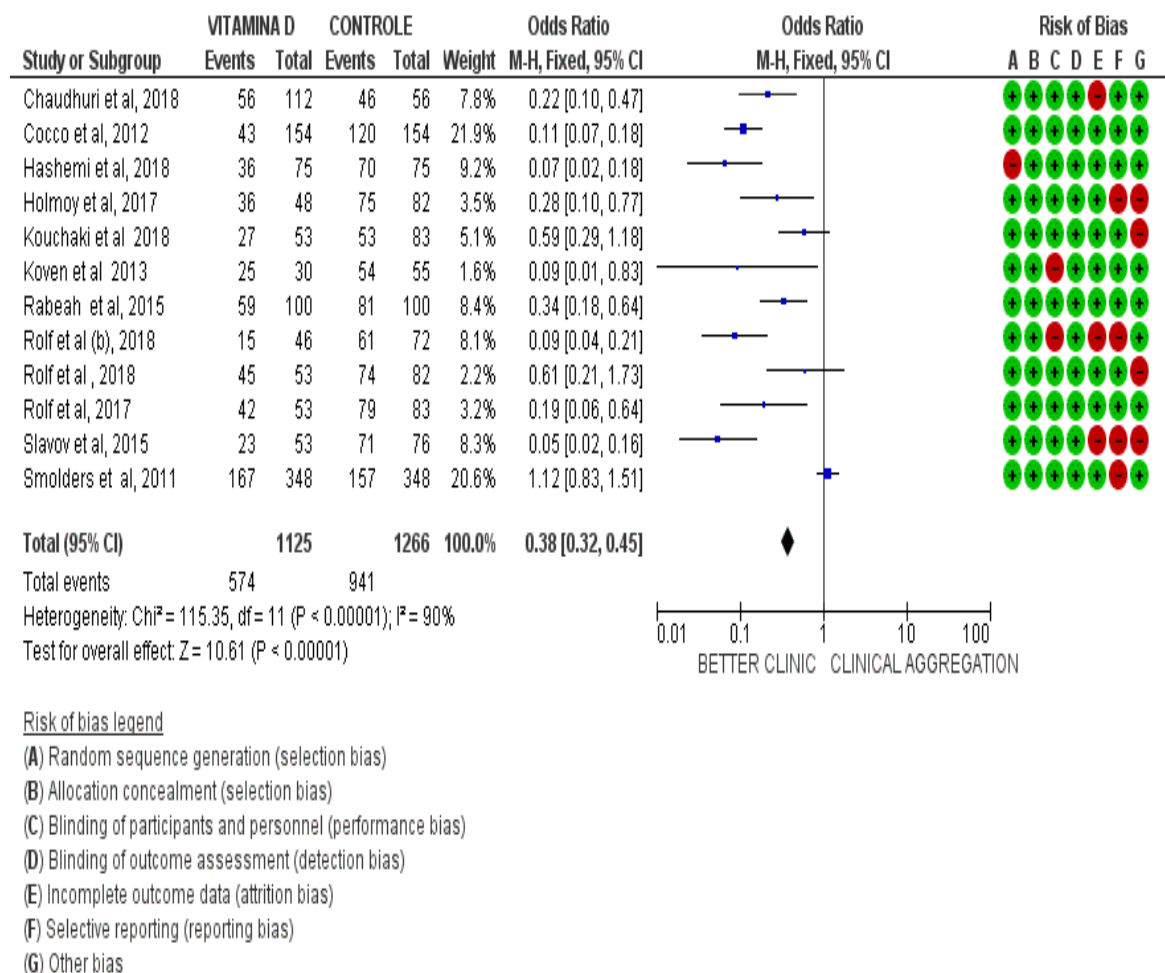


Figura 08 – Uso da Vitamina D com a melhora clínica dos sintomas em pacientes com esclerose múltipla (comparado ao grupo controle).



Na Figura 08, existe uma diminuição nos episódios constantes de remissão recorrente na esclerose múltipla (SLAVOV et al., 2015), totalizando 2391 adultos avaliados em estudos incluídos na esclerose múltipla (90%), em que a suplementação de vitamina D em doses superiores a 10.000 UI/semana mostra reduzir as complicações relacionadas ao processo da doença ($p < 0,00001$).

Além disso, ensaios clínicos randomizados avaliaram respostas clínicas de longo prazo e descobriram que a deficiência de vitamina D contribui significativamente para complicações no processo patológico da esclerose múltipla ($\text{Chi}^2 = 115,35$), como mostra a Figura 08.

A vitamina D tem sido reconhecida por sua função imunomoduladora e emergiu

como um excelente determinante na etiopatogenia da EM, considerada uma doença crônica e imunomediada (Gráfico 1) (HOLMOY et al., 2017).

Neste estudo, verificou-se que a deficiência de vitamina D no estágio inicial da doença inflamatória é significativa (Figura 08), uma vez que os dados prospectivos demonstraram a eficácia da suplementação de vitamina D nas funções celular Imune (CHAUDHURI et al., 2018).

Ainda, dois artigos (ROLF et al., 2018; CHAUDHURI et al., 2018) relataram que altas doses de vitamina D reduzem a ativação das células T CD4+, relatando a partir de dados humanos diretos que a vitamina D pode influenciar a imunidade mediada por células (CMI).

Este estudo concluiu que no processo de suplementação de vitamina D em diferentes dosagens, houve diferenças significativas na influência da imunidade mediada por células através da melhoria dos sinais clínicos com uma diminuição nos surtos recorrentes (IC = 0,38 (0,32 - 0,45)) (Figura 08).

Em outras palavras, dez artigos confirmaram uma redução significativa nos níveis de IgG (SMOLDERS et al., 2011), uma vez que a estimulação desse receptor de vitamina D causa inibição de citocinas inflamatórias e após 12 semanas de suplementação de vitamina D em pacientes com EM é possível observar e identificar o mecanismo pelo qual a vitamina D afeta a resposta do anticorpo anti-EBNA-1 (KOUCHAKI et al., 2018) (Figura 08).

A fim de compensar, há um aumento significativo de células TCD4+, que estão correlacionadas com o aumento da proteína IL-2RA devido à suplementação de vitamina D (SLAVOV et al., 2015).

Deve-se notar que o uso do tratamento imunomodulador não interfere no efeito dos marcadores da vitamina D (CHAUDHURI et al., 2018), porque a vitamina D nos estudos selecionados foi usada como terapia adjuvante ao interferon beta-1a em pacientes com EM (KOUCHAKI et al., 2018).

Ainda este estudo descreveu que através de ressonância magnética realizada nos participantes dos artigos inclusos, que a vitamina D associada ao tratamento com Intereferon-Beta-1a reduziu significativamente a atividade da EM o fato que foi verificado na comparação de um grupo controle com os pacientes que receberam apenas o interferon-beta-1a sozinho.

As análises séricas em 12 estudos foram realizadas usando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) seguida por espectrometria de massa como padrão-ouro para a análise dos níveis séricos de 25-OH da vitamina D (RABEAH et al., 2015).



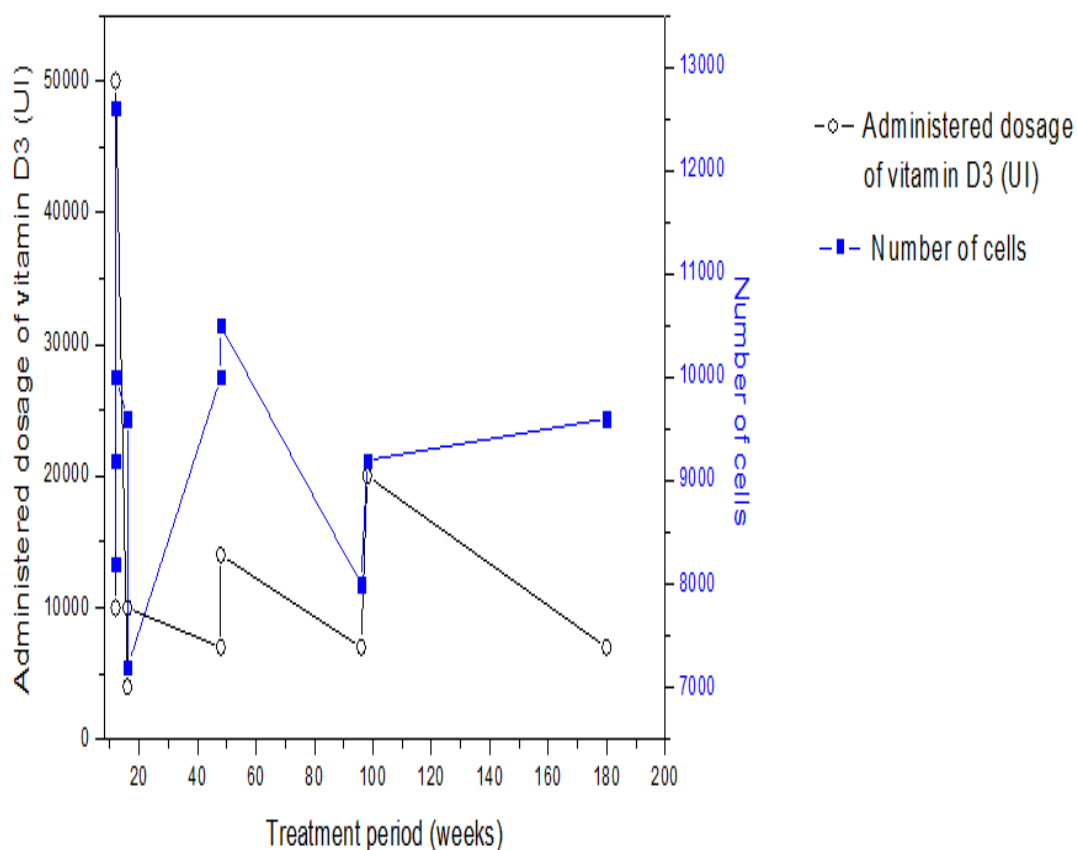
Níveis sanguíneos inferiores a 30 ng/ml de vitamina D devem ser corrigidos em pacientes com esclerose múltipla em qualquer estágio, para evitar um agravamento da doença ($I^2 = 90\%$) (ROLF et al., 2017).

Este estudo verificou que os vários subtipos de EM apresentaram frequências diferentes de deficiência de vitamina D, uma vez que a deficiência de vitamina D é um dos fatores ambientais associados ao agravamento da doença ($p < 0,00001$) (Figura 08), ou seja, ao avaliar a variável quantificável que influencia os níveis de vitamina D em pacientes com EM, é possível verificar se pacientes saudáveis e sem deficiência de vitamina D apresentam boa evolução clínica (IC = 95% (IC = 0,38 (0,32 -0,45))).

De fato, a suplementação em altas doses de vitamina D em pacientes com o período de 12 semanas demonstrou eficácia em comparação com os grupos controle (ROLF et al., 2018).

Os pacientes tratados tiveram menos remissão de surtos; por outro lado, uma proporção maior de pacientes apresentou melhores pontuações em escalas, como a Expanded Disability Statuts Scale (ROLF et al., 2017) (Figura 08).

Gráfico 1 - Dosagem administrada e número de células versus tempo de intervenção na amostragem selecionado nos artigos inclusos.



De acordo com os resultados do Gráfico 1, é possível observar que, como resultado do aumento gradual da dosagem da suplementação de vitamina D, houve uma diminuição no processo inflamatório no desenvolvimento da EM em um período de intervenção de 12 semanas, assim como houve aumento das células neuroimunológicas e protetoras do sistema nervoso central.

Os estudos randomizados selecionados inclusos neste estudo demonstraram que a vitamina D regula as respostas celulares TCD4+, promove a produção de células T auxiliares 2 (Th2) e elimina a produção de células auxiliares T1 (Th1) (Figura 08), que por sua vez limita as respostas inflamatórias mediadas por Th1 e os danos nos tecidos, enquanto aumenta a mediação celular anti-Th2 em relação às respostas inflamatórias (ROLF et al., 2018).

De fato, os estudos da ref. (HASHEMI et al., 2018), ao avaliar a célula TCD4+, demonstraram uma diminuição nas citocinas Th1 (interferon - IFN- γ) e aumento da produção de citocinas Th2 (IL-04, IL-05 e IL-10) após a suplementação de vitamina D (Gráfico 1).

Verificou-se que 70% dos artigos analisados em nossa revisão enfatizam que as células TCD4+ têm a capacidade de converter [25(OH)D] inativo em [1,25-di-hidroxi-vitaminaD-ativa] [1,25(OH) $_2$ D] (SLAVOV et al., 2015) (Figura 08).

Os estudos inclusos nesta metanálise comprovaram que em 12 semanas de suplementação de vitamina D (50.000 unidades por semana) houve um aumento na produção de IL-10 e uma diminuição da frequência das células Th17 em paralelo com os aumentos esperados no soro [25(OH)D] (ROLF et al., 2018).

Por outro lado, em relação à resposta clínica (Gráfico 2 e Gráfico 3) com alteração dos sintomas imunológicos, a vitamina D tem efeito suplementar nas células T, uma vez que as citocinas tendem a melhorar ou aumentar a pro- inflamação, especialmente em pacientes com esclerose múltipla (SLAVOV et al, 2015).

Em relação ao sistema imunológico, este estudo revelou que a partir da análise da referência que a vitamina D modula a resposta das principais citocinas pró-inflamatórias, como IL-04, IL-05, IL-05, IL-06, IL-10, IFN- γ e TNF- α (ROLF et al., 2018; RAMOS et al., 2019).

Assim, esta revisão sistemática e metanálise abordou a sensibilidade desses biomarcadores inflamatórios na predição de alterações neuroimunológicos principalmente no sistema nervoso central (SMOLDERS et al., 2011; ROLF et al., 2018), e destaca no gráfico 2 que há um aumento no nível do soro [25(OH)D], com redução seletiva dos grupos de células T típicos da esclerose múltipla (SLAVOV et al., 2015).



E que só podem ocorrer devido à estimulação neural protetora no processo de progressão de lesões pró-inflamatória no sistema nervoso central (RABEAH et al., 2015).

Este estudo de revisão e metanálise também comprovou que existe uma associação entre o déficit imunológico e o baixo nível de vitamina D (KOUCHAKI et al., 2018) (Gráfico 3).

No gráfico 2, durante o período de estudo de 12 semanas, de acordo com os artigos selecionados, pode-se observar que a suplementação de vitamina D tem efeitos benéficos em uma proteína de fase aguda que é sintetizada pelo fígado em resposta a citocinas, que tem a funcionalidade de refletir a inflamação ativa sistêmica, neste caso, a proteína C reativa (PCR) e esse processo ocorre devido à capacidade antioxidante total dos biomarcadores sanguíneos do estresse oxidativo (CHAUDHURI et al., 2018).

Geralmente, o dano cerebral mielinizado ocorre quando há uma indução do apoptose de oligodendrócitos através do aumento da produção de IFN-gama, que está relacionada à flutuação da reatividade anti-mielina que ocorre devido ao déficit de vitamina D dentro de 12 semanas após a suplementação dessa vitamina, conforme observado no Gráfico 2 e Gráfico 3 (HASHEMI et al., 2018).

Em vista das evidências acima, o papel protetor da vitamina D no tratamento da EM é biologicamente plausível (ROLF et al., 2017), uma vez que [1,25 dihidroxivitamina-D] está presente em várias células do sistema imunológico (SMOLDERS et al., 2011), como macrófagos, células T ativadas e B, IL-04, IL-06, IL-08, IL-10 e específicas de mielina (SLAVOV et al., 2015).

Assim, este estudo destacou que o aumento de células do sistema imunológico ocorre pela estimulação de receptores na produção de citocinas inflamatórias (SLAVOV et al., 2015).

Vale ressaltar que 80% (n = 09) dos artigos selecionados nesta revisão sistemática e metanálise demonstrou o aumento na produção de células T reguladoras devido à suplementação de vitamina D a qual foi caracterizada pela redução da IL-2 nos níveis de RNA mensageiro nas células mononucleares do sangue periférico, promovendo o desenvolvimento de células T reguladoras no Gráfico 1 (ROLF et al., 2018).

Em outras palavras, a suplementação de vitamina D na esclerose tem um papel protetor contra várias remissões de surtos (ROLF et al., 2018) porque há uma redução significativa dos axônios imunopositivos dos neurofilamentos evidenciados nos grupos



suplementados com vitamina D quando comparado ao grupo controle (Figura 06) (SMOLDERS et al., 2011).

Também é destacado neste estudo que as altas doses da suplementação de vitamina D influenciam o processo de regeneração axonal, conforme o Gráfico 1.

De fato, analisando as informações do Gráfico 2, percebe-se que os doze artigos analisados nesta revisão foram capazes de destacar que a suplementação de vitamina D com doses elevadas (50.000 unidades/semana) tem papel efetivo no tratamento imunomodulador durante 12 semanas devido à redução do processo inflamatório em células imunes específicas, por exemplo, como a mielina específica no número de lesões (COCCO et al., 2012).

Ou seja, os 12 estudos demonstraram o efeito benéfico da suplementação de vitamina D e o tempo de intervenção através da dosagem escolhida (COCCO et al., 2012) (Gráfico 2).

Sendo assim, foi possível demonstrar que devido ao uso da vitamina D, há uma melhora clínica nos sintomas de complicações da EM à medida que a dose aumenta, mantendo um tempo de intervenção dentro do intervalo de 12 semanas, uma vez que quando doses abaixo 50.000 unidades/semanas são administradas, o aumento do tempo de intervenção é necessário, como mostra o Gráfico 2.

As diferenças entre os tempos das intervenções são atribuídas à diferença populacional estudada (controle/suplementado com vitamina D) (ROLF et al., 2017).

Além disso, dez artigos afirmaram que a vitamina D pode influenciar o processo de aumento da expressão de calcitonina e proteínas de ligação ao cálcio (HASHEMI et al., 2018).

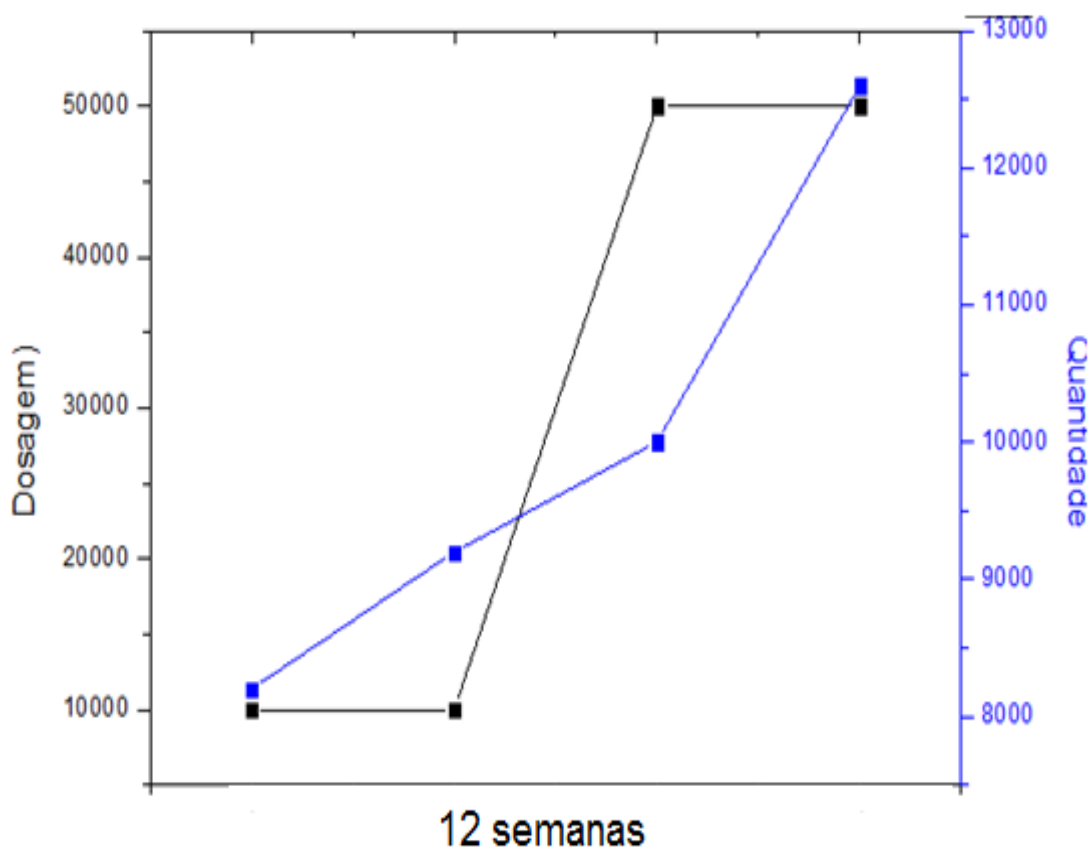
Deve-se observar que os tratamentos para os EM são usados os imunossupressores os quais atingem a função das células imunes e reduz a atividade imune no sistema nervoso central (ROLF et al., 2018).

Algumas terapias têm um alto custo para o sistema público de saúde brasileiro e podem apresentar efeitos colaterais graves, sendo considerados parcialmente eficazes (ROLF et al., 2017).

Assim, a suplementação de vitamina D oferece uma alternativa segura e de baixo custo para o Sistema Único de Saúde (SUS) e pode ser benéfica como complemento à terapia em pacientes com EM (Figura 06).



Gráfico 2- Efeito da vitamina D nos níveis séricos de marcadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios por 12 semanas em pacientes com esclerose múltipla dos artigos incluídos.



De acordo com a Figura 08, em três estudos não houve evento adverso significativo relatado em pacientes avaliados no período de 12 semanas.

Nessa revisão, observou-se que pacientes com esclerose múltipla tratados com doses de 50.000 unidades (semana) de vitamina D atingiram o dobro da faixa fisiológica superior sem causar hipercalcemia (Gráfico 3).

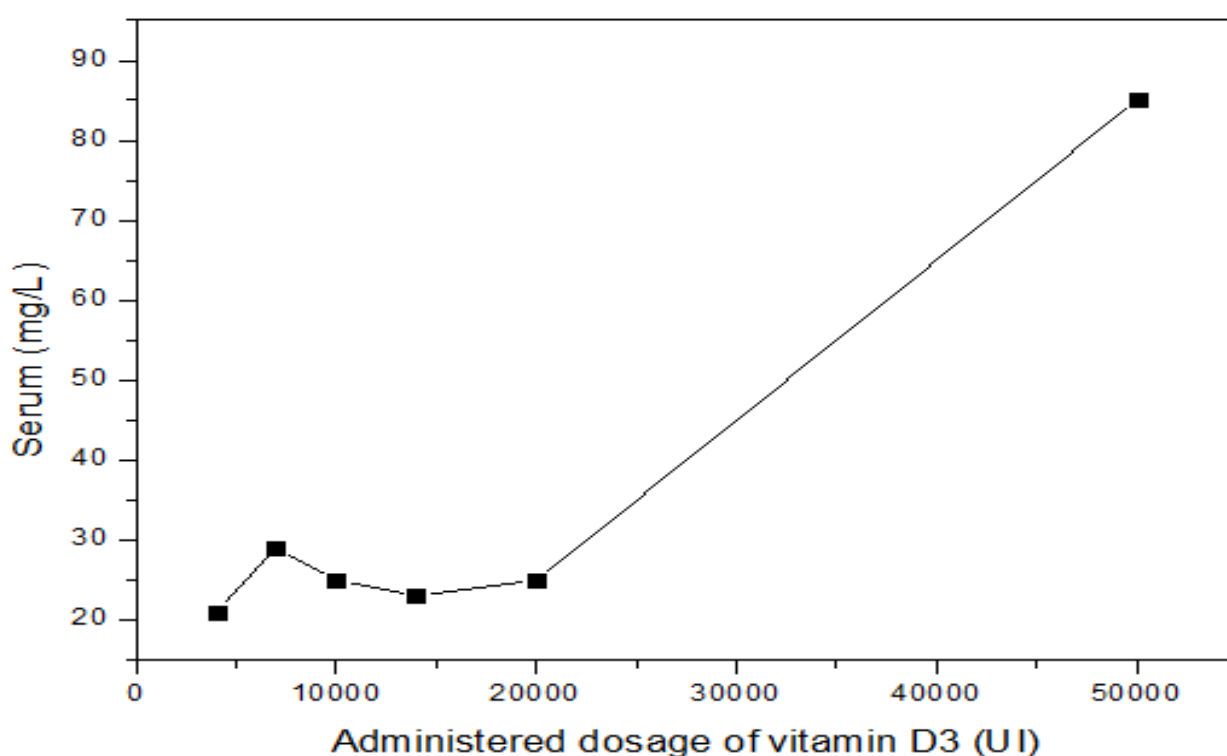
De fato, os resultados de nossa metanálise provam que a suplementação de vitamina D promove a resposta das células fagocíticas ao estimular a fagocitose, pois a vitamina D aumenta a produção de biomarcadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral, no caso, a $\text{TNF-}\alpha$, interleucina- 1β (IL- 1β) e IL-6.

Geralmente, esse processo de regulação imune na IL-06 aumenta devido à suplementação de vitamina D por ação anti-inflamatória e pró-inflamatória, comprovada pela secreção de vários tipos de células, como linfócitos, macrófagos e monócitos (ROLF et al., 2018).

Ao analisar a suplementação de vitamina D como fator protetor em pacientes com esclerose múltipla (Gráfico 2), a expressão do biomarcador tiroxina hidroxilase promove a biodisponibilidade de alguns neurotransmissores, como noradrenalina, dopamina e adrenalina (ROLF et al., 2018).

Apenas dois artigos mostraram que a suplementação de 50.000 UI (semana) de vitamina D no período de 12 semanas influencia as concentrações de proteína C reativa ultrasensível e aumenta os biomarcadores sanguíneos do estresse oxidativo (ROLF et al., 2018).

Gráfico 03 - Efeito da vitamina D nos níveis séricos como dosagem administrada em pacientes com esclerose múltipla dos artigos incluídos.



O processo de desenvolvimento desta revisão inclui a caracterização de cada estudo selecionado (ROLF et al., 2018), no qual o tratamento com vitamina D foi designado e os participantes foram monitorados diariamente quanto à aderência e coleta de material biológico para quantificação de células T.

Diferentes períodos foram estabelecidos em cada estudo selecionado (RABEAH et

al., 2015).

Embora o tamanho da amostra selecionado nos estudos analisados nesta revisão sistemática e metanálise tenham sido relativamente heterogêneos, verificou-se que houve uma diferença significativa nas células T de acordo com os estudos na referência. (RABEAH et al., 2015; SLAVOV et al., 2015).

De fato, este estudo revelou que a suplementação de vitamina D pode ter um efeito na ativação de células TCD4⁺ no sistema imunológico, na qual reflete no sistema nervoso central em pacientes com EM com suplementação suficiente de vitamina D (CHAUDHURI et al., 2018).

Assim, destacamos que a alta dose de vitamina D3 (50.000 UI/semana) diminui a ativação das células TCD4⁺ e fornece evidências científicas diretas do papel da vitamina D3 no sistema nervoso central através da atividade imunológica [SLAVOV et al, 2015].

No caso de uma metanálise heterogênea referente à investigação das melhores evidências para o foco pretendido desta pesquisa, verifica-se que as enzimas necessárias para a síntese do metabolito ativo da vitamina D (SLAVOV et al., 2015), [1,25-dihidroxicalciferol [1,25(OH)₂D]], bem como o receptor de vitamina D (VDR), estão presentes no cérebro humano em vários locais, como núcleo accumbens, córtex temporal, orbital e cingulado, amígdala, tálamo, neurônios do hipocampo e sistema olfativo (ROLF et al., 2018).

É importante notar que para a sobrevivência da migração de neurônios em desenvolvimento nessas regiões cerebrais específicas mencionadas acima (SLAVOV et al., 2015), há regulação da sinalização neurotrófica através do fator de crescimento derivado de células gliais (ROLF et al., 2018).

As células da glia são moduladores do desenvolvimento neural dopaminérgico, sobrevivência e funcionalidade que são estimuladas pela suplementação de vitamina D (SLAVOV et al., 2015).

Portanto, de acordo com as propriedades reguladoras dos fatores neurotróficos, a suplementação de vitamina D atua como uma substância neuroprotetora (SLAVOV et al., 2015).



CAPÍTULO IV: A VITAMINA D É EFICAZ NO PROCESSO INFLAMATÓRIO-INFECCIOSO DE CRIANÇAS HOSPITALIZADAS?



International Journal for Innovation Education and Research

ISSN: 2411-2933



The Use of Vitamin D in The Infectious Process in The Hospital Period in Childhood Effective?

Um total de 1475 artigos foi recuperado e nove artigos foram incluídos em nossa análise. Neste estudo foram inclusos 09 artigos clínicos randomizados com uma amostragem infantil. Todos os estudos foram randomizados e controlados por placebo os quais avaliaram 1074 crianças. As principais características dos estudos são mostradas na Tabela 09.

Quadro 01: Principais características dos estudos incluídos.

Artigo	Identificação do Estudo/País/ Ano	Desenho do Estudo	Amostragem Populacional	Níveis médios em Soro de Vitamina D	Principais Resultados
A	Rey C et al./Espanha/2015.	Ensaio Randomizado (02 semanas)	445 crianças.	19,2 ng/mL	As taxas de infecções respiratórias no período de internação foram menos frequentes nos pacientes com deficiência de Vitamina D3, ao passo que infecções renais e alterações metabólicas foram mais frequentes em pacientes com déficit de Vitamina D3.

Artigo	Identificação do Estudo/País/ Ano	Desenho do Estudo	Amostragem Populacional	Níveis médios em Soro de Vitamina D	Principais Resultados
B	Jian Z et al./China/2018.	Ensaio Randomizado (16 semanas)	400 crianças.	20 ng/mL	A Vitamina D3 apresenta várias funções imunomoduladora a qual inclui a regulação positiva de peptídeos antivirais que fazem parte da imunidade inata e pode inativar vírus tais como influenza.
C	Devi D et al./Índia/2014.	Ensaio Randomizado (01 semana)	146 crianças.	20,0 ng/mL	As taxas de nível de Vitamina D3 foram estatisticamente significativas no período de internação, existe uma eficiência da Vitamina D3 no período de internação hospitalar tanto local como no sistema imune. Crianças hospitalizadas apresentam uma queda significativa nos níveis de Vitamina D3 quando hospitalizadas.
D	Raúl B.B. et al./Chile/2016.	Ensaio Randomizado (37 semanas)	90 crianças.	19,2 ng/mL	Crianças no período admissional com déficit de Vitamina D3 apresentaram elevação no nível sanguíneo de lactato e procalcitonina significativos estatisticamente.
E	Spenta K. et al./Canadá/2011.	Ensaio Randomizado (24 semanas)	97 crianças.	25 ng/mL	Crianças no período de internação apresentaram nível sérico de PTH elevado em indivíduos que apresentavam nível de Vitamina D3 insuficiente. A suplementação de Vitamina D3, doses de 800UI a 1600 UI/dia não apresentou um aumento de CD4 ⁺ em crianças infectadas. A suplementação e Vitamina D3 com dose de 800UI/dia é inadequada em crianças HIV.

Artigo	Identificação do Estudo/País/ Ano	Desenho do Estudo	Amostragem Populacional	Níveis médios em Soro de Vitamina D	Principais Resultados
F	Piyush G. et al./ India/2016.	Ensaio Randomizado (24 semanas)	324 crianças.	12 ng/mL	A administração de suplementação de Vitamina D3 em dose única oral de 10.000 unidades/semana não apresentou recuperação de pneumonia, duração da hospitalização e tempo de eliminação da febre.
G	Joanna J. et al./Polônia/2018.	Ensaio Randomizado (12 semanas)	50 crianças.	20 ng/mL	Ocorreu uma alteração significativa estatisticamente na indução de CD4 ⁺ , CD25 ⁺ , Foxp3 ⁺ . A Vitamina D3 promove a produção de células dendríticas tolerogênicas a qual leva a indução de células reguladoras FOxp3 ⁺ . A Vitamina D3 modula as proteínas ativas das células T através da supressão da secreção de Th1.
H	Duygu O.H. et al./Turquia/2016.	Estudo Randomizado (06 semanas)	74 crianças.	12 ng/mL	Crianças com nível ideal de Vitamina D3 apresentaram nível médio de catelicidina na urina. A frequência de déficit de Vitamina D3 foi significativamente maior nos casos de infecção de trato urinário. Existe uma relação alta de dependência entre o déficit de Vitamina D3 e a permanência em UTI. A Vitamina D3 foi reconhecida com efeito no sistema urinário, com capacidade imunomoduladora contra infecção por <i>Escherichia Coli</i> . A dosagem adequada de Vitamina D pode beneficiar o trato urinário durante períodos infecciosos induzindo a expressão de catelicidina.
I	Galli E. et al./Itália/2015	Estudo Randomizado (24 semanas)	89 crianças.	20 ng/mL	A forma ativa da Vitamina D3 induz a expressão de peptídeos antimicrobianos que ajuda no processo infeccioso da pele e propriedades imunossupressoras da pele.

1.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS - 87 estudos foram removidos por estarem duplicados, permaneceram 1388 recuperados. Com base no título e resumo esses 1388 estudos foram selecionados para possível inclusão no estudo, 375 foram excluídos por não relatarem a presença de grupo controle com uso de placebo durante o processo de suplementação de Vitamina D, 450 estudos usaram crianças e adultos na amostragem pesquisada, 356 estudos não usaram a dose de suplementação de Vitamina D de forma randomizada e informada, 188 estudos não relatou resultados primários com o uso da Vitamina D no processo infeccioso (Quadro 01). Foram incluídos 9 artigos nesta revisão sistemática e metanálise (TABELA 09).

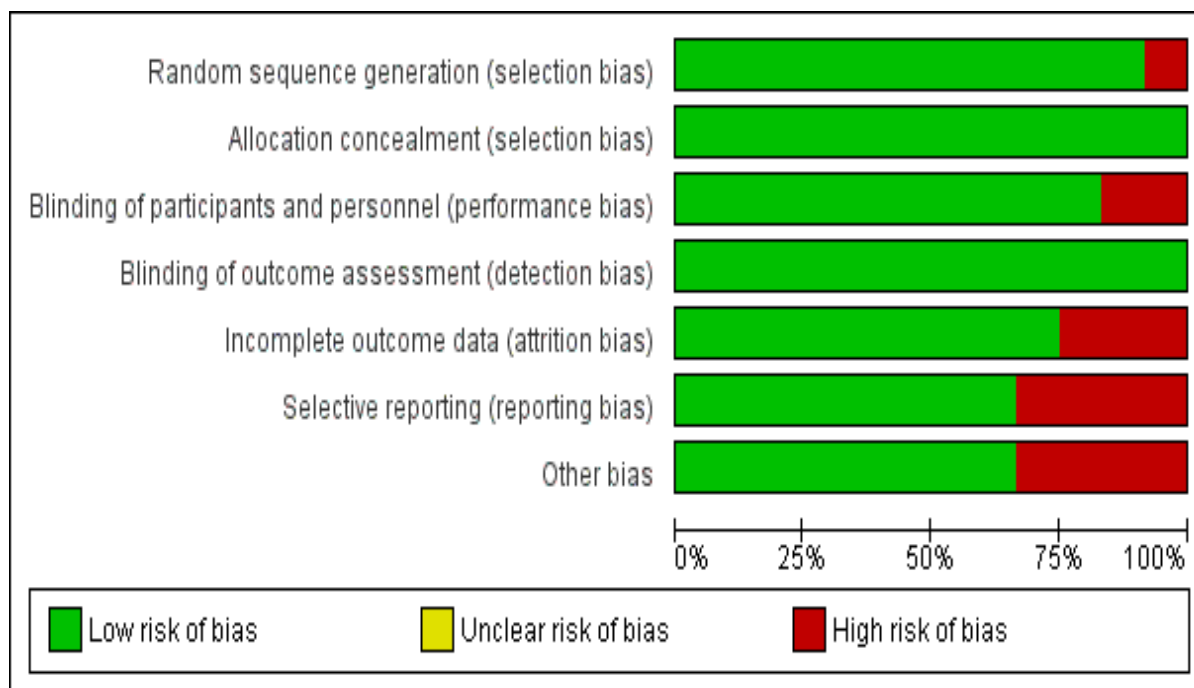
1.2 AVALIAÇÕES DE QUALIDADE E RISCO DE VIÉS – Avaliação de qualidade o resultado é mostrado na Tabela 09. Cinco artigos satisfaziam toda a qualidade dos critérios de avaliação no processo de inclusão nesta revisão sistemática e metanálise (A,B,C,F,I). Em todos os itens analisados, pelo menos 70% dos estudos apresentaram baixo risco de viés (FIGURA 09).

TABELA 09 – Risco de qualidade dos estudos incluídos conforme Down and Black (1998), 2019.

Identificação do Artigo	Reporting (0 – 10)	External validity (0 – 03)	Internal validity – bias (0 – 07)	Confusion - bias of selection (0 – 06)	Power (0 – 5)	Total score
A	10	03	04	05	01	23
B	09	02	04	03	02	20
C	10	03	05	05	01	24
D	08	02	04	04	02	20
E	09	03	09	06	01	24
F	10	03	06	05	01	25
G	09	03	05	05	01	23
H	10	03	04	05	02	24
I	10	03	05	06	02	26

SOURCE: SARA, H. D.; 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. v.52. p.377–384. 1998.

Figura 09 - Risco de viés Gráfico por tipo de viés avaliado.



1.3 RESULTADOS – A metanálise dos objetivos avaliados (processo infeccioso e dosagem suplementada de Vitamina D) são apresentadas na Figura 11.

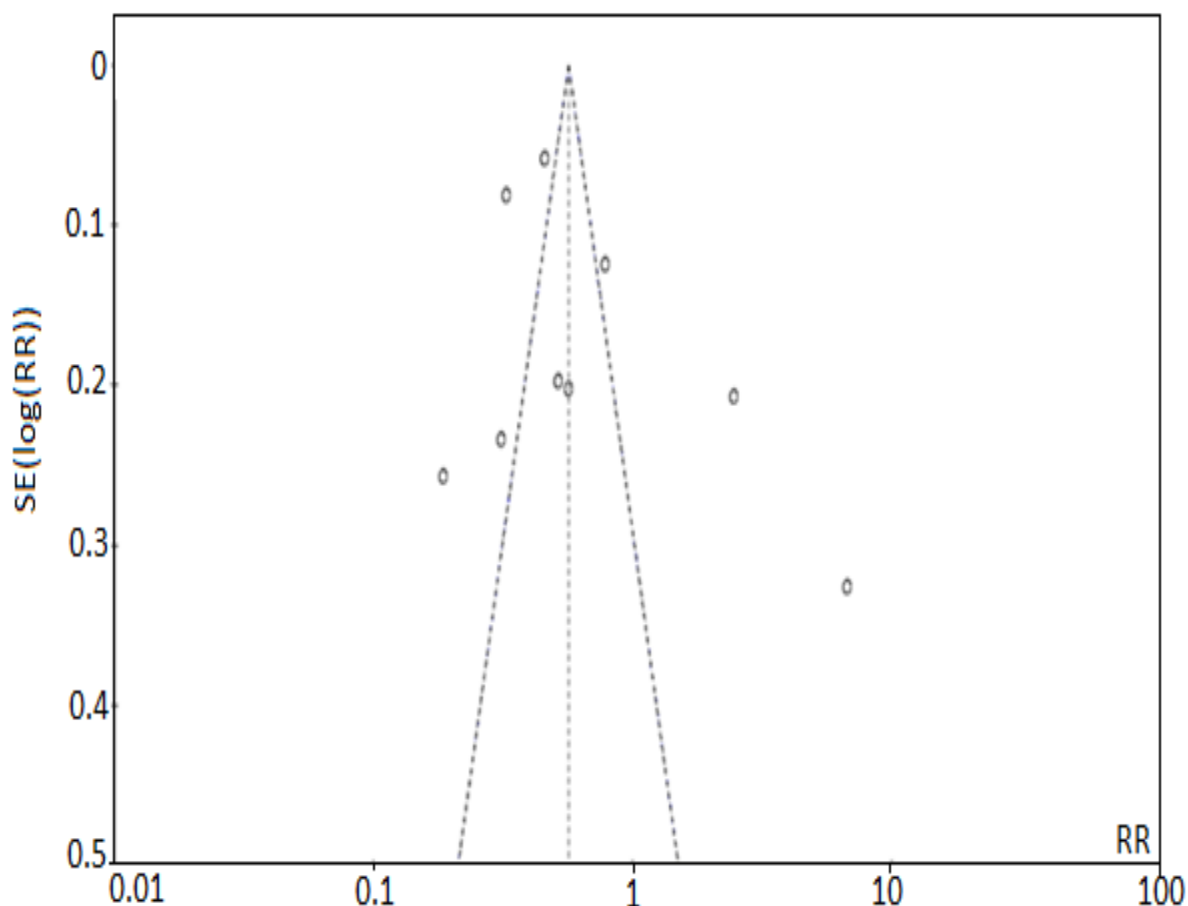
Enquanto, os resultados finais e resultados em médio prazo favoreceram na diminuição do processo infeccioso com altas doses de Vitamina D como verificado na Figura 09, os estudos analisados nesta revisão sistemática e metanálise confirmaram que a suplementação de Vitamina D gera uma eficiente resposta imunológica positiva em situações de processo de internação hospitalar, no entanto, dois estudos de suplementação com Vitamina D na presente metanálise não demonstrou resultados satisfatório ou de proteção imunológica no período de internação hospitalar (Figura 11).

Ainda na Figura 11, um total de 07 estudos [A, B, D, E, F, G, H] reportou um efeito positivo na atenuação imunológica após suplementação de Vitamina D e essa análise de sensibilidade revelou que cinco estudos foram os contribuintes para esses resultados [A, B, C, F, I] e nenhuma limitação no processo de avaliação de qualidade foi encontrado nos estudos.

Foi encontrada heterogeneidade nos resultados finais das análises ($I^2=97\%$), as estimativas OR também foram estatisticamente significantes para incidência de melhora no processo infeccioso (OR=0,35; IC=95%: 0,16-0,77) o que indica melhora no sistema imunológico no processo infeccioso conforme o aumento da dosagem no processo de

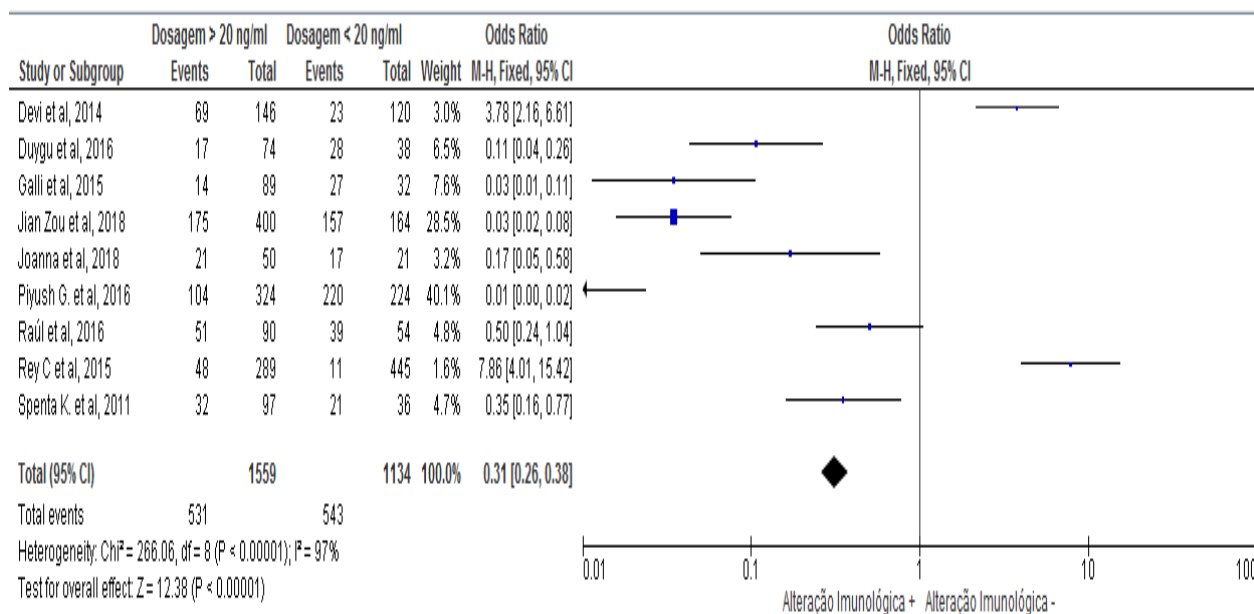
suplementação de Vitamina D em crianças hospitalizadas em comparação com doses menores (OR= 7,86; IC 95%: 4,01-15,42) (FIGURA 11).

Figura 10 – Caracterização da heterogeneidade nos estudos inclusos conforme a eficácia da Vitamina D, 2019.



Apesar do pequeno número de estudos incluídos nesta metanálise para ser examinado, a assimetria avaliada do gráfico do funil foi possível destacar que existe um viés de risco pequeno em relação aos estudos inclusos (Figura 10).

Figura 11 – Eficácia do agrupamento no intervalo de confiança da razão de risco para resultado na dosagem de Vitamina D3 versus mudanças imunológicas na criança.



1.4 DISCUSSÃO

A suplementação de Vitamina D teve efeito no número total de alterações positivas em células de defesa imunológica (aumento) quando comparado com o grupo controle e o efeito foi estatisticamente significativo ($p < 0,00001$).

Sendo assim, o presente estudo de revisão sistemática e metanálise sugere que a suplementação de Vitamina D tem efeito significativo imunomodulador na produção de células de defesa do organismo (leucócitos, linfócitos e neutrófilos plasmáticos, por exemplo).

Este estudo destaca que as células do sistema imune expressam os receptores da Vitamina D e retrata mecanismos intracelulares capazes de converter a $[25(OH)D]$ em sua formulação ativa, no caso, $[1,25(OH)_2D]$ (Figura 11), ou seja, a Vitamina D tem função imunomoduladora [SPENTA et al., 2011].

Observa-se no Gráfico 04, que nos estudos inclusos e analisados nesta revisão sistemática e metanálise a suplementação de Vitamina D foi predominantemente aplicada aos grupos em tratamento para comparação dessas com sua aplicação em grupos controles (JIAN et al., 2018),

logo, a Vitamina D desempenhou um papel essencial na imunidade adaptativa e inata [SPENTA et al., 2011].

Essa funcionalidade no sistema imune ocorre devido à ativação mediada pela Vitamina D através dos receptores do tipo Toll-like (RAÚL et al., 2016), onde aumenta a resistência ao peptídeo antimicrobiano catelicidina humano diminuindo a vulnerabilidade às infecções bacterianas (DUYGU et al., 2016).

Ao realizar a comparação na dosagem inferior a 20 nmol/L os estudos selecionados evidenciaram aumento no processo infeccioso do período de internação hospitalar com aumento na frequência de morte com processo infeccioso (PIYUSH et al., 2016).

Essa metanálise através do Gráfico 04 demonstra a redução significativa nos sintomas do processo infecciosos comparado a crianças que não realizaram a suplementação de Vitamina D (Grupo Controle).

Constatou-se na Figura 09 um aumento na linha de base percentual celular de CD4 +, CD25 + e Foxp3 + durante o período de internação nos grupos comparados ao placebo, alterações ocorridas devido aos níveis de Vitamina D e devido à suplementação de Vitamina D.

A Vitamina D traz melhora imunológica na população infantil hospitalizada, através do aumento nos níveis séricos de imunoglobulinas IgA e IgG (ROSS et al., 2011; DEVI et al., 2014) com aumento periférico nos níveis séricos de IgM em crianças suplementadas com Vitamina D.

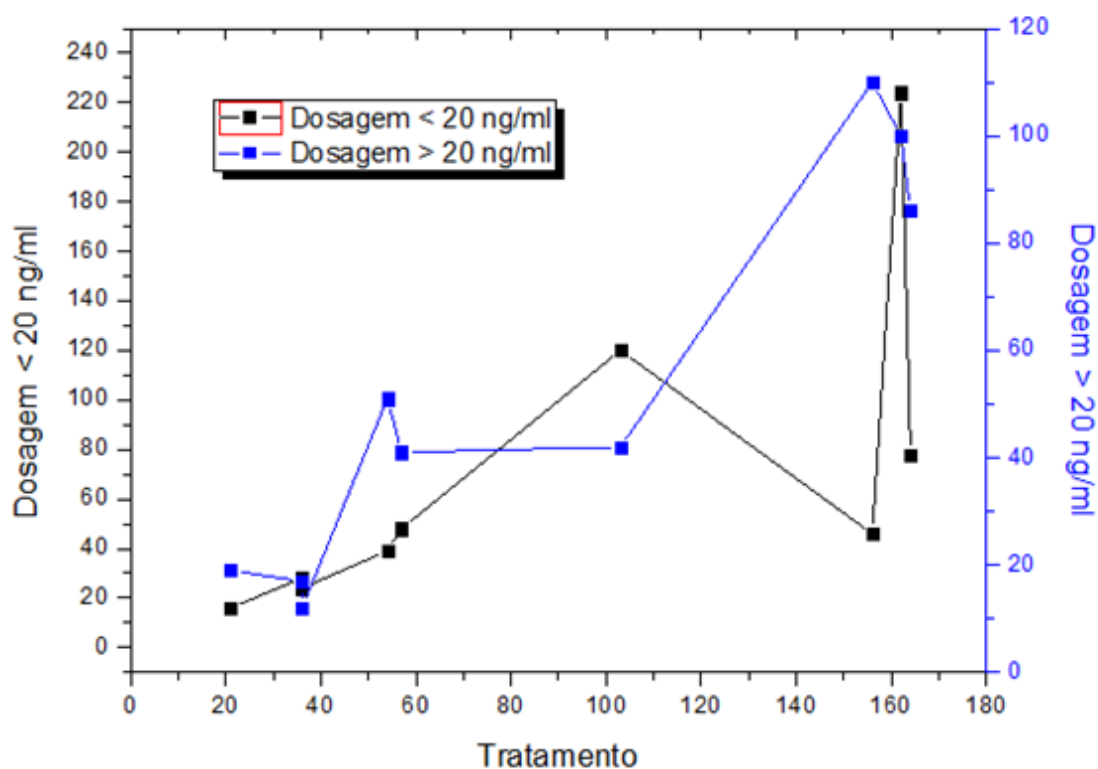
Assim como, um aumento da catelicidina sérica (SPENTA et al., 2011), um peptídeo antimicrobiano responsável pela ação de reforço imunitário devido à suplementação de Vitamina D, ou seja, reduziu a frequência significativamente de complicações hospitalares, tais como, pneumonia, sepse ou outras infecções (JOANNA et al, 2018).

Nesta revisão sistemática e metanálise conforme a Figura 11 apenas um estudo randomizado, duplo cego, com controle através de placebo, fez uso de Vitamina D cuja suplementação foi realizada na dosagem oral em dose única semanal de 100.000 unidades para crianças de 6 meses a 5 anos nos casos de infecções respiratórias e apresentou um aumento nos níveis séricos de IgM em crianças suplementadas com Vitamina D a catelicidina sérica, e devido a alta suplementação em

dose de Vitamina D ocorreu o aumento de um peptídeo antimicrobiano o qual foi o responsável pelo aumento no reforço imunitário com a suplementação da Vitamina D (SPENTA et al., 2011).

Neste estudo de revisão sistemática e metanálise observa-se no Gráfico 04 um potencial efeito benéfico da Vitamina D na contagem de CD4+, pois os efeitos da Vitamina D incluem tanto os efeitos imunoestimulantes e imunossupressor, isso pode trazer questionamentos em relação à dosagem, no caso, >1600 UI/dia pode apresentar consequências adversas imprevistas (DEVI et al., 2014), logo, existe a necessidade de monitorar continuamente os níveis séricos de Vitamina D ativa e a função imunológica de pacientes infectados no processo hospitalar, os quais, forem suplementados com Vitamina D (VENKANTRAM et al., 2011; SPENTA et al., 2011).

Gráfico 4 – Monitoramento dos níveis séricos de Vitamina D na suplementação correlacionado na ativação e função imunológica de pacientes pediátricos infectados no processo hospitalar dos artigos incluídos.



Este estudo demonstrou uma relação direta entre o nível de Vitamina D e a

mortalidade, no caso, os níveis baixos de Vitamina D na admissão estavam diretamente associadas aos agravamentos imunológicos (LEE et al., 2009; SPENTA et al., 2011).

Esta revisão sistemática e metanálise reforçou que os pacientes internados em unidades de terapia intensiva tiveram elevada incidência de hipovitaminose D em todas as faixas etárias, entretanto a diferença foi estatisticamente significativa em faixas etárias mais elevadas, no caso, crianças de 08 anos a 09 anos.

Este estudo destaca que a suplementação de Vitamina D com dosagens acima de 50.000 UI/semana é segura e protetiva contra infecções no trato respiratório agudo (Gráfico 4).

Reforça-se que a Vitamina D tem várias funções imunomoduladoras incluindo a regulação de peptídeos antivirais que fazem parte da imunidade inata humana e pode, por exemplo, inativar o vírus influenza (KAWCHAK et al., 2007; ZAGO et al., 2007; SEARING et al., 2010; JIAN et al., 2018).



CONCLUSÃO FINAL

A síntese da evidência mostrou que o déficit de Vitamina D é elevado em pacientes com diagnóstico de sepse.

Existe uma relação direta com a melhora clínica no paciente com sepse em suplementação de Vitamina D, que demonstra uma maior redução nos indicadores da intensidade da disfunção orgânica, ou seja, a Vitamina D é cada vez mais reconhecida como um importante agente com função imunológica e pode ser um fator preventivo no desenvolvimento da sepse em pacientes em terapia intensiva.

Comprovou-se que a suplementação de Vitamina D (igual ou maior a 50 UI/semana) é mais eficaz quando comparada a doses de suplementação inferiores.

Provou-se que a suplementação de Vitamina D nos pacientes com EM é eficaz e pode ser usada como opção associada ao tratamento, pois, apresenta um papel protetor difuso contra vários surtos de remissão.

As doses de suplementação de Vitamina D (igual ou superior a 50.000 UI/semana) são apropriadas para restaurar os parâmetros neuroimunológicos quando usado em 12 semanas.

Constatou-se que a prevalência elevada de hipovitaminose D sérica em paciente infantil em período de internação hospitalar desencadeia alterações no sistema imunológico grave, assim como a diminuição das sequelas de defesa bacterianas e uma associação ao aumento do tempo de internação hospitalar e processo infeccioso e um crescente número de mortes.

E a suplementação com vitamina D há evidências de melhora nos quadros clínicos e na resposta imunológica, com aumento nos níveis séricos de imunoglobulinas IgA e IgG, principalmente da catelecidina sérica, reduzindo as complicações hospitalares, tais como pneumonia, sepse e outras infecções.



Esses achados destacam a necessidade urgente de mais pesquisas e orientações para os profissionais de saúde quanto à dose e duração da intervenção a ser administrada no tratamento associado a doenças autoimunes, inflamatório-infecciosa e desmielinizantes.



REFERÊNCIAS:

- ABDELFATAH, M. et al. Low Vitamin D Level and Impact on Severity and Recurrence of Clostridium difficile Infections. **BMJ Journals**. v. 63. n. 1. p.17-21. 2015.
- ADORINI, L; PENNA, G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. **Nature Clinical Practice Rheumatology**. v.4. p.404-412. 2008.
- AL-ZUBAIDI, M. A. The effect of interferon Beta-1B and methylprednisolone treatment on the serum trace elements in Iraqi patients with multiple sclerosis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v. 6. n. 6. p. 994 – 998. Aug.. 2012.
- ALVES, FS; FREITAS, FG; BAFI, AT; AZEVEDO, LC; MACHADO, FR. Concentração sérica de vitamina D e disfunção orgânica em pacientes com sepse grave e choque séptico. **Revista brasileira de terapia intensiva**. v.27. n.04. p.376-382. 2015.
- ARNSON, Y; GRINGAUZ, I; ITZHAKY, D; AMITAL, H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. **QJM an International Journal of Medicine**. v.105. n.7. p.633-9. 2012.
- AMREI, K; KH, SH; WAGNER, G; HOLL, A; PIEBER, TR; SMOLLE, KH; STOJAKOVIC, T; SCHNEDL, C; DOBNIG, H. 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**. v.15. n.02. p.R104. 2011.
- ATEF, S.H. Vitamin D assays in clinical laboratory: Past, present and future challenges. **J Steroid Biochem Mol Biol**. v.175. p.136-137. 2018.
- BANWELL, B.; BAR-OR, A.; ARNOLD, D.L.; SADOVNICK, D.; NARAYANAN, S.; MCGOWAN, M. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. **Lancet Neurol**. v. 10. n. 5. p. 436–45. May. 2011.
- BLAKEMORE, W.F. Ethidium bromide induced demyelination in the spinal cord of the cat. **Neuropathology and Applied Neurobiology**. v.8. p.365-375. Sept. 1982.
- BERTOTTI, A. P.; LENZI, M.S.R.; PORTES, J.R.M. O portador de Esclerose Múltipla e suas formas de enfrentamento frente à doença. **Barbarói**. n. 34. p. 101-24. jan./jul. 2011.
- BERWICK, M; KESLER, D. Ultraviolet radiation exposure, vitamin D, and cancer. **Photochemistry and Photobiology**. v.81. n.6. p.1261-6. 2005.
- BIKLE, D.D. Chapter one - Vitamin D regulation of immune function. **Elsevier**. v. 86. p.1-21. 2011.
- BIKLE, D.D et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. **Br J Clin Pharmacol**. v.84. n.10. p.2194-2207. 2018.

BISCHOFF-FERRARI, HA; DAWSON-HUGHES, B; STAEHELIN, HB; ORAV, JE; STUCK, AE; THEILER, R; WONG, JB; EGLI, A; KIEL, DP; HENSCHKOWSKI, J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**. v.339. b3692. 2009.

BJELAKOVIC, G; GLUUD, LL; NIKOLOVA, D; WHITFIELD, K; WETTERSLEV, J; SIMONETTI, RG; BJELAKOVIC, M; GLUUD, C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v.7. 2014.

BÄREBRING, L; SCHOENMAKERS, I; GLANTZ, A; HULTHÉN, L; JAGNER, Å; ELLIS, J. Vitamin D status during pregnancy in a multi-ethnic population-representative Swedish cohort. **Nutrients**. v.8. p.655. 2016.

BOUILLON, R; OKAMURA, W.H; NORMAN, A.W. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. **Endocr Rev**. v. 16. n. 2. p. 200-57. Apr. 1995.

BOLTON, C; GATES, J; GIOVANONNI, G. Serum Levels of 25-hydroxy vitamin D in normal Biozzi and C57BL/6 mice and during the course of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. **Inflammation Research**. V.62. n.7. p. 659-67. Jul. 2013.

BUCHOWSKI, MS; TOWNSEND, DW; WILLIAMS, R; CHEN, KY. Patterns and energy expenditure of free-living physical activity in adolescents with sickle cell anemia. **J Pediatr**. v.140. p.92. 2002.

BUSSAB, M.O; MORETTIN, P.A. Estatística Básica. In: BUSSAB, M.O. (Org.). **População e Amostra**. 5. Ed. São Paulo. Saraiva. Cap. 8. p. 181-82. 2003.

BUISON, A.M.; KAWCHAK, D.A.; SCHALL, J; OHENE-FREMPONG, K.; STALLINGS, V.A; ZEMEL, B.S. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. **J Pediatr**. v.145. p.622---7. 2004.

BRUM, D. G; COMINI-FROTA, E. R; VASCONCELOS, C. C. F; DIAS-TOSTA, E. Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq. Neuropsiquiatria**, v. 72, n. 2 (III –IV), p. 3-7, January. 2014.

CHARLES, B.; KENNETH, B.; FREDEEN, J. Concepts, Instrumentation and Techniques in Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry. PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Printed in USA, 2004.

CAMERON, LK. et al. Vitamin D levels in critically ill patients with acute kidney injury: a protocol for a prospective cohort study (VID-AKI). **BMJ Open**. 2017.

CHEN, Z. et al. Association of Vitamin D Status of Septic Patients in Intensive Care Units With Altered Procalcitonin Levels and Mortality. **J Clin Endocrinol Metab**. v.100. n.2. p.516–523. 2015.

CALLEGARO, D; GOLDBAUM, M; MORAIS, L; TILBERY, CP; MOREIRA, MA; GABAI, AA et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil. **Acta Neurol Scand.** v.104. n. 4. p.208-13. 2001.

COSKUN, S; SIMSEK, S; CAMKURT, MA; CIM, A; CELIK, SB. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene and serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with autism spectrum disorder. **Gene.** v.588. n.2. p.109–14. 2016.

CHAUDHURI, J.R.; MRIDLULA, K.R.; UMAMAHESH, M.; BALARAJU, B., BANDARU, S. Association of serum 25-hydroxyvitamin D in multiple sclerosis: a study from India. **Neurological disorders and stroke international.** v.01. Issue 01. Article 1006. 2018.

COCCO, E.; MELONI, A.; MURRU, M.R.; CORONGIU, D.; TRANQUILLI, S.; FADDA, E.; MURRU, R.; SCHIRRU, L.; SECCI, M.A.; COSTA, G.; ASUNIS, I.; FENU, G.; LOREFICE, L.; CARBONI, N.; MURA, G.; OSATELLI, M.C.; MARROSU, M.G. Elements responsive to vitamin D in the HLA-DRB1 promoter region in the alleles associated with multiple sclerosis in Sardinia. **PloSOne.** v.07. n.07. e41678. 2012.

COSTACURTA, F.F. **Ginástica laboral : revisão sistemática / Franciela Costacurta Fernandes.** - 2018. 188 p. : il.; 21 cm. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Criciúma, 2018.

DTMaM, G.J.M. Diagnosis of multiple sclerosis. **Handbook of Clinical Neurology.** v. 12. p. 318-42. 2014.

DESAI, T.K.; CARLSON, R.W.; GEHEB, M.A. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. **The American Journal of Medicine.** v.84. p.209-214. 1998.

DE SOUZA, K.C.; DAMIÃO, J.J.; SIQUEIRA, K.S.; DOS SANTOS, L.C.; DOS SANTOS, M.R. Nutritional follow-up of children with sickle cell anemia treated in a primary care unit. **Rev Paul Pediatr.** v.26. p.400-4. 2008.

DEVI, D.; SURESH, K.; NARESH, S.; RAKESH, K.; MEENU, S.; SUNIT, S. Fall in Vitamin D Levels during Hospitalization in Children. **International Journal of Pediatrics.** Article. 6 pages. 2014.

DRECHSLER, C.; PILZ, S.; OBERMAYER-PIETSCH, B.; VERDUIJN, M.; TOMASCHITZ, A.; KRANE, V.; ESPE, K.; DEKKER, F.; BRANDENBURG, V.; MÄRZ, W.; RITZ, E.; WANNER, C. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in hemodialysis patients. **European Heart Journal,** v.31. p.2253-2261. 2010.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M.C.; TAKAHASHI, R.F.; BERTOLOZZI, M.R. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista da Escola de Enfermagem USP.** v.45. n.05. p.1260 – 1266. 2011.

DOWNS, S.H.; 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. **Journal of Epidemiology & Community Health.** v.52. p.377–384. 1998.

DUYGU O.H.; DEMET A.; BULENT H.; FERHAT C.; GOKHAN A.; MUSTAFA K.; TUBA M.; SELAMI S.; FERHAN K. The Association between Serum 25-Hydroxy Vitamin D Level and Urine Cathelicidin in Children with a Urinary Tract Infection. **Clin Res Pediatr Endocrinol.** v.8, n.3, p.325-329. 2016.

DWYER, T. Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a meta-regression analysis. **American Journal of Epidemiology.** v.168. p.358-365. 2008.

DE PASCALE G, *et al.* Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. v. 22. **Critical Care.** Issue 5. p.456.e7–456.e13. 2016.

DIAZ-FUENTES, G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. **Critical care.** v.15. n. R292. p.07-09. 2011.

EYLES, D.W.; SMITH, S.; KINOBE, R.; HEWISON, M.; MCGRATH, J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. **J Chem Neuroanat.** v..29, n. 1, p. 21 - 30. Jan. 2005.

FARIAS, A.S.; SPAGNOL, G.S.; BORDEAUX-REGO, P.; OLIVEIRA, C.O.; FONTANA, A.G.; DE PAULA, R.F.; SANTOS, M.P.; PRADELLA, F.; MORAES, A.S.; OLIVEIRA, E.C.; LONGHINI, A.L.; REZENDE, A.C.; VAISBERG, M.W.; SANTOS, L.M. Vitamin D3 induces IDO(+) tolerogenic DCs and enhances Treg, reducing the severity of EAE. **CNS. Neurosci. Ther.** V. 19, n. 4, p. 269 - 277. April. 2013.

FRAGOSO, Y.D.; PEREIRA M. Prevalence of multiple sclerosis in the city Santos, SP. **Rev Bras Epidemiol.** v.10. n.4. p.479-82. 2007.

FERNELL, E.; BEJEROT, S.; WESTERLUND, J.; MINISCALCO, C.; SIMILA, H.; EYLES, D. et al. Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. **Mol Autism.** v.6. n.3. 2015.

FIXLER, J.; STYLES, L. Sick cell disease. **Pediatr Clin N Am.** v.49. p.1193-210. 2002.

FLYNN L, et al. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. **Critical Care.** v. 203. Issue 3. p.379–382. 2012.

GALLI, L.R.R.; CARELLO, P.G.; GIAMPIETRO, P.; PANEI, P.M. Serum Vitamin D levels and Vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children. **Eur Ann Allergy Clin Immunol.** v.47. n.2. p.41-47. 2015.

GAERTNER, S.; GRAAF, K.L.; GREVE, B.; WEISSERT, R. Antibodies against glycosylated native MOG are elevated in patients with multiple sclerosis. **Neurology.** v. 63, n. 28, p. 2238-38, dec. 2004.



GRANT, W.B; HOLICK, M.F. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. **Altern Med Rev.** v. 10, p. 94-111, June. 2005.

GRAÇA, D.L. The presence of lymphocytes in a toxically induced demyelinating process of the central nervous system. **Microscopia Electronica y Biologia Celular**, v.12, n.1, p.17-21, 1988.

GRAÇA, D.L. Desmielinização tóxica do sistema nervoso central. I. Ação de uma droga intercalante gliotóxica na medula espinhal de ratos Wistar. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 47, n. 3, p.263-2677, 1989a.

GRAÇA, D.L. Desmielinização tóxica do sistema nervoso central. II. Aspectos biológicos das células de Schwann observados durante o processo de reparação do tecido. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.47, n.3, p.268-273, 1989b.

GRACA, D.L.; BLAKEMORE, W.F. Delayed remyelination in rat spinal cord following ethidium bromide injection. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v.12, n.6, p.593-605, dec. 1986.

GRACA, D.L.; BONDAN, E.F.; PEREIRA, L.A.V.D.; FERNANDES, C.G.; MAIORKA, P.C. Behaviour of oligodendrocytes and Schwann cells in an experimental model of toxic demyelination of the central nervous system. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.59, n.2B, p.358-361, 2001.

GRAÇA, D.L; BONDAN, E.F; PEREIRA, L.A.V; MAIORKA, P.C. **Biologia da desmielinização e remielinização: a base da esclerose múltipla**. Editora UFSM. 239 f. 2011.

GRANT,W.B.; CROSS, H.S.; GARLAND, C.F.; GORHAM, E.D.; MOAN, J.; PETERLIK, M.; POROJNICU, A.C.; REICHRATH, J.; ZITTERMANN, A. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol.* v. 99. p.104–113. 2009.

GRANT W.B.; SOLES C.M. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. **Dermato endocrinol.** 1. v.4. p.223–8. 2009.

GREENE-FINESTONE, L.S.; BERGER, C.; DE GROH, M.; HANLEY, D.A.; HIDIROGLOU, N.; SARAFIN, K.; POLIQUIN, S.; KRIEGER J.; RICHARDS, J.B. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. **Osteoporos Int.** v.22. p.1389–1399. 2011.

GINDE, A.A.; CAMARGCA, J.R.; SHAPIRO, N.I. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. **Academic Emergency Medicine.** v.18. n.5.p.551-4. 2011.

HASHEMI, R.; MORSHEDI, M.; JAFARABADI, I.; et al. Anti-inflammatory effects of dietary Vitamin D3 in patients with multiple sclerosis. *Neurology Genetics.* 04. 6. 01-08. 2018.

HAMADA , Y.; FUKAGAWA, M. The pleiotropic effects of vitamin D on kidney disease. **Clinical Calcium.** v.5. p.712-7. 2007.



HAFLER, D. A.; SLAVIK, J. M.; ANDERSON, D.M.; O'CONNOR, K.C., DE, J.P.; BAECHER-ALLAN, C. Multiple Sclerosis. **IMUNOLOGICAL REVIEWS**, v. 204, n. 204, p. 208-231, Apr. 2005.

HEWISON, M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. **Mol Cell Endocrinol**. v. 321, n. 2, p. 103-11. June, 2010.

HEWISON, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. **Endocrinol Metab Clin North Am**. v. 39, n. 2, p. 365-79. 2010b.

HOLICK M.F. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**. v.357. n.3, p.266-81. 2007.

HOLICK, M.F.; BINKLEY, N.C.; BISCHOFF-FERRARI, H.A; GORDON, C.M; HANLEY, D.A; HEANEY, R.P; MURAD, M.H; WEAVER, C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J. Clin Endocrinol Metab**. v. 96, n. 12, p. 1911-1930. Jul., 2011.

HUSEREAU, D.; DRUMMOND, M.; PETROU, S.; CARSWELL, C.; MOHER, D.; GREENBERG, D.L. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. **Cost Eff Resour Alloc**. v.11. n.6. 2013.

HU, J.; LUO, Z.; ZHAO, X.; CHEN, Q.; CHEN, Z.; QIN, H.; YINGFEN, Q.; XINGHUAN, L.; YINGJUN, S. Changes in the calcium-parathyroid hormone-vitamin d axis and prognosis for critically ill patients: a prospective observational study. **PLoS One**. v.08. n.09. p.e75441. 2013.

HAN, J.E; et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A pilot double blind randomized controlled trial. **Journal of Clinical & Translational Endocrinology**. v. 4: p.59–65. 2016.

HARRIS, S.S.; ECCLESHALL, T.R.; GROSS, C.; DAWSON-HUGHES, B.; FELDMAN, D. The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. **J Bone Miner Res**. v.12. p.1043–8. 1997.

HOLMOY, T.; LINDSTROM, C.J.; ERIKSEN, E.F.; STEFFENSEN, L.H.; KAMPMAN, M.T. High dose Vitamin D supplementation does not affect biochemical bone markers in multiple sclerosis – randomized controlled trial. **BMC Neurology**. v.17. n.67. p.01-06. 2017.

JENG, L.; YAMSHCHIKOV, A.V.; JUDD, S.E.; BLUMBERG, H.M.; MARTIN, G.S.; ZIEGLER, T..R.; TANGPRICHA, V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. **Journal of Translation of Medicine**. v.7. n.28. p.07–9. 2009.

JANGHORBANI, M.; SHAYGANNEJAD, V.; HAKIMDAVOOD, M.; SALARI, M. Trace Elements in Serum Samples of Patients with Multiple Sclerosis. **Athens Journal of Health**. v. 4, n. 2. p. 145-54, June. 2017.

JOANNA, J.; WŁODZIMIERZ, S.; BŁAŻEJ, R.; PAWEŁ, M.; DANIELA, P.; KATARZYNA, W.K.; IWONA, S. Clinical and immunological effects of vitamin D supplementation during the pollen season in children with allergic rhinitis. **Arch Med Sci**. January . 2018.

KATSAVOS, S.; ANAGNOSTOULI, M. Biomarkers in Multiple Sclerosis: An Up-toDate Overview. **Multiple Sclerosis International**. v. 2013. p.1 – 20, dec., 2013.

KOCH-HENRIKSEN, N.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. **Lancet Neurol**. v. 9. n. 5. p. 520–32. may. 2010.

KRIEGEL, M.A.; MANSON, J.E.; COSTENBADER, K.H. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? A systematic review. **Semin Arthritis Rheum**. v.40. p.512-31. e8. 2011.

KAWCHAK, D.A.; SCHALL, J.I.; ZEMEL, B.S.; OHENE-FREMPONG, K.; STALLINGS, V.A. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. **J Am Diet Assoc**. v.107. p.843-8. 2007.

KHATKHATAY, M.I. Genetic factors contributing to osteoporosis: Study of vitamin D receptor polymorphism and estrogen receptor gene in Indian population. **Hum Mol Genet**. v.15. p.1633–9. 2004.

KOCOVSKA, E.; ANDORSDDOTTIR, G.; WEIHE, P.; HALLING, J.; FERNELL, E.; STORA, T.; et al. Vitamin d in the general population of young adults with autism in the Faroe Islands. **J Autism DevDisord**. v.44. n.12. p.2996–3005. 2014.

KOPP, S.; KELLY, K.B.; GILLBERG, C. Girls with social and/or attention deficits: a descriptive study of 100 clinic attenders. **J AttenDisord**. v.14. n.2. p.167–81. 2010.

KOUCHAKI, E.; AFARINI, M.; ABOLHASSANI, J.; MIRHOSSEINI, N.; BAHMANI, F.; MASOUD, S.; ASEMI, Z. High-dose ω -3 Fatty Acid Plus Vitamin D3Supplementation Affects Clinical Symptoms and Metabolic Status of Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **The Journal of Nutrition**. 2018.

KESBY, J.P.; et al. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. **Mol Cell Endocrinol.,Londres**. v.5. n.347. p.121- 7. 2011.

KNEKTP, E.; et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. **Arch Neurol**. v.67. n.67. p.808-11. 2010.

KOVEN, N.S.; CADDEN, M.H.; SANGITA-MURALI, B.S.; ROSS; M.K. Vitamin D and long-term memory in multiple sclerosis. **Cogn behave neurol**. v.26. n.03. p.155-160. 2013.

LEKARSKI, M.P. Oxidative stress in multiple sclerosis. **NCBI**, v. 27. n. 162. p. 499-502, dec. 2009.

LOOKER, A.C.; DAWSON-HUGHES, B.; CALVO, M.S.; GUNTER, E.W.; SAHYOUN, N.R. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 30. n. 5. p. 771-7. may. 2002.



LEE, P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. **Best & Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.25. n.05. p.769-81. 2011.

LEE, P.; EISMAN, J.A.; CENTER, J.R. Vitamin D deficiency in critically ill patients. **The New England Journal of Medicine**. v. 360. n.18. p.1912-4. 2009.

LEAF, D.E.; RAED, A.; MICHAEL, W.; DONNINO, M.W.; ADIT, A.; GINDE, S.S.; WAIKAR, L. Randomized Controlled Trial of Calcitriol in Severe Sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.190. n.5. 2014.

LASKY-SU, J.; DAHLIN, A.; LITONJUA, A.A.; ROGERSA, J.; MICHAEL, J.; MCGEACHI, E.; BARON, R.M.; GAZOURIAN, L.; BARRAGAN-BRADFORD, D.; FREDENBURGH, L.E.; CHOAM, K.; MOGENSEN, K.M.; SADEQ, A.; QURAISH, I.; AMREIN, K.; KENNETH, B.C. Metabolism alterations in severe critical illness and vitamin D status. **Critical Care**. v.21. p.193. 2017.

LISKER, R.; LOPEZ, M.A.; JASQUI, S.P.D.; LEON, R.S.; CORREA, R.R.; SANCHEZ, S.; MUTCHINICK, O.M. Association of vitamin D receptor polymorphisms with osteoporosis in Mexican postmenopausal women. **Hum Biol**. v.75. n.3. p.399–403. 2003.

MCGUINNESS, M.C.; SMITH, K. D. Cerebral inflammation in X-linked adrenoleukodystrophy. **Archivum immunologiae et therapiae experimentalis**. v. 47. n. 5. p. 281-7. 1999.

MAEDA, S.S. **Análise dos fatores determinantes para as concentrações de 25-hidroxi-vitamina D em diferentes populações da cidade de São Paulo: The São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES)**. 156 f. Tese (Doutorado em Neurociências) - Universidade Federal de São Paulo/USP. São Paulo. 2010.

MOROMIZATO, T.; TAKUHIRO, M.D.; LITONJU, A.; AUGUSTO, A.M.D.; BRAUN, M.P.H.; ANDREA, B.M.D.; GIBBON, S.; FIONA, K.M., GIOVANNUCCI; EDWARD, M.D.; CHRISTOPHER, S.C.D.; KENNETH, B.M. D. Association of low serum levels of 25-hydroxyvitamin D and sepsis in critically ill patients. **Critical Care Medicine**. v.42. n.1. p.97-107. 2014.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement - **PRISMA Group**. **PLoS Med**. v.21. n. e1000097. 2009.

MITCHELL, M.J.; KAWCHAK, D.A.; STARK, L.J.; ZEMEL, B.S.; OHENE-FREMPONG, K.; STALLINGS, V.A. Brief report: parent perspectives of nutritional status and mealtime behaviors in children with sickle cell disease. **J Pediatr Psychol**. v.29. p.315---20. 2004.

MOROMIZATO, T.; et al. Association of Low Serum 25- Hydroxyvitamin D Levels and Sepsis in the Critically Ill. **Critical Care Medicine**. v.42. Issue 1: p.97–107. 2014.

MISRA, M.; PACAUD, D.; PETRYK, A.; COLLETT-SOLBERG, P.F.; KAPPY, M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. **Pediatrics**. v.122. p.398-417. 2008.

MCKINNEY, J.D; BAILEY, B.A; GARRETT, L.H; PEIRIS, P.; MANNING, T.; PEIRIS, A.N. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. **Journal of the American Medical Directors Association**. v.12. n.3. p.208-11. 2011.

NORMAN, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **Am J Clin Nutr**. v. 88(suppl), n. 2, p. 491S-9S, august. 2008.

NIERMAN, D.M.; MECHANICK, J.I. Bone hyperresorption is prevalent in chronically critically ill patients. **Chest**. v.114. n.4. p. 1122-8. 1998.

NAIR, P.; et al. A Randomized Study of a Single Dose of Intramuscular Cholecalciferol in Critically Ill Adults. **Critical Care Medicine**. v.43. Issue 11: p.2313–2320. 2015.

NEAL, L.J. Using rehabilitation theory to teach medical-surgical nursing to undergraduate students. **RehabilNurs**. v.26. n.2. p.72-7. 2001.

OKSENBERG, J.R.B.S.; SAWCER, S.; HAUSER, S.L. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. **Nat Rev Genet**. v. 9, n. 7, p. 516-26, june. 2008.

PIETRAS, S.M.; OBAYAN, B.K.; CAI, M.H.; HOLICK, M.F. Vitamin D treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to years. **Arch Intern Med**. v.169. p.1806–1808. 2009.

POSER, S.; POSER, W. Multiple sclerosis and gestation. **Neurology**, v. 33, n. 11, p. 1422-1427, nov. 1983.

PREMAOR, M.O; FURLANETTO, T.W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arq. Bras Endocrinol Metab**, v. 50. n. 1. p. 25-37, Fev. 2006.
PONSONBY, A.L.; PEZIC, A.; ELLIS, J.; MORLEY, R.; CAMERON, F.; CARLIN, J.; DWYER, T. Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a metaregression analysis. **American Journal of Epidemiology**, v.168. p.358-365. 2008.

PILZ, S.; DOBNIG, H.; FISCHER, J.E.; WELLNITZ, B.; SEELHORST, U.; BOEHMB O.; MÄRZ, W. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. **Stroke**. v.39. p.2611-2613. 2008.

PECOVNIK-BALON, B.; JAKOPIN, E.; BEVC, S.; KNEHTL, M.; GORENJAK, M. Vitamin D and mortality as a novel nontraditional risk factor for mortality in hemodialysis patients. **Therapeutic Apheresis Dialysis**. v.13. p.268-272. 2009.

PRYA, M.B.B.S.; VENKATESH-BALA, M.B.B.S.;LEE, M.B.B.S.; PAUL, F.; KER, R.; STEPHE, N.; HOECHTE, R.; DOMINIK, J.; DIMESKI, M.D.; GOCE, P.H.D.; GRICE, F.F.S.C.; JEFFRE, Y.; MYBURG, H.; JOHN, M.B.B.C.H.; JACQUELINE, R. A randomized study of a single dose of cholecalciferol intramuscularly in critically ill adults. **Critical Care**. v.43. n.11. p.2313–2320. 2015.

PAREKH, M.R.C.P; et al. Vitamin D Deficiency in Human and Murine Sepsis. **Critical Care Medicine**. v.45. n.2. 2017.

PATTERSON, P.H. Maternal infection and immune involvement in autism. **Trends Mol Med.** v.17. n.7. p.389–94. 2011.

PIYUSH, G.; POOJA, D.; DHEERAJ, S.; NISHA, S.; NIDHI, B.; IQBAL, R.K.; AJAY, K.B.; SV, M. Vitamin D Supplementation for Treatment and Prevention of Pneumonia in Under-five Children: A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial. **INDIAN PEDIATRICS.** v.53. 2016.

QURAISHI, I.; SADEQ, A.M.D.; MHA, M.M.S.C.; PASCALE, D.E.; GENNARO, M.D.; NEEDLEMAN, J.; OSEPH, S.B.S.; AKAZAWA, B.A.; HARUMASA, M.D.; KANEKI, P.H.D.; MASAO, M.D.; BAJW, A.; EDNAN, K.; CAMARGO, M.P.H.; CARLOS, A.; JR, D.R.P.; BHAN, D.R.P.H.; ISHIR, M.D. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin status D and catheter levels in sepsis: a randomized, placebo-controlled study. **Medicine Critical Care**, v.43. n.9. p.1928–1937. 2015.

QURAISHI, A.S.; et al. Association between prehospital vitamin D status and hospital acquired blood stream infections. **Am J Clin Nutr.** v.98: p.952–9. 2013.

REINDL, M.; KHALIL, M.; BERGER, T. Antibodies as biological markers for pathophysiological processes in MS. **J Neuroimmunol.** v. 180, n. 1-2, p. 50-62, august. 2006.

ROSEN, C.J.; ABRAMS, S.A.; ALOIA, J.F.; BRANNON, P.M.; CLINTON, S.K.; DURAZO-ARVIZU, R.A.; GALLAGHER, J.C.; GALLO, R.L.; JONES, G.; KOVACS, C.S.; MANSON, J.E.; MAYNE, S.T.; ROSS, A.C.; SHAPSES, S.A.; TAYLOR, C.L. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 97, n. 4, p. 1146 – 52. apr. 2012.

ROSS, A.C.; MANSON, J.E.; ABRAMS, S.A.; ALOIA, J.F.; BRANNON, P.M.; CLINTON, S.K.; RAMON, A.; DURAZOARVIZU, J.; CHRISTOPHER, G.R.; RICHARD, L.G.; GLENVILLE, J.; CHISTOPHER, S.K.; SUSAN, T.M.; CLIFFORD, J.R.; SUE, A.S. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** v.96. n.1. p.53-8. 2011.

RECH, M.A.B.; PHARMD, B.C.P.S.; HUNSAKER, T.; RODRIGUEZ, J.; PHARMD, B.C.P.S. DEFICIENCY IN 25-HYDROXYVITAMIN D AND 30-DAY MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. **American journal of Critical care.** v.23. n.05. 2014.

ROLF, L.; MURIS, A.H.; THEUNISSEN, R.; HUPPERTS, R.; DAMOISEAUX, J.; SMOLDERS, J. Vitamin D3 supplementation and IL-12/IL-23 pathway in multiple sclerosis: attenuation of progressive disturbances? **Journal of Neuroimmunology.** v.314. p.50-57. 2018.

ROVNER, A.J.; STALLINGS, V.A.; KAWCHAK, D.A.; SCHALL, J.I.; OHENE-FREMpong, K.; ZEMEL, B.S. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. **J Am Diet Assoc.** v.108. p.1512-6. 2008.

REY, C.; DAVID, S.A.; JESÚS, L.H.; PABLO, M.C.; IRENE, G.H.; BELÉN, P.; ZAMIR, P. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. **J Pediatrics.** v.90. n.2, p.135–142. 2014.

RAÚL, B.B.A.; IVÁN, R.N.; RUBÉN, P.Z.; GONZALO, S.G. Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos pediátricos. **Rev Chil Pediatr.** v.87. n.6. p.480-486. 2016.

RAMOS, E. M; et al. Analysis of vitamin d effectiveness of short interventions in the prevention and reduction of sepsis in Brazilian intensive care: a systematic review. **International Journal of Development Research.** v.09. Issue 02. P. 25670-25677. February. 2019.

RECH, M.A.; et al. Deficiency in 25-hydroxyvitamin and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. **American Journal of Critical Care.** v.23. n.5. 2014.

SADAKA, Y.; VERHEY, L.H.; SHROFF, M.M.; BRANSON, H.M.; ARNOLD, D.L.; NARAYANAN, S.; SLED, J.G.; BAR-OR, A.; SADOVNICK, A.D.; MCGOWAN, M.; MARRIE, R.A.; BANWELL, B. McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. **Ann Neurol.** v. 72. n. 2. p. 211-23. aug. 2012.

RABEAH, A.A.T.; ANWAR, A.E.; AHMAD, A.S.; RAED, A.R.; FAHD, A.M. The association of Vitamin D receptor polymorphisms with multiple sclerosis in a case-control study from Kuwait. **PlosOne.** v.05. 2015.

ROLF, L.; MURIS, A.H.; MATHIAS, A.; PASQUIER, R.D.; KONEEZNY, I.; DISANTO, G.; KUHLE, J.; RAMAGOPALAN, S.; DAMOISEAUX, J.; SMOLDERS, J.; HUPPERTS, R. Exploring the effect of vitamin D3 supplementation on the anti-EBV antibody response in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal.** v.0. p.01-08. 2017.

SAWCER, S.; et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. **Nature.** v. 10. n. 476. Issue (7359). p. 214-19, august. 2011.

SEDANI, S.; LIM, M.J.; HEMINGWAY, C.; WASSMER, E.; ABSOUD, M. Pediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria. **Mult Scler.** v. 18. n. 5. p. 679-82. May. 2012.

SCHUMACHER, G.A.; BEEBE, G.; KIBLER, R.F.; KURLAND, L.T.; KURTZKE, J.F.; MCDOWELL, F.; NAGLER, B.; SIBLEY, W.A.; TOURTELLOTT, W.W.; WILLMON, T.L. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. **Ann NY Acad Sci,** v. 122, p. 552-568, Mar. 1965.

SOLIMAN, H.M.; MERCAN, D.; LOBO, S.S.; MÉLOT, C.; VINCENT, J.L. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. **Critical Care Medicine.** v.31. n.4. p.1082-7. 2003.

SARA, H. D.; 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. **Journal of Epidemiology & Community Health.** v.52. p.377-384. 1998.

SIMPSON, J.L.; BROOKS, C. Innate immunity in asthma. **Pediatric Resp. Rev.** v.9. n.4. p.263-70. 2008.



SANTOS, C.M.C.; PIMENTA, C.A.M.; NOBRE, M.R.C.N. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista latino americana de enfermagem**. v.15. n.03. 2007.

SEARING, D.A.; ZHANG, Y.; MURPHY, J.R.; HAUKE, P.J.; GOLEVA, E.; LEUNG, D.Y. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. **J Allergy Clin Immunol**. v.125, p.995-1000. 2010.

SPENTA, K.M.B.B.S.; ETIENNE, B.S.; MB, C.H.B.; DEREK, S.; ESTHER, A.; STANLEY, E.R.; ARI, B.M.D. Vitamin D Supplementation and CD4 Count in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus. **THE JOURNAL OF PEDIATRICS**. v.159. n.6. December. 2011.

SAAD, K.; ABDEL-RAHMAN, A.A.; ELSEROGY, Y.M.; AL-ATRAM, A.A.; CANNELL, J.J.; BJORKLUND, G.; et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. **NutrNeurosci**. v.19. n.8. p.346–51. 2016.

STUBBS, G.; HENLEY, K.; GREEN, J. Autism: will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? **Med Hypotheses**. v.88. p.74–8. 2016.

SCHMIDT, R.J.; HANSEN, R.L.; HARTIALA, J.; ALLAYEE, H.; SCONBERG, J.L.; SCHMIDT, L.C. Selected vitamin D metabolic gene variants and risk for autism spectrum disorder in the CHARGE Study. **Early Hum Dev**. v.91. n.8. p.483–9. 2015.

SLAVOV, G.S.; MANOVA, M.G.; TRENOVA, A.G.; KOSTADINOVA, I.I.; PAVLOV, N.G.; MATEVA, Z.Z. Hydroxyvitamin D and Cytokines in multiple sclerosis. **Folia médica**. 57. 200-206. 2015.

SMOLDERS, J.; HUPPERTS, R.; BARKHOF, F.; GRIMALDI, L.M.E.; HOLMOY, T.; KILLESTEIN, J.; RIECKMANN, P.; SCHLUEP, M.; VIETH, R.; HOSTALEK, U.; GHAZI-VISSER, L.; BEELKE, M. SOLAR, study Group. Efficacy of Vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A phase II, multicenter double-blind, randomized, placebo- controlled trial. **Journal of Neurological Sciences**. 2011.

TILBERY, C.B.; MOREIRA, M.A.; MENDES, M.F.; LANA-PEIXOTO, M.A. Recomendações para o uso de drogas imunomoduladoras na esclerose múltipla: o consenso do BCTRIMS. **ArqNeuropsiquiatr**. v.58, n.3A. p.769-76. 2000.

THAKKINSTIAN, A.; EISMAN, J.; ATTEIA, J.; NEYGYEN, J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. **J Bone Miner Res**. v.19. n.3. p.419–28. 2004.

VOGESER, M. Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography – tandem mass spectrometry. **J Steroid Biochem Mol Biol**. v. 121, n. 16-17, p. 565-73. August. 2010.

VENKATRAM, S.; CHLIMURI, S.; MUHAMMAD, A.; SALAKO, A.; MADANMOHAN, P.;

DIAZ-FUENTES, G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. **Criticalcare**. v.15. R292. p.07- 09. 2011.

VELDMAN, C.M.; CANTORNA, M.T; DELUCA, H.F. Expressão do receptor 1,25-dihidroxivitamina d (3) no sistema imune. **Arco. Biochem. Biofísica**. v.374. p.334-338. 2000.

VAN, D.B.G.; VAN, R.D.; VANHOVE, P.; WOUTERS, P.J.; DE POURCQ, L.; BOUILLON, R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.88. n.10. p.4623-32. 2003.

VAN, D.B.G.; VAN, R.D.; VANHOVE, P.; WOUTERS, P.J.; DE POURCQ, L.; VENKATRAM, S.; CHLIMURI, S.; MUHAMMAD, A.; SALAKO, A.; MADANMOHAN, P.; SARA, H.D.; 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. **Journal of Epidemiology & Community Health**. v.52. p.377–384. 1998.

ZIPITIS, C.S.; AKOBENG, A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Disease Childhood**. v.93. p.512-517. 2008.

ZIVIN, J.R.; GOOLEY, T.; ZAGER, R.A.; RYAN, M.J. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. **American Journal Kidney Diseases**. 37. p.689-698. 2001.

ZUGHAIER, S.M.; ALVAREZ, J.A.; SLOAN, J.H.; KONRAD, H.R.; TANGPRICHA, V. The role of vitamin D in the regulation of the iron-hepcidinferroportin axis in monocytes. **Journal of Clinical and Translational Endocrinology**. v.01. n.01. p.e19-e25. 2014.

ZMUDA, J.M.; CAULEY, J.Á.; FERRELL, R.E. Molecular epidemiology of vitamin D receptor variants. **Epidemiol Rev**. v.22. p.203–17. 2000.

ZAGO, M.A.; PINTO, A.C. The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to ultiorgan disfunction. **Rev Bras Hematol Hemoter**. v.29. p.2007-14. 2007.

ZITTERMANN A; et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and 1,25Dihydroxyvitamin D Concentrations and Postoperative Infections in Cardiac Surgical Patients: The CALCITOP-Study. **Journal Plos One**. v. 29. 2016.

WHITEHOUSE, A.J.; HOLT, B.J.; SERRALHA, M.; HOLT, P.G.; KUSEL, M.M.; HART, P.H. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. **Pediatrics**. v.129. n.3. p.485–93. 2012.

ANEXOS

ANEXO A – Autorizações para realização do estudo

11/03/2019

SEI/UFMS - 1098485 - Certificado



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “Vitamina D, na doença desmielinizante induzida por brometo de etídio em ratos wistar”, registrada com o nº 993/2018, sob a responsabilidade de **Valter Aragão do Nascimento** - que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS, na 1ª reunião ordinária do dia 25/02/2019.

FINALIDADE	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	1º/02/2019 a 31/12/2019
Espécie/Linhagem/Raça	<i>Rattus norvegicus</i> / Wistar
Nº de animais	75
Peso/Idade	200 - 250g / 45 dias
Sexo	Macho
Origem	Biotério - UT/INBIO/UFMS

25/10/2019

PROSPERO email history



PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Dear Miss Miranda Ramos,

Thank you for submitting details of your systematic review "Vitamin D supplementation: an option associated with the treatment of multiple sclerosis? a systematic review and meta-analysis" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42019134610

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk

25/10/2019

PROSPERO email history


 National Institute for
 < Back Research

PROSPERO
 International prospective register of systematic review

Dear Miss Miranda Ramos,

Thank you for submitting details of your systematic review "Vitamin D supplementation: an option associated with the treatment of multiple sclerosis? a systematic review and meta-analysis" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42019134610

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
 Centre for Reviews and Dissemination
 University of York
 York YO10 5DD
 t: +44 (0) 1904 321049
 e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>



ANEXO B – ARTIGOS PUBLICADOS E SUBMISSÃO



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.ijdr.in>

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 09, Issue, 04, pp.26972-26977, April, 2019

RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

VITAMIN D IN INTENSIVE THERAPY IN TREATMENT OF ADULT PATIENTS: A METHANALYSIS OF CLINICAL TESTING

^{1,2,4}Eliza Miranda Ramos, ³Matheus Dullius de Lima, ⁵Jéssica Eloy Cunha Gonzalez, ³Dr. Gilberto Gonçalves Facco and ^{1,2,4}Dr. Valtor Aragão do Nascimento¹Post-Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil²Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil³Anhangüera University - UNIDERP, Nursing Department, Campo Grande, MS, Brazil⁴Laboratory of Mineral Metabolism and Biomaterials, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS.⁵Federal University of Mato Grosso do Sul, Department of Nursing, Campo Grande, MS, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 18th January, 2019

Received in revised form

28th February, 2019Accepted 30th March, 2019Published online 29th April, 2019

Key Words:

Sepsis, Vitamin D supplementation,
Vitamin D, Vitamin D deficiency,
Septic shock.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, sepsis is one of the diseases with a high death rate in intensive care. **Objectives:** to gather information available from the authors to verify the efficacy of vitamin D supplementation in intensive care patients with sepsis. **Methods:** Analytical and observational through a meta-analysis. **Results:** 18 randomized studies were included in this meta-analysis, observational and experimental studies in humans from January 2000 to December 2018, totaling 10,011 patients evaluated. **Conclusion:** The prevalence of vitamin D deficiency in studies is high in patients diagnosed with sepsis.

Copyright © 2019, Eliza Miranda Ramos et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Eliza Miranda Ramos, Matheus Dullius de Lima, Jéssica Eloy Cunha Gonzalez, Dr. Gilberto Gonçalves Facco and Dr. Valtor Aragão do Nascimento. 2019. "Vitamin d in intensive therapy in treatment of adult patients: A methanalysis of clinical testing", *International Journal of Development Research*, 09, (04), 26972-26977.

INTRODUCTION

Sepsis is a critical illness as the leading cause of death in intensive care in Brazil (Ramos et al., 2019). In recent years, Brazil has been presenting a high rate of sepsis death in intensive care units (Hamada and Fukagawa, 2007) which has been surpassing deaths due to stroke and infarction in intensive care units (Ramos et al. 2019), that is, annually approximately 230,000 adult patients being treated in the units of intensive care has sepsis and an estimated 55.7% of hospitalized patients (Amson et al., 2012) with sepsis is dead in relation to the age profile sepsis affects 40% of the adult population (Amrei et al., 2011) with 35 or more years of intensive care in Brazil (Lee, 2011).

^{*}Corresponding author: Eliza Miranda Ramos,
Post-Graduate Program in Health and Development in the
Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of
Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

Although the introduction of early protocols to improve the clinical situation occurs (Holick, 2007), the success of continuous treatment is a challenge for health professionals (Ponsanby et al., 2008) who rapidly depend on the elimination of the microorganisms responsible for the change as well as the treatment of support (Jung et al., 2009). In relation to vitamin D deficiency, it is characterized by a low serum concentration of 25-hydroxyvitamin D3 (25 (OH) D) (Adorini and Penna, 2008) with a level lower than 50 nmol / L and has a high prevalence in patients admitted to intensive care (Ross et al., 2011). Previous studies suggest that Vitamin D is a key regulator of the innate and adaptive immune system (Zitvin et al., 2001; Ramos et al., 2019). However, the serum concentration of 25-hydroxyvitamin D3 25 (OH) D3 is considered a major risk factor for susceptibility to infection and the development of sepsis (Nierman and Mechanick,



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 09, Issue, 02, pp.25670-25677, February, 2019

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

ANALYSIS OF VITAMIN D EFFECTIVENESS OF SHORT INTERVENTIONS IN THE PREVENTION AND REDUCTION OF SEPSIS IN BRAZILIAN INTENSIVE CARE: A SYSTEMATIC REVIEW

1, 2, 4, *Eliza Miranda Ramos, 1, 2, 4 Valter Aragão do Nascimento, 3Matheus Dullius de Lima and 3, 5Gilberto Gonçalves Facco

¹Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região do Centro Oeste, Faculdade de Medicina Dr. Hélio Mandetta, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil²Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil³Universidade Anhanguera - UNIDERP, Departamento de Enfermagem, Campo Grande, MS, Brasil⁴Laboratório de Metabolismo Mineral e Biomateriais, Faculdade de Medicina Dr. Hélio Mandetta, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS⁵Universidade Anhanguera - UNIDERP, Departamento de Medicina Veterinária, Campo Grande, MS, Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 20th November, 2018

Received in revised form

06th December, 2018Accepted 17th January, 2019Published online 27th February, 2019

Key Words:

Vitamin D, Sepsis, Septicemia, Intensive therapy, Vitamin D deficiency, Vitamin D insufficiency, Septic shock.

ABSTRACT

Changing the percentage of vitamin D in the body causes severe organ dysfunction in intensive care patients. This study aimed to characterize the use of vitamin D in sepsis in Brazilian territory, reporting its beneficial effects in intensive care. The methodology used was the systematic review, using PRISMA method to select the studies used. As a result, they found that levels lower than the proposed standards, develop serious alterations in patients in intensive care. It is concluded that vitamin D supplementation by health professionals enabled in their practice results in the improvement of clinical conditions in relation to the organic dysfunction of the patient in intensive care.

Copyright © 2019, Eliza Miranda Ramos et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Eliza Miranda Ramos, Valter Aragão do Nascimento, Matheus Dullius de Lima and Gilberto Gonçalves Facco, 2019. "Analysis of vitamin D effectiveness of short interventions in the prevention and reduction of sepsis in Brazilian intensive care: A systematic review", *International Journal of Development Research*, 9, (02), 25670-25677.

INTRODUCTION

When addressing the homeostasis of calcium metabolism the vitamin D is frequently recognized (Van et al., 2003), even though it is called vitamin, at the same time it is a hormone classified as both steroid (Arvon et al., 2012), really, pleiotropic in the same way as pre-hormone and now as prohormone (Hamada et al., 2007). It is mainly emphasized that vitamin D organizes the regulation of the metabolic process of calcium and phosphorus which is considered an important osteomineral physiological regulator (Hu et al., 2013). However, the fully accommodative composition of vitamin D receptors in human cells recalls that it is compromised in systemic homeostasis (Jeng et al., 2009). Thus, vitamin D deficiency has been a subject of great interest in the scientific community (Jeng et al., 2009) and the search for information about its role in critical patients hospitalized in

intensive care units is increasing (Drechsler et al., 2010). Preliminary randomized studies have demonstrated the role of vitamin D as well as in the adaptive response to innate (Pecovnik-Balon et al., 2009). The insufficiency of vitamin D leads to imbalance of the immune system (Ginde et al., 2011) vitamin D probably has a preliminary role in defense against bacterial agents and viral by means of stimulation of antimicrobial peptides which intensifies the reduction of cathelicidins (Adorini e Perna, 2006) and the serum concentrations of vitamin D obtain a better advance in this case (Lee, 2011), in a sample of patients in intensive care with septicemia in reference to non-septic patients (McKinney et al., 2011). Also, the role of immunomodulators should be inserted of the vitamin D identifies and annuls the effect of inflammatory cytokines especially interleukins 6 (IL-6) (Zepitis et al., 2008) which induces the syndromes of systemic inflammatory responses (Jeng et al., 2009). That is, by exploring the immunomodulators role it can be complemented

*Corresponding author: Eliza Miranda Ramos



RESEARCH ARTICLE

Iatrogenic Related to the Knowledge Deficit of Patient Safety in the Care: A Descriptive Analysis

Eliza Miranda Ramos^{1,2*}, Matheus Dullius Lima³, Valter Aragão do nascimento, Ph.D^{1,2} and Elaine Cristina Fernandes Baez Sarti⁴

¹Post-Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil

²Laboratory of Mineral Metabolism and Biomaterials, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil

³Department of Nursing, Anhanguera-Uniderp University, Brazil

⁴Department of Nursing, Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil



*Corresponding author: Eliza Miranda Ramos, Post-Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region; Laboratory of Mineral Metabolism and Biomaterials, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Francisco Serra, 147 - Vila Planalto, Campo Grande, MS, CEP - 79009040, Brazil; Tel: 55-67-999480071

Abstract

Objective: This study aims to portray the patient's safety interfaces in intensive care in a Brazilian public health institution and the presence of iatrogenies.

Design: This study has an exploratory descriptive approach of qualitative condition; the research was carried out from 2009 to 2010.

Setting: The study was carried out in six units, which require intensive care in health, of a large public hospital in the state of Pernambuco.

Subject: Of the 163 participants in the qualitative study, thirty-one were nurses, a hundred and ten were nursing technicians and twenty-two were nursing assistants.

Measurements and main results: This study also highlights the performance deficit in relation to the protocol used in the diet, that 91 (55.8%) health professionals do not perform intensive therapy in diet administration according to the protocols.

Interventions: Updates and training programs are being developed intensively in the hospital with the purpose of promoting the best functional performance of the employee and maintaining the institution's sustainability in the health market.

Conclusion: In intensive care in Brazil, it is still emphasized that educating the health professional is fundamental to increase the quality of care to the critical patient and, thus, to reduce the negative indicators of iatrogenies.

Keywords

iatrogenic, iatrogenesis, Errors in care, Intensive therapy, iatrogenic diseases

Introduction

Iatrogenic conditions are those that result from the intervention of the multidisciplinary health team, whether correct or incorrect, justified or not, but which result in detrimental consequences for the patient's health [1]. Few studies have focused on assessing the risks to patients, especially those hospitalized in emergency and intensive care services, and only in the last decades attention has been drawn to the importance of these problems [2]. Iatrogenic status becomes more important in hospitalized patients in emergencies or intensive care, in which both their incidence and the intensity of their manifestations tend to be more pronounced [3]. In the Hospital of Restoration in Recife/PE, about 4500 hospital records of patients showed that patients hospitalized in critical sectors such as emergency and intensive care centers had twice as high iatrogenic rates as patients with 16-44 years of age [4]. As the care in sectors such as emergencies and intensive care centers has a multidisciplinary character, where professionals



Citation: Ramos EM, Lima MD, do nascimento VA, Sarti ECFB (2019) Iatrogenic Related to the Knowledge Deficit of Patient Safety in the Care: A Descriptive Analysis. Int J Crit Care Emerg Med 5:081. doi.org/10.23937/2474-3674/1510081

Accepted: June 20, 2019; Published: June 22, 2019

Copyright: © 2019 Ramos EM, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Influence of Vitamin D Supplementation in the Gestational Period in Patient with Multiple Sclerosis: A Case Report

Eliza Miranda Ramos^{1,2,3}; Matheus Dullius de Lima⁴; Jéssica Eloy Cunha Gonzalez²
 Elaine S. de P. Melo^{2,3}; Marcelo Barbosa Neves^{1,2}; Melina R. Fernandes^{1,2,3}; César Augusto
 Sobrinho^{1,2}; Francisco José Mendes dos Reis^{1,2,3}; Alessandra Siqueira dos Santos^{1,2};
 Dr. Gilberto Gonçalves Facco⁴ and Valter Aragão do Nascimento^{1,2,3} Ph. D.

Abstract

Vitamin D is condensed by the complex human body from exposure to sunlight. However it can be absorbed through the consumption of foods such as fish liver oil, high fat fish such as (salmon), mushrooms, egg yolk and liver. The present study aimed to describe a case study of gestation with vitamin D supplementation in a patient with multiple sclerosis. The methodology used in this study was the case report. This study provided reports which may serve as evidence on the effect of vitamin D supplementation alone on the gestational process response.

Keywords: Vitamin D deficiency, Vitamin D insufficiency, Pregnancy, Multiple Sclerosis.

Introduction

Multiple sclerosis is a complex autoimmune disease (5), possibly due to a combination of genetic and environmental factors (27), with a demyelinating, neuroinflammatory and neurodegenerative characteristic of the system nervous central (SNC) (31). Although its occurrence is related to several factors combined (27), there is an understanding in relation that the disease (5) in the case of multiple sclerosis is characterized mainly by tissue lesions of the system nervous central which are associated with abnormal set of effector cells of the T lineage (31).

Yoshiyuki et al (27) reinforces in a randomized study that this vulnerability to complex diseases such as multiple sclerosis is determined by environmental and genetic factors and verified by human leukocyte antigen (HLA) genes which are not linked to human leukocyte antigen (25-27) because the CTLA-4 gene (27) has a genetic predisposition for multiple sclerosis and may occur (5) in other complex or serious diseases and is recognized by the human leukocyte antigen (HLA) specifically of class II which is localized on chromosome 6q21 and the CTLA-4 gene with localization on chromosome 2q33 (25-27), for example, in the Japanese complex diseases are associated with the polymorphism of the initiation codon of vitamin D receptor exon 2 (VDR *fo*-I) specifically on chromosome 12q12-12q14 (27). The vitamin D receptor belongs to a super family of nuclear hormone receptors (2) and modulates transcription of the target gene for response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25-(OH)₂D3) and some hormones have immunomodulatory potential (30). Vitamin D3 is liposoluble (9), produced endogenously in the skin when there is sun exposure and is naturally found only in some foods (10).

There are two forms of Vitamin D which are considered physiologically active (2): colecalciferol or Vitamin D3 (animal origin) and ergocalciferol or Vitamin D2 (plant origin) (15) resulting in 10 to 20% of circulating Vitamin D in the organism (19).

¹ Post-Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

² Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

³ Laboratory of Mineral Metabolism and Biomaterials, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS.

⁴ Universidade Anhanguera - UNIDERP, Departamento de Enfermagem, Campo Grande, MS, Brazil.

⁵ Universidade Anhanguera - UNIDERP, Departamento de Medicina Veterinária, Campo Grande, MS, Brazil.

Available online at www.scienceopen.com

Science Repository



Research Article

Vitamin D and Neurogenesis in Multiple Sclerosis: An Evidence-Based Review

Eliza Miranda Ramos^{1,2,4*}, Matheus Dullius de Lima³, Jéssica Eloy Cunha Gonzalez², Gilberto Gonçalves Facco³ and Valter Aragão do Nascimento^{1,2,4}¹Post-Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil²Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil³Anhangüera University - UNIDERP, Nursing Department, Campo Grande, MS, Brazil⁴Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied Biodiversity and Health (GERABS), School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande/MS, Brazil, S/N, Campo Grande, 79070-900, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 29 September, 2019

Accepted: 22 October, 2019

Published: NA

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease with inflammatory characteristics with destruction of myelin. Thus, this study aims to investigate the effect of Vitamin D on neurogenesis in the process of Multiple Sclerosis disease. We used the published literature review methodology based on scientific evidence. Some published studies report the importance of Vitamin D with retroactive function being favourable in various regulatory actions in the brain development phase.

© 2019 Eliza Miranda Ramos. Hosting by Science Repository. All rights reserved.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a disease affecting the central nervous system with neurodegenerative features that causes inflammation and destruction of myelin (demyelination). Multiple sclerosis causes several neurological manifestations, it is related to some factors such as genetic predisposition and developed autoimmune response against central nervous system components related to environmental conditions [3, 4, 7]. MS is a progressive and disabling public health problem [1]. In Brazil, the prevalence percentile is 15 cases per 100,000 inhabitants and reached the adult population from 18 to 55 years [25,4], being also diagnosed in children and adolescents [4]. Female population has a high incidence in relation to men, that is, three cases for every two cases of men [19, 4].

Vitamin D supplementation has been used as a resource in the treatment of multiple sclerosis, since it is considered an active steroid hormone known with pathophysiological actions and especially in some neurological diseases [16,23]. Vitamin D is a system made up of several molecules that make up the vitamin D group, its carrier protein (DBP),

its receptor (VDR), and principally of the various enzymes that participate in the cascade of activation reactions and inactivation [18, 21]. Vitamin D is important for normal brain development and its deficiency in neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis induces lasting changes in brain and behavioral structure [23]. The brain has proliferative cells that undergo differentiation due to signaling provided by extracellular and intrinsic molecules [20]. Neural progenitor cells are isolated and differentiated in regions of the central nervous system and in adults in the subventricular zone of the lateral ventricles [2, 9, 27].

Neurogenesis in humans participates in cognitive functions throughout life; on the other hand, the newly formed hippocampal neuron participates in various forms of learning, memory, mood control and perception [12, 22]. However, neurogenesis decreases in adulthood and declines with cognition [6]. Thus, this manuscript aims to investigate the effect of Vitamin D on neurogenesis in the disease process in multiple sclerosis, through a systematic review, due to the lack of research on the topic addressed.

*Correspondence to: Eliza Miranda Ramos, Francisco Serra - 147 - Vila Planalto, Campo Grande, MS, CEP - 79069-040, Brazil, MS; Tel: 55 - 67 - 999480071; E-mail: elizamirandaramos@gmail.com



International Journal for Innovation Education and Research

ISSN: 2411-2933



The Use of Vitamin D in The Infectious Process in The Hospital Period in Childhood Effective?

Eliza Miranda Ramos;Matheus Dullius de Lima;Jéssica Eloy Cunha Gonzalez;Gilberto Gonçalves Facco;Elaine S. de P. Melo;Hugo Vieira Ramos;Francisco José Mendes dos Reis;Igor Domingos de Souza;Valter Aragão do Nascimento

Abstract

Goals: To verify whether the use of Vitamin D as parallel therapy to hospital and drug treatment can be effective in the process of infectious reduction in hospitalized children. Data source: This study is a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, published between 2011 and the first quarter of 2019, in the Cochrane Library, Medline, US National Library of Medicine and the National Institute of Health (PubMed), Literature databases. Latin American and Caribbean Health Sciences (Lilacs), Scopus and Web of Science. The studies were scored by the Down and Black scale associated with the quality assessment method according to the Cochrane criteria (RCT). Summary of the data: Of the 1475 studies, 09 were included. There is a direct relationship between Vitamin D level and mortality rate in hospitalized children with infections. Conclusion: This study highlighted that the vitamin D deficiency in children under serum analysis during hospitalization triggers severe immunological changes.





O RESGATE DA EMPATIA NO PROFISSIONAL DE SAÚDE NO BRASIL EM CUIDADOS PALIATIVOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE RESPAIR OF EMPATHY IN THE HEALTH PROFESSIONAL IN BRAZIL IN PALLIATIVE CARE: A SYSTEMATIC REVIEW.

Eliza Miranda Ramos^{1,2}, Matheus Dullius de Lima³, Valter Aragão do Nascimento^{1,2,4}

Recebido – 30/01/2019

Aceito – 10/06/2019

<http://www.ebserh.gov.br/web/humap-ufms>

*Autor correspondente: Eliza Miranda Ramos, UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATOGROSSO DO SUL – UFMS. Francisco Serra – 147 – Vila Planalto, Campo Grande, MS, Brasil, 79009-040, Telefone: +55 (67) 999480071.

¹ Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região do Centro Oeste, Faculdade de Medicina Dr. Hélio Mandetta, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

² Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

³ Universidade Anhanguera Uniderp, Departamento de Enfermagem, Campo Grande, MS, Brasil.

⁴ Laboratório de Metabolismo Mineral e Biomaterias, Faculdade de Medicina Dr. Hélio Mandetta, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS.



International Journal for Innovation Education and Research

ISSN: 2411-2933



Vitamin D3 Supplementation: An Option Associated with The Treatment of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Eliza Miranda Ramos; Matheus Dullius de Lima; Jéssica Eloy Cunha Gonzalez; Gilberto Gonçalves Facco; Francisco José Mendes dos Reis; Elaine S. de P. Melo; Valter Aragão do Nascimento

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic complex neurodegenerative disease. A systematic review and meta-analysis were conducted on observational studies and analytics on impact of Vitamin D supplementation in patients with Multiple Sclerosis. In our research, a total of 457 articles were selected and identified for analysis. This systematic review article and meta-analysis, which included evidence from randomized controlled trials conducted with patients with multiple sclerosis, revealed that Vitamin D3 supplementation is effective as an option associated with the treatment of this disease, and that it also has a diffuse protective role against various remission outbreaks in the health. Doses (50,000 IU/week) are appropriate to restore neuroimmunological parameters when used within 12 weeks.





International Journal for Innovation Education and Research

ISSN: 2411-2933



VITAMIN D, IN THE BEST CLINIC IN AUTOIMMUNE, INFLAMMATORY INFECTIOUS AND DEMELINIZING DISEASES: A CRITICAL ANALYSIS

Eliza Miranda Ramos; Dr. Gilberto Gonçalves Facco; Dr. Valter Aragão do Nascimento

Abstract

The term demyelination is used to characterize any inflammatory changes that occur in the medullary or cephalic region. Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system and in general, besides being inflammatory [08, 25], demyelinating and with significant neuronal degeneration, it is considered an important cause of permanent disability in young adults [02-06]. The inflammatory process occurs by an irregular immune response usually mediated by T cells and acts as autoantigens and leads to destruction of the myelin sheath with genetic predispositions [21]. Thus, these chronic and disabling characteristics place a high cost on public health coffers by temporarily or permanently restricting the economic and social activities of their holders and also impacting the lives of their families in a financial and emotional way [15-18]. Still regarding the high cost treatment to inflammatory-infectious processes, primary and autoimmune demyelinating agents, such as sepsis in the adult and child population is considered a critical disease as the main cause of death in children intensive care in Brazil. In recent years in Brazil [24], the high rate of death from sepsis in Brazilian intensive care units has surpassed deaths from stroke and infarction and approximately 230.000 adult patients



