

Doença falciforme e o efeito modulador da vitamina D em crianças: uma revisão integrativa

Sickle cell disease and the modulating effect of vitamin D in children: an integrative review

Thaís Sette Espósito¹, Franciane Vilela Réche da Motta², Amanda do Carmo Gusmão³, Andressa de Araujo Rodrigues Neto⁴, Olivia Franco dos Santos⁵, Rodrigo De Martin Almeida⁶, Augusto César Apolinário dos Santos⁷, Jordana Alícia Silveira Lopes⁸, Nathalia Noyma Sampaio Magalhães⁹, Daniela O. W. Rodrigues¹⁰

RESUMO

Introdução: A deficiência de Vitamina D (VD) é frequente na doença falciforme (DF) em decorrência do status inflamatório crônico, danos renais, endoteliais, hiperhemólise e melanoderma. Atualmente, a suplementação desse nutriente em falcêmicos tem se mostrado importante devido sua ação sistêmica e imunológica. **Objetivos:** Analisar o impacto da VD em crianças com DF. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, onde foram analisados estudos, publicados originalmente em inglês e português, dos últimos dez anos, em humanos, tendo como referência as bases de dados MEDLINE, SciELO e LILACS. A busca foi efetuada mediante a consulta ao MeSH. Os descritores utilizados foram: “*children*”; “*vitamin D*”; “*sickle cell anemia*”; “*supplementation*”. Foram identificados 32 artigos a partir da frase de pesquisa. Ao aplicar os critérios de inclusão, nove artigos foram eleitos para o estudo. **Resultados:** A partir da análise dos artigos incluídos, 6 avaliaram a prevalência da deficiência de VD em crianças com anemia falciforme e os outros três artigos relataram sobre a suplementação de VD em crianças também com anemia falciforme. Todos os estudos mostraram que as crianças tratadas com reposição de VD tiveram uma diminuição de idas ao pronto-socorro e maior estabilidade hemodinâmica durante os tratamentos. **Conclusão:** Outros ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para identificar o papel da DV na qualidade de vida e na redução da morbidade falciforme. A contribuição deste artigo é reconhecer que há evidências sobre a vitamina D fora dos ensaios clínicos randomizados.

Palavras-chave: Criança; Anemia falciforme; Vitamina D.

¹ Aluna de Medicina no Centro Universitário Presidente Antônio Carlos e bolsista de iniciação científica da Fundação Hemominas/FAPEMIG. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

² Enfermeira, Doutoranda em Saúde Coletiva na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

³ Aluna de Medicina na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema). Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Nutricionista, Mestra em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

⁵ Médica da Atenção Primária à Saúde da Prefeitura Municipal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

⁶ Aluno de Medicina na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema). Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

⁷ Aluno de Medicina no Centro Universitário Presidente Antônio Carlos. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

⁸ Médica da Atenção Primária à Saúde da Prefeitura Municipal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

⁹ Aluna de Medicina na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora e bolsista de iniciação científica da Fundação Hemominas/FAPEMIG. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

¹⁰ Médica Hematologista da Fundação Hemominas Juiz de Fora, Doutora em Saúde Brasileira pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D (VD) deficiency is frequent in sickle cell disease (SCD) due to chronic inflammatory status, kidney and endothelial damage, hyperhemolysis and melanoderma. Currently, the supplementation of this nutrient in sickle cell patients is important due to its systemic and immunological action. **Objectives:** To analyze the impact of VD in children with SCD. **Methods:** This is an integrative literature review, which analyzed studies, originally published in English and Portuguese, in the last ten years, in humans, using the MedLine, SciELO and LILACS databases as References. The search was performed by consulting the MeSH. The descriptors used were: “children”; “vitamin D”; “sickle cell anemia”; “supplementation”. 32 articles were identified from the search phrase. When applying the inclusion criteria, nine articles were chosen for the study. **Results:** Among the included articles, six evaluated the prevalence of VD deficiency in children with sickle cell anemia, and the other three reported on VD supplementation in children with sickle cell anemia. All studies showed that children treated with VD replacement had a decrease in emergency room visits and greater hemodynamic stability during treatments. **Conclusion:** Further randomized controlled trials should be carried out to identify the role of VD in quality of life and in the reduction of sickle cell morbidity. The contribution of this paper is to recognize that there is evidence about vitamin D outside of randomized controlled trials.

Keywords: Child; Sickle cell anemia; Vitamin D.

Editor Associado Responsável:

Dra. Ana Paula Fernandes
Faculdade de Ciências Médica de
Minas Gerais
Belo Horizonte - MG, Brasil

Instituição onde o trabalho foi realizado:

Ambulatório da Fundação Hemominas,
Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

Fontes apoiadoras:

Fundação Hemominas e FAPEMIG.

Autor Correspondente:

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues
Rua Doutor Antônio Carlos, 430/1400 -
CEP: 36010-560

Juiz de Fora/MG, Brasil

E-mail: danielawerneckhemato@hotmail.com

Conflito de Interesse:

Os autores declaram não ter conflitos de interesses.

Recebido em: 10 de Outubro de 2022

Aprovado em: 18 de Novembro de 2022

Data de Publicação: 27 Março 2023.

DOI: 10.5935/2238-3182.2023e33201

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é causada pela presença de uma hemoglobina anormal denominada HbS, resultante da substituição do ácido glutâmico por valina, na posição número seis da cadeia de beta-globulina¹. É a síndrome hereditária mais comum no mundo e as suas principais representantes são: a anemia falciforme (Hb SS), a S beta talassemia e a DF SC e SD². As manifestações clínicas da DF estão intimamente relacionadas à HbS, que em situação de ausência ou diminuição da tensão de oxigênio sofre polimerização, adquirindo aspecto de foice. Conseqüentemente, esses eritrócitos falcizados cursam, direta ou indiretamente com fenômenos inflamatórios crônicos, ativação da coagulação, hipóxia, isquemia e hemólise crônica, gerando redução da qualidade de vida dos pacientes falcêmicos. A falcização das hemácias em situações de hipóxia acarreta isquemia e infarto de órgãos-alvo, tais como: cérebro, olhos, coração, pulmões, rins, baço e fígado. A alteração esplênica merece destaque nesses pacientes, já que essa disfunção pode gerar asplenia e menor opsonização de microorganismos, aumentando a susceptibilidade à infecção, sobretudo por: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Além disso, a fisiopatologia da DF envolve uma diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, o qual tem efeitos antioxidante, antitrombótico e antiagregante, além de ser essencial para o relaxamento da musculatura endotelial^{1,2}.

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a hipovitaminose D é altamente prevalente na população geral, com incidência de até 90% a depender da coorte estudada, constituindo, assim, um problema de saúde pública mundial³. Na DF, a deficiência de Vitamina D (VD) é uma carência importante, resultante de um processo multifatorial, associado principalmente ao aumento do catabolismo e ao déficit na ingestão de nutrientes. A fisiopatologia da hipovitaminose D nesses pacientes envolve uma série de fatores, sendo os principais: a redução de absorção da VD por redução do apetite e/ou danos na mucosa intestinal, o estado de hemólise crônica que demanda uma quantidade maior de nutrientes, danos renais que dificultam a ativação dessa vitamina, a melanodermia que reduz a produção de VD pela luz solar e a inflamação crônica, que por si só, já reduz os níveis desse micronutriente⁴.

A faixa etária mais propensa ao desenvolvimento de hipovitaminose D em pessoas com DF é o grupo infantil, sobretudo durante episódios de crise falcêmica: algica, síndrome torácica aguda e aplástica^{1,5}. Acredita-se que a carência de VD nessa faixa etária esteja relacionada à redução do apetite, à ingestão alimentar pobre em nutrientes, à elevada frequência de intercorrências infecciosas e às condições socioeconômicas¹. Desse modo, a exposição dos indivíduos a tais fatores pode alterar a absorção e ativação do micronutriente, uma vez que a principal fonte da VD é através da síntese cutânea endógena ou pela ingestão de alguns alimentos, tais como: salmão, ovos, cogumelos e bacalhau³.

Estudos recentes indicam que essa vitamina é de fundamental importância no organismo, uma vez que atua de maneira sistêmica, influenciando no metabolismo ósseo, na imunidade, no tecido adiposo, na cognição e nos sistemas cardiovascular, respiratório e renal³. Sugere-se que níveis séricos adequados de VD são capazes de atuar positivamente em complicações frequentes da DF ao otimizar a resposta adaptativa do indivíduo através de sua ação sistêmica e imunológica, o que indica que a suplementação dessa vitamina ou a correção da hipovitaminose D possa exercer efeitos benéficos em algumas complicações, tais como: nefropatia, asma, dor crônica e distúrbios cardiovasculares, enquanto a deficiência da mesma possa exacerbar as manifestações clínicas da DF^{4,6}.

A deficiência de VD constitui um entrave tanto para a pessoa com DF quanto para o médico assistente, uma vez que este último pode confundir-se com as manifestações clínicas da hipovitaminose com crises de dor, já que dores ósseas e musculares podem mimetizar a crise algica ou síndrome da dor crônica^{7,8}. Além disso, distúrbios ósseos podem ser causados ou ao menos exacerbados pela carência de vitamina D⁹.

Estudos acerca do impacto da suplementação de VD em crianças com DF são de fundamental importância para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DF, uma vez que viabilizam o conhecimento acerca dos efeitos desse micronutriente no organismo da população em foco. Nesse ínterim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa do efeito da VD em crianças com DF.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cujo objeto de pesquisa é o impacto da vitamina D em crianças com doença falciforme. Para a elaboração da presente revisão, foram seguidos os procedimentos metodológicos: 1) Formulação da questão e dos objetivos da revisão; 2) Estabelecimento de critérios para seleção dos artigos; 3) Categorização dos estudos; 4) Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) Análise dos dados e apresentação dos resultados⁹.

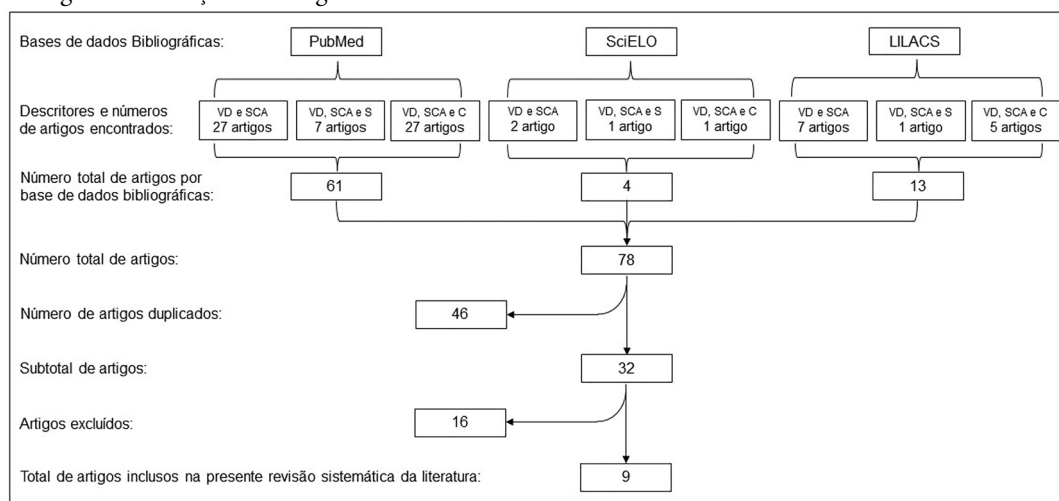
A pesquisa do referencial foi realizada durante o período de setembro de 2020 a março de 2022, incluindo estudos dos últimos 10 anos. Para a seleção dos artigos foram utilizadas três bases de dados eletrônicas, a fim de ampliar o âmbito da pesquisa, evitando possíveis vieses nessa etapa do processo de produção de tal revisão integrativa, sendo: *Publisher Medline* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para a estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores: “anemia falciforme”, “vitamina D”, “suplementação” e “crianças”, os quais foram combinados através do operador *AND*. Para a busca no Pubmed, os descritores foram identificados no *Medical Subject Headings* (Mesh), disponível na *U.S. National Library of Medicine*, e foi utilizada a expressão de busca: (“*vitamin D*” [MeSH Terms] AND “*sickle cell anemia*” [MeSH Terms]) AND “*supplementation*” [MeSH Terms]) AND “*children*” [MeSH Terms]. Para a busca no LILACS e SciELO foram identificados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), disponíveis no portal da Biblioteca Virtual em Saúde.

No intuito de estabelecer claramente a adequação da literatura encontrada para esse estudo de revisão, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: a) artigos com seres humanos; b) artigos publicados nos últimos 10 anos; c) pacientes de ambos os sexos; d) pacientes crianças; e) artigos publicados em inglês e português. Os critérios de exclusão foram desenvolvidos para eliminar artigos que não utilizassem em sua metodologia os seguintes parâmetros: a) estudos de revisão; b) *short communication*; c) publicações nos demais idiomas; e, e) relato de casos.

As buscas foram realizadas por três examinadores independentes, no período de setembro de 2020 a março de 2022. As discordâncias no decurso das etapas de seleção e elegibilidade foram solucionadas por meio de um consenso. Em virtude da natureza da pesquisa não foi necessário submeter o projeto para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Conforme observado na Figura 1, a busca resultou em 78 artigos relacionados ao tema abordado, dos quais 46 foram excluídos por duplicidade nas bases de dados consultadas. Após a leitura dos resumos, dezesseis artigos foram excluídos e nove foram escolhidos para inclusão neste estudo.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.



Legenda: VD = Vitamin D; SCA = Sickle cell anemia; S = Supplementation; C = Children.

REVISÃO DE LITERATURA

A partir da análise dos 9 artigos incluídos na presente revisão de literatura, 6 avaliaram a prevalência da deficiência de vitamina D em crianças com anemia falciforme e os outros 3 artigos relataram sobre a suplementação de vitamina D em crianças também com anemia falciforme.

Todos os estudos mostraram que as crianças tratadas com reposição de vitamina D tiveram uma diminuição de idas ao pronto-socorro e maior estabilidade hemodinâmica durante os tratamentos. A Tabela 1 apresenta os principais achados da revisão bibliográfica.

Tabela 1. Resultado da revisão de literatura.

Autor e ano	Amostra e Local	Objetivos e Métodos	Resultados
Wykes et al. (2014) ¹⁰	81 crianças do <i>King's College Hospital</i> na Inglaterra.	Estudo transversal - Avaliar atendimentos de emergência e internação no ano de 2006, analisando se a deficiência de Vitamina D é clinicamente significativa em crianças com Anemia Falciforme, observando a possível correção da deficiência com altas doses de Vitamina D em um curto período de tempo.	Foram tratadas onze crianças em 15 ocasiões diferentes com 300.000UI de ergocalciferol. O nível médio de 25-OHD aumentou de 6,1 para 27,9µg/L medido após cerca de 33 dias. Todas as crianças inicialmente tinham deficiência de vitamina D e após o tratamento, seis (40%) ainda apresentavam níveis deficientes, três (20%) foram classificados com insuficiência e seis (40%) tinham vitamina D suficiente. De modo semelhante, 28 crianças diferentes foram tratadas com colecalciferol oral em altas doses em 64 ocasiões separadas. A dose média foi de 5.234UI/kg, com um intervalo de 2.105 a 9.722. Os níveis de 25-OHD aumentaram de uma média de 11,3 para 45µg/L, medido após uma mediana de 24 dias. Após o tratamento, 3 (4,6%) crianças ainda apresentavam níveis deficientes de 25-OHD, 6 (9,3%) tinham insuficiência e 53 (83%) tinham vitamina D suficiente.
Dougherty et al. (2015) ¹¹	44 crianças de 5 a 20 anos (21 com SCDSS e 23 saudáveis), foram recrutadas no <i>Children's Hospital</i> nos Estados Unidos.	Ensaio clínico controlado e randomizado - Avaliar segurança e eficácia de duas doses diárias orais (4.000 vs. 7.000UI) de colecalciferol (vit D3) ao longo de um período de 12 semanas em crianças e adultos jovens com anemia falciforme e controles saudáveis, durante o período de abril de 2012 a janeiro de 2013.	No início do estudo, 95% dos indivíduos com Anemia Falciforme (AF) e 87% dos controles tinham status de vit D subótimo (média ± DP, 19,2±7,2 e 22,3±9,3ng/ml, respectivamente). Após 12 semanas de suplementação, ambas as doses de D3 foram seguras e bem toleradas. Nenhum dos grupos atingiu o critério de eficácia a priori de 25 (OH) D ≥32ng/ml em >80% dos indivíduos (45% no SCD-SS e 63% nos controles). No entanto, para ambos os indivíduos com AF e indivíduos saudáveis, o estado deficiente (<20ng/ml) de vitD foi eliminado apenas naqueles que receberam 7.000 IU/d. Para indivíduos com SCD-SS, em 12 semanas, houve um aumento significativo ($p<0,05$) na hemoglobina fetal e redução na contagem de plaquetas (79% no início do estudo vs. 66% em 12 semanas). Houve uma tendência ($p=0,08$) de aumento da hemoglobina fetal naqueles que receberam 7.000UI/d, mas não 4.000UI/d vit D3.
Martyres et al. (2016) ¹²	91 crianças e adolescentes de 2 a 18 anos do <i>Children's Hospital of Eastern</i> no Canadá.	Estudo retrospectivo - Analisar pacientes pediátricos ambulatoriais entre março de 2012 e novembro de 2013, através de níveis séricos de vitamina D, zinco, B6, B12, folato e homocisteína em crianças com anemia falciforme para fornecer um quadro clínico do estado nutricional dos pacientes e assim, testar a associação entre os níveis de nutrientes e indicadores de gravidade da doença.	Quase metade da amostra (42%) tinha múltiplas insuficiências de nutrientes e 27% tinha uma única insuficiência ou deficiência. A insuficiência deficiência mais comum foi zinco em 57%, seguido por calcidiol (25 OHD) (52%). Observou-se que 16% dos pacientes tinham níveis baixos de vitamina B6, enquanto os níveis de folato, calcitriol (1,25 (OHD) e homocisteína eram normais. O aumento do número de deficiências de vitaminas foi associado ao aumento da gravidade da doença ($p=0,018$). A deficiência de zinco foi significativamente associada a um maior número de crises de dor em casa ($p=0,001$) e um aumento da incidência de hospitalizações.

Autor e ano	Amostra e Local	Objetivos e Métodos	Resultados
Adegoke et al. (2017) ¹³	90 crianças (em estado estacionário da doença) e 75 crianças (controles saudáveis) da Nigéria.	Estudo transversal - Avaliar os efeitos de três meses de suplementação de vitamina D nas citocinas de crianças com anemia falciforme, através de prontuários médicos durante o ano de 2017.	Observou-se que IL-2, 6, 8, 12, 17 e 18 foram maiores em crianças com AF do que nos controles ($p \leq 0,001$), mas sem variação significativa em IL-11 e 13 ($p = 0,131$ e $0,057$, respectivamente). Pacientes com 25-OHD sérico abaixo do ideal apresentaram IL-6, 8 e 18 maiores ($p = 0,003$, $0,010$ e $0,002$ respectivamente) e níveis mais baixos de IL-11 ($p = 0,005$). Foram observados efeitos positivos significativos do tratamento: pós-suplementação, 25-OHD sérica aumentada em $23,3 \text{ ng/mL}$, $p < 0,001$; as citocinas pró-inflamatórias IL-2, 6, 8, 17 e 18 ($p < 0,001$) foram reduzidas e as citocinas anti-inflamatórias IL-11 aumentaram, $p < 0,001$.
AlJama et al. (2018) ¹⁴	640 pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, do Hospital Central Qatif da Arábia Saudita.	Estudo transversal - Estimar o nível de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e a frequência da deficiência de 25(OH)D entre os pacientes com Anemia Falciforme por faixa etária e estado da doença, através de uma triagem durante o período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2014.	As mulheres com anemia falciforme (AF) apresentaram níveis médios de 25 (OH) D ligeiramente maiores em comparação com os homens, porém, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,106$). Pacientes com AF sem crise constituíram a maioria da população total do estudo ($n = 493$, $73,6\%$) e da população avaliável. Para toda a população, o nível médio de 25 (OH) D foi estatisticamente significativamente maior em pacientes com AF com crise ($10,1 [8,6] \text{ ng/mL}$) versus pacientes com AF sem crise ($15,7 [18,2] \text{ ng/mL}$) ($p < 0,001$). A maioria dos pacientes avaliados (82%) tinha 25 (OH) D abaixo do ideal, 67% destes também eram deficientes em vitamina D ($< 20 \text{ ng/mL}$). Pacientes em estado estacionário (sem crise) tinham níveis mais elevados de 25 (OH) D, especialmente os idosos (> 65 anos) e a diferença entre os grupos de idade foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).
Kaitlyn et al. (2018) ¹⁵	45 crianças e adolescentes de 2 a 19 anos, atendidos no BC Children's Hospital, Canadá.	Estudo retrospectivo - Avaliar concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (25OHD) e estimar a prevalência da deficiência em crianças e adolescentes com anemia falciforme, através da revisão de prontuários de pacientes com anemia falciforme de 2012 a 2017.	A concentração média \pm DP 25OHD foi $79,1 \pm 35,9 \text{ nmol/L}$; a prevalência de deficiência de vitamina D ($< 40 \text{ nmol/L}$) e insuficiência ($< 75 \text{ nmol/L}$) foi de 17% e 50% , respectivamente. A estação do ano, a concentração de hemoglobina e a atividade de ALP foram significativamente associadas às concentrações séricas de 25OHD em crianças e adolescentes com DF, após o ajuste para variáveis de confusão e medidas repetidas de indivíduos. As concentrações médias de 25OHD avaliadas durante os meses de julho a setembro foram significativamente maiores (28 (IC 95%: $16-40$) nmol/L mais altas, $p < 0,001$), em comparação com janeiro a março. Um aumento de 1 g/L na concentração de hemoglobina foi associado ao aumento de $0,4$ (IC 95%: $0,1; 0,8$) nmol/L na concentração média de 25OHD no soro ($p = 0,01$). Um aumento de 1 U/L na atividade de ALP foi associado a um aumento de $0,1$ (95% CI: $0,1, 0,2$) nmol/L na concentração média de 25OHD no soro ($p = 0,03$).

Mandese et al. (2019) ¹⁶	52 crianças e adolescentes (38 com HbSS e 14 com HbSC), com idades entre 3 e 18 ano da Itália.	Estudo transversal - Avaliar o padrão de crescimento, as complicações endócrinas, as alterações metabólicas e detectar a relação entre essas condições e a gravidade da anemia falciforme em crianças e adolescentes afetados pela doença falciforme entre janeiro e junho de 2017.	A prevalência de alterações metabólicas e complicações endócrinas foram altas: 48 de 52 pacientes apresentam pelo menos uma alteração metabólica e /ou endócrina. Dos pacientes, 41 (79%), 6 (11,5%) e 1 (1,9%) apresentaram respectivamente uma, duas e três alterações ao mesmo tempo. As condições mais detectadas foram a insuficiência de vitamina D (84,7%), a resistência à insulina (11,5%) e em menor grau o GHD (3,8%). Em particular, em 63,5% dos pacientes os níveis de vitamina D estavam entre 10 e 30ng/ml, enquanto em 21,2% estavam <10ng/ml. Foi demonstrado uma relação negativa significativa entre os níveis plasmáticos de vitamina D e a gravidade clínica da doença, representada pelo número de internações ($R=-0,29$, $p=0,040$), número médio de dias de internações ($R=-0,29$, $p=0,034$) e número médio de internações hospitalares nos últimos 5 anos ($R=-0,36$, $p=0,009$).
Hood et al. (2020) ¹⁷	110 crianças de 8 a 16 anos dos Estados Unidos.	Estudo retrospectivo - Identificar a prevalência de deficiência de vitamina D e explorar a relação entre a suplementação de vitamina D e visitas ao pronto-socorro em pacientes pediátricos com anemia falciforme, através da análise de prontuários durante o período de estudo de 6 anos.	Observou-se que 45% dos pacientes eram deficientes em vitamina D e apenas 20% tinham níveis suficientes de vitamina D. Esse número aumentou para 55% quando examinamos apenas os pacientes que não receberam suplementação de vitamina D. Para pacientes suplementados com vitamina D, o número de visitas ao pronto-socorro foi significativamente menor depois que eles alcançaram o intervalo suficiente ($\geq 30\text{ng/mL}$), $p=0,03$.
Grégoire-Pelchat et al. (2021) ¹⁸	38 pacientes de 5 a 17 anos com doença falciforme do Canadá.	Ensaio clínico randomizado - Avaliar a eficácia da suplementação para elevar 25(OH)D a níveis suficientes ($25(\text{OH})\text{D} \geq 75\text{nmol/l}$) e a segurança da intervenção, por meio da coleta de dados exploratórios sobre o impacto clínico do bolus de vitamina D.	A administração em bolus de vitamina D cursou com um maior aumento nos níveis de 25(OH)D em comparação com a administração de placebo ($20 \pm 16\text{nmol/l}$ vs. $2 \pm 19\text{nmol/l}$; $p=0,003$) e melhor correção da deficiência do micronutriente. A administração de um bolus de vitamina D de alta dose combinado com 1.000 UI de vitamina D3 diariamente foi mais eficiente em elevar os níveis de 25(OH)D comparado à suplementação diária isolada em crianças com doença falciforme. Não foi observado hipercalcemia e hipercalcúria nos pacientes durante o estudo, porém, número significativo de crianças do grupo da administração em bolus apresentaram sintomas gastrointestinais no primeiro mês ($p=0,04$). Entretanto, não observaram diferenças para outros desfechos entre os grupos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

DISCUSSÃO

O déficit de vitamina D é um problema de saúde pandêmico, inclusive em áreas com alta incidência solar. Evidências de diferentes áreas documentaram que a deficiência de vitamina D é comum em crianças e adultos com DF¹⁹. Habitualmente, pacientes com DF são melanodérmicos, o que indica uma maior quantidade de melanina - pigmento produzido pelos melanócitos

que age como uma barreira cutânea contra a luz solar -, fazendo com que indivíduos com tons de pele mais escurecidos necessitem de maior exposição solar para alcançarem uma produção considerável de vitamina D²⁰. Como a maioria da vitamina D em humanos resulta da exposição solar, a incidência de deficiência seria esperada ao considerar a latitude, estação e pigmentação da pele. Mas também, há de se considerar que a prevalência desta deficiência varia de acordo com sexo, as fases da vida e a ingestão alimentar²¹.

O metabolismo da vitamina D é complexo devido ao envolvimento de diferentes órgãos, incluindo pele, intestinos, fígado, rim e paratireoide²². Pacientes com DF apresentam algumas características peculiares que podem levar ao desenvolvimento de deficiência de vitamina D, como diminuição do apetite ou redução da absorção de nutrientes devido ao dano à mucosa intestinal. A produção contínua de hemácias para compensar a anemia característica da DF causa um aumento da taxa metabólica basal com maiores demandas nutricionais^{23,24}. Além disso, em pacientes com DF e insuficiência renal, a conversão da vitamina D em sua forma ativa pode ser reduzida. Finalmente, os níveis de proteína de ligação de vitamina D podem ser baixos²⁵. A importância da avaliação da vitamina D em pacientes com DF é apoiada pela demonstração de que a deficiência é mais frequente entre crianças com DF do que em controles¹⁹.

Foram incluídos na presente revisão nove artigos publicados entre os anos de 2014 e 2021. Tais pesquisas foram realizadas nas seguintes localidades: Londres, Estados Unidos, Itália, Canadá, Nigéria e Arábia Saudita, com delineamentos metodológicos nos formatos de estudo transversal, revisão retrospectiva e ensaio-clínico. Os estudos analisados foram desenvolvidos com crianças e adolescentes com idades entre 5 e 20 anos. A maior amostragem foi encontrada no estudo realizado na Arábia Saudita com 640 participantes enquanto a menor foi observada no estudo realizado no Canadá, com 38 crianças e adolescentes.

De maneira geral, os estudos utilizaram em sua metodologia avaliação de prontuários, aplicação de questionários, dosagem de citocinas, avaliação dos níveis séricos de vitaminas e minerais, administração de suplementação de vitamina D e dosagens sanguíneas. Em todos os estudos foram encontrados níveis de vitamina D insuficientes entre os participantes.

Özen et al. (2013)²⁶ relataram que 50% da população examinada apresenta distúrbios endócrinos caracterizados principalmente, por insuficiência ou deficiência de vitamina D. Esse micronutriente exerce efeitos sistêmicos de fundamental importância, estando intimamente relacionado com o desenvolvimento adequado dos ossos na infância, com a regulação do cálcio, metabolismo da glicose e dos lipídeos e função cardiovascular²⁷. Além disso, acredita-se que a vitamina D possa influenciar a função nervosa periférica e parassimpática por meio de efeitos anti-inflamatórios mediados por citocinas pró-inflamatórias reduzidas, liberação de prostaglandina e efeitos nas respostas de células T25. Assim, a deficiência de vitamina D pode levar a alterações nos processos neurais e imunológicos.

Atualmente, a suplementação de vitamina D tem sido considerada como um alvo potencial para reduzir a dor em indivíduos falcêmicos, pois estes são frequentemente acometidos por crises dolorosas. A dor é a causa mais comum de visitas ao pronto-socorro, o que afeta profundamente a qualidade de vida. Infelizmente, atualmente, não há classificação uniforme na literatura; contudo, os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) de $\leq 20\text{ng/mL}$ são geralmente considerados como deficiente²⁸.

Sugere-se que a suplementação de vitamina D em uma dose alta de ataque combinado com uso diário de 1.000UI de vitamina D3 seja mais eficiente em elevar os níveis de VD comparado à suplementação diária isolada¹⁸.

De maneira geral, os artigos encontraram que a suplementação de vitamina D promoveu efeitos positivos na saúde das crianças, reduzindo inclusive os episódios de internação e a gravidade da doença, assim sendo importante para melhorar a qualidade de vida. O artigo de Adegoke et al. (2017)¹³ encontrou que a suplementação de vitamina D aumentou as citocinas anti-inflamatórias séricas e diminuiu as citocinas pró-inflamatórias em crianças com doença falciforme. Estudos intervencionistas recentes mostraram efeitos promissores da suplementação de vitamina D nas dores devidas ao câncer e dores musculares - mas apenas em pacientes com níveis insuficientes de vitamina D ao iniciar a intervenção. Possíveis mecanismos para a vitamina D no controle da dor são os efeitos anti-inflamatórios mediados pela redução da liberação de citocinas e prostaglandinas e os efeitos nas respostas das células T. A recente descoberta da inibição da prostaglandina E2 (PGE2) mediada pela vitamina D é especialmente interessante e exibe uma explicação mecanicista credível¹⁹.

Conforme evidenciado nos estudos, houve alta prevalência de insuficiências ou deficiências de vitaminas em crianças com DF, que foram associadas ao aumento da gravidade da doença. Os mecanismos precisos pelos quais a suplementação de vitamina D reduz a taxa de visitas ao pronto-socorro relacionadas à dor permanecem obscuros; no entanto, sabe-se que a deficiência pode agravar o processo da doença e aumentar o risco de complicações através da alteração dos processos neurais e imunológicos que contribuem para a experiência da dor¹⁹.

Sabe-se que a sobrevivência de crianças com doença falciforme tem aumentado, principalmente nas últimas décadas, devido ao diagnóstico precoce e à melhor qualidade do atendimento. No entanto, a incidência de complicações a longo prazo, como distúrbios metabólicos e endócrinos, tem sido muito expressiva nesta população²⁸. Sob este aspecto, deficiências ou insuficiências nutricionais são comumente observadas, especificamente, a literatura evidencia que crianças com DF apresentam risco de deficiência de vitamina D, B6 e zinco^{21,29} assim como deficiência de vitamina B12, folato; além de níveis séricos elevados de homocisteína^{30,31}.

Há de se considerar alguns fatores podem ser limitantes na execução dos estudos, tais como: o tamanho amostral que afetou a capacidade de detectar efeitos significativos, as diferentes formulações de suplementos de vitamina D disponíveis, o sabor desagradável, a aderência limitada ou a incapacidade de determinar a adesão, a realização de estudos não controlados aleatoriamente e possíveis fatores de confusão.

Diante da carência de estudos controlados de alta qualidade, se faz necessário o fomento à pesquisa nesta área, a fim de investigar melhor o efeito da suplementação de vitamina D nos indivíduos com DF e orientar o manejo clínico.

CONCLUSÃO

A partir da análise da presente revisão integrativa observou-se que níveis séricos suficientes de VD contribuíram para: redução do número de visitas ao pronto-socorro, diminuição de citocinas pró-inflamatórias e elevação das anti-inflamatórias, aumento da hemoglobina fetal e declínio de complicações metabólicas. Embora outros estudos sejam necessários para identificar os mecanismos específicos assim como a relação entre VD e DF, revisões da literatura são de extrema relevância perante a comunidade científica, pois direcionam e influenciam novas pesquisas cujos resultados podem contribuir para a qualidade de vida e na redução da morbidade em crianças com DF.

Conclui-se que a VD desempenha função sistêmica fundamental em indivíduos falcêmicos, possibilitando de maneira ampla saúde, bem-estar e qualidade de vida. Este artigo contribui para o reconhecimento das evidências científicas sobre a vitamina D fora dos ensaios clínicos randomizados.

COPYRIGHT

Copyright© 2021 Espósito et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORES

Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita - análise e edição: Rodrigues DOW, Motta FVR, Neto AAR, Santos OF, Espósito TS. Administração do Projeto, Supervisão & Escrita - rascunho original: Magalhães NNS, Gusmão AC, Santos ACA, Lopes JAS, Almeida RDM.

REFERÊNCIAS

- Oliveira JF, Vicente NG, Santos JPP, Weffort VRS. Vitamin D in children and adolescents with sickle cell disease: an integrative review. *Rev Paul Pediatr.* 2015 Jul/Set;33(3):349-54.
- Jesus JA. Doença falciforme: condutas básicas para o tratamento. Brasília (BR): Ministério da Saúde; 2012.
- Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):411-33.
- Soe HHK, Abas AB, Than NN, Ni H, Singh J, Said ARBM, et al. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD010858. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010858.pub3>
- AlJama Ali, AlKhalifah M, Al-Dabbous IA, Alqudaihi G. Vitamin D deficiency in sickle cell disease patients in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2018 Mar/Apr;38(2):130-6.
- Nolan VG, Nottage KA, Cole EW, Hankins JS, Gurney JG. Prevalence of vitamin D deficiency in sickle cell disease: a systematic review. *PLoS One.* 2015 Mar;10(3):e0119908.
- Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, Eladari D, Souberbielle JC, Friedlander G, et al. Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults. *Bone.* 2013 Jan;52(1):206-11.
- Chapelon E, Garabedian M, Brousse V, Souberbielle JC, Bresson JL, Montalembert M. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 2009 Dez;83(6):572-8.
- Rother ET. Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul Enferm.* 2007;20(2):vi.
- Wykes C, Arasaretnam A, O'Driscoll S, Farnham L, Moniz C, Rees DC. Vitamin D deficiency and its correction in children with sickle cell anaemia. *Ann Hematol.* 2014 Dez;93(12):2051-6.
- Dougherty KA, Bertolaso C, Schall JI, Smith-Whitley K, Stallings VA. Safety and efficacy of high-dose daily vitamin D3 supplementation in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Jul;37(5):e308-e15.
- Martyres DJ, Vijenthira A, Barrowman N, Harris-Janiz S, Chretien C, Klaassen RJ. Nutrient insufficiencies/deficiencies in children with sickle cell disease and its association with increased disease severity. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Jun;63(6):1060-4.
- Adegoke AS, Smith COS, Adekiled AD, Figueiredo MS. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in paediatric sickle cell disease. *Cytokine.* 2017 Abr;96:87-93.
- AlJama A, AlKhalifah M, Al-Dabbous IA, Alqudaihi G. Vitamin D deficiency in sickle cell disease patients in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2018 Mar;38(2):130-6.
- Samson KLI, McCartney H, Vercauteren SM, Wu JK, Karakochuk CD. Prevalence of vitamin D deficiency varies widely by season in Canadian children and adolescents with sickle cell disease. *J Clin Med.* 2018;7(2):14.
- Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, Palazzi G, Predieri B, Lucaccioni L, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with sickle cell disease: an Italian cohort study. *BMC Pediatr.* 2019 Fev;19(1):56.
- Hood AM, Quinn CT, King CD, Shook LM, Peugh JL, Crosby LE. Vitamin D supplementation and pain-related emergency department visits in children with sickle cell disease. *Complement Ther Med.* 2020;49:102342.
- Grégoire-Pelchat P, Pastore Y, Robitaille N, LeMay S, Khamessan A, Kleiber N, et al. Comparison of two vitamin D supplementation strategies in children with sickle cell disease: a randomized controlled trial. *Br J Haematol.* 2021 Jan;192(2):385-94.
- Nolan VG, Nottage KA, Cole EW, Hankins JS, Gurney JG. Prevalence of vitamin D deficiency in sickle cell disease: a systematic review. *PLoS One.* 2015 Mar;10(3):e0119908.
- Rovner AJ, Stallings VA, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Zemel BS. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc.* 2008 Set;108(9):1512-6.
- Buisson AM, Kawchak DA, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2004 Nov;145(5):622-7.

22. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010 Dez;376(9757):2018-31.
23. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):218-25.
24. Singhal A, Parker S, Linsell L, Serjeant G. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun;75(6):1093-7.
25. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. *Int J Mol Sci*. 2017 Out;18(10):2170.
26. Özen S, Ünal S, Erçetin N, Taşdelen B. Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia. *Turk J Hematol*. 2013 Mar;30(1):25-31.
27. Lee MT, Licursi M, McMahon DJ. Vitamin D deficiency and acute vaso-occlusive complications in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Abr;62(4):643-7.
28. Nolan VG, Nottage KA, Cole EW, Hankins JS, Gurney JG. Prevalence of vitamin D deficiency in sickle cell disease: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119908.
29. Prasad AS. Zinc deficiency in patients with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 Fev;75(2):181-2.
30. Al-Momen AK. Diminished vitamin B12 levels in patients with severe sickle cell disease. *J Intern Med*. 1995 Jun;237(6):551-5.
31. Kennedy TS, Fung EB, Kawchak DA, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Mar;23(3):165-9.

