

Vitamina D e cicatrização de pele: estudo prospectivo, duplo-cego, placebo controlado na cicatrização de úlceras de perna

Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers

Claudine Juliana Cristina Caznoch Burkiewicz¹; Fernanda Ampesaan Guadagnin²; Thelma Laroka Skare³; Marcelo Mazza do Nascimento³; Santiago Cirilo Nogueira Servin⁴; Gleim Dias de Souza⁴

R E S U M O

Objetivo: Estudar a relação entre deficiência de vitamina D e cicatrização de pele em pacientes com úlceras de perna, relacionar esta deficiência com características da úlcera e avaliar se a reposição de vitamina D nos indivíduos deficientes acelera a cicatrização da úlcera. **Métodos:** Foram escolhidos aleatoriamente 26 pacientes com úlceras venosas de perna e 26 sem úlcera pareados para sexo, idade, HAS e tabagismo. Os grupos foram comparados com relação à dosagem sérica de vitamina D. O grupo úlcera foi dividido em dois subgrupos: um que tomou placebo e outro que recebeu vitamina D 50.000UI por semana durante dois meses. Foi realizada a dosagem da 25-OH-vitamina D e avaliados o tamanho da úlcera e a gravidade da dor, antes e após o tratamento. **Resultados:** A maioria dos pacientes apresentava níveis insuficientes de vitamina D. Não foi encontrada correlação entre o tamanho da úlcera sem tratamento e os níveis de vitamina D. Nos pacientes que receberam vitamina D, após o tratamento, o tamanho mediano da área da úlcera, diminuiu de 25cm², para 18cm² e no grupo placebo, de 27cm² para 24,5cm² (p=0,7051 e p=0,7877, respectivamente). Considerando-se a variabilidade da área da úlcera do grupo vitamina D *versus* placebo, a mediana foi igual a -0,75cm² no primeiro grupo e 4cm² no segundo grupo (p=0,0676). **Conclusão:** Pacientes com úlcera de perna têm mais deficiência de vitamina D que os sem. A deficiência de vitamina D não influenciou nas características das lesões. A cicatrização nos pacientes com hipovitaminose D mostrou tendência para ser maior naqueles que receberam reposição vitamínica.

Descritores: Insuficiência venosa. Úlcera cutânea. Úlcera da perna. Deficiência de vitamina D. Cicatrização.

INTRODUÇÃO

A falta da vitamina D é achado comum em nossa população, principalmente entre idosos, devido à combinação de diminuição da sua ingestão e absorção, associada à exposição limitada à luz solar¹. A deficiência da vitamina D também é comum em outras faixas etárias. Um estudo² com 290 pacientes hospitalizados em um serviço de Clínica Médica mostrou deficiência de vitamina D em 57% dos indivíduos, dos quais 22% tinham insuficiência grave (<8ng/dl).

Holick³ define valor acima de 30mg/dl de 25-OH-vitamina D como normal; entre 21-29ng/dl como deficiência; abaixo de 20ng/dl como insuficiência; e abaixo de 8ng/dl como insuficiência grave.

A insuficiência de vitamina D na população brasileira é similar a de outros países. Estudo¹ da dosagem de vitamina D em pacientes institucionalizados e ambulatoriais,

evidenciou 71,2% de deficiência de vitamina D no primeiro grupo, e 43,8% no segundo. As mulheres apresentaram valores consideravelmente mais baixos que os homens.

Para a aferição dos níveis de vitamina D usa-se a 25-OH-vitamina D sérica. Essa não é a forma ativa da vitamina, mas é a mais estável⁴.

Sabe-se que existem diversos efeitos extraósseos da vitamina D. Vários locais têm receptores e respondem a 1,25-OH-vitamina D, a forma ativa da vitamina D. São eles: o cérebro, próstata, mamas, intestino, assim como células imunes³. Direta ou indiretamente, a 1-25-OH vitamina D controla mais de 200 genes, incluindo-se genes responsáveis pela regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose e angiogênese³.

Distinto do efeito clássico da vitamina D sobre cálcio e fósforo sérico, a atuação no controle local (regulação das células em vários tecidos, incluindo epiderme – queratinócitos), é feito através da regulação de fatores

Trabalho realizado no Ambulatório do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1. Mestre do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 2. Aluno de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 3. Doutor, Professor Permanente do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 4. Aluno do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

de crescimento e citocinas⁵. Esse efeito pode ser inibitório nos queratinócitos através da ativação do TGF- β e a supressão IL-1, IL-6 e IL-8 ou pode ser estimulatório através de aumento na produção dos componentes da família dos fatores de crescimento epidérmico, e de crescimento de plaquetas⁵. Nesta última situação, ela pode influenciar na cicatrização de feridas.

O queratinócito é excelente modelo para o estudo da diferenciação celular *in vitro*. Segundo Hosomi *et al.*⁶ e Matsumoto *et al.*⁷, a 1-25-OH-vitamina D induz à diferenciação e suprime o crescimento celular do queratinócito. Entretanto, os efeitos mitogênicos desse hormônio sobre os queratinócitos também foram observados⁴. Essa discrepância parece estar relacionada à concentração do hormônio e aos seus efeitos na síntese de vários fatores locais, implicados no crescimento e diferenciação dessas células^{8,9}.

Hosomi *et al.*⁶ observaram que a $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ao induzir a diferenciação de queratinócitos medeia esse efeito via receptor de vitamina D, cuja expressão na pele já foi provada. Estes efeitos foram demonstrados sobre o crescimento celular *in vivo* e *in vitro*.

O PDGF (platelet-derived growth factor) tem papel importante na cicatrização de feridas⁵. Ele estimula a proliferação de fibroblastos e células musculares, promove a síntese de matriz extracelular, de colágeno e atua como fator de atração para fibroblastos, monócitos e neutrófilos. No processo de cicatrização, o PDGF atua conjuntamente com muitos fatores de crescimento. Entretanto, receptores de PDGF não são encontrados na epiderme normal ou em queratinócitos. Zhang *et al.*⁵ mostraram que a produção de PDGF é feita por *up-regulation* promovida pela $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ao mesmo tempo em que o crescimento celular é suprimido por hormônio em cultura de queratinócitos humanos. Esse resultado sugere que o aumento na produção de PDGF é acompanhado por aumento dos fatores de inibição do crescimento celular, como o TGF- β , que atua diretamente na inibição do crescimento do queratinócito⁵.

Úlceras de perna são comuns na população adulta, causando significativo impacto social e econômico, devido à sua natureza recorrente e ao longo tempo decorrido entre sua abertura e cicatrização¹⁰. Quando não manejadas adequadamente, elas têm altas taxas de falha de cicatrização e recorrência. Apesar da elevada prevalência e da importância da úlcera venosa, ela é frequentemente negligenciada e abordada de maneira inadequada¹¹.

Em 46,7% dos pacientes a úlcera durou doze meses ou menos, em 39,2% entre dois e 10 anos e em 14,2% mais de 10 anos¹². Dessa forma, o paciente portador de úlcera de perna precisa com frequência de cuidados médicos e de outros especialistas da saúde, além de se afastar do trabalho inúmeras vezes, inclusive aposentando-se precocemente¹⁰. Um estudo feito em pacientes com úlcera venosa com média de idade de 57 anos mostrou que 35% deles estavam aposentados, 16,1% afasta-

dos do trabalho devido à úlcera, 2,5% recebendo auxílio-doença, e 4,2% desempregados¹². Todos esses fatores trazem ônus aos sistemas de saúde e previdenciário, além de interferir na qualidade de vida do paciente, seja pelos altos custos com tratamento ou pelas faltas ao trabalho e pela perda do emprego, além de diminuição do prazer nas atividades cotidianas.

Os objetivos deste estudo foram: avaliar a prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com úlceras de perna; relacionar a deficiência dela com as características da úlcera (tamanho e dor relatada pelo paciente); e estudar se a reposição de vitamina D nos indivíduos deficientes acelera a cicatrização da úlcera.

MÉTODOS

O presente estudo é prospectivo, placebo controlado e duplo-cego. Foi realizado no ambulatório do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, durante o período de outubro de 2009 a outubro de 2011 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, sob número 4151/09. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Estudaram-se pacientes de ambos os sexos, com úlceras de perna crônicas, de causa venosa, escolhidos aleatoriamente por ordem de chegada para consultas. Este grupo de estudo foi denominado úlcera. O grupo úlcera foi subdividido em um grupo que tomou vitamina D (grupo vitamina D), outro tomou placebo (grupo placebo) e um terceiro que não tomou medicamento, pois a dosagem da vitamina D estava normal. Para controle, utilizaram-se pacientes do ambulatório de Reumatologia em consulta por envolvimento de partes moles e aqui denominados grupo sem úlcera e pareados pelo ou sexo, idade e comorbidades com o grupo úlcera.

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes de ambos os sexos, com úlcera de perna de origem venosa, acima de 18 anos de idade e que concordassem em participar do estudo. Foram excluídos os casos de gravidez, presença de doença autoimune associada, uso de anticonvulsivantes (alteram o metabolismo da vitamina D), pacientes com diagnóstico concomitante de osteomielite, tumores cutâneos sobre a úlcera venosa e/ou linfedema; úlcera em pernas de outra causa que não a venosa, pacientes com insuficiência renal (creatinina sérica maior do que 1,5mg/dl), e hipertensos não controlados (pressão arterial maior ou igual a 140/100 no dia de inclusão), parestesias de membros inferiores e necessidade de desbridamento cirúrgico.

Os pacientes do grupo úlcera eram examinados em três situações denominadas de visitas 1, 2 e 3.

Na visita 1 era aplicado um questionário com o objetivo de obter dados demográficos (sexo e idade); tempo de duração da úlcera; uso ou não de tabaco; presença

de diabetes melito e grau de dor atribuído à úlcera pela escala visual analógica (EVA). Ela é escala de 0 a 10 com a qual o paciente mensura sua dor, sendo 0 atribuído à ausência de dor e 10 à dor máxima experimentada. Era realizado o exame físico completo, sendo anotados o tamanho da área ulcerada (obtida medindo-se o diâmetro longitudinal e vertical para cálculo da área afetada)¹³. Se havia mais de uma úlcera, os valores de cada uma eram somados entre si. Depois de aplicado o questionário, sangue era colhido e o paciente retornava em duas semanas para a escolha do grupo. Se a vitamina D estava normal, ele era apenas observado.

A visita 2 era realizada duas semanas depois. Se a vitamina D estivesse baixa, o paciente era alocado em um grupo para receber placebo ou tratamento com vitamina D. A reposição de vitamina D foi feita com 50.000 UI/semana³. Placebo e medicamento eram identificados apenas por um código numérico, sendo os frascos e as cápsulas de princípio ativo e placebo com aparências iguais. O paciente e os pesquisadores desconheciam o conteúdo das cápsulas, sabido apenas por um terceiro elemento responsável pelo pareamento da amostra.

A visita 3 era realizada após oito semanas de tratamento, sendo analisados os dados: tamanho da úlcera e dor local medida por EVA. Ainda nesta visita, o código do medicamento era quebrado e, se o paciente tivesse recebido vitamina D, procedia-se a uma segunda dosagem sérica para garantir que o medicamento fôra adequadamente ingerido e absorvido, além de que o paciente tivesse recebido dose suficiente para corrigir a deficiência.

A dosagem de vitamina D foi realizada em sangue venoso, armazenado em tubos secos e cobertos, protegidos da luz e refrigerados de 2° a 8°C até a realização dos testes. A análise foi feita através de quimioluminescência, admitindo-se como valor normal acima de 30ng/dl. Simultaneamente foi dosada a creatinina para comprovar a inexistência de insuficiência renal.

Os dados coletados foram analisados através de tabelas de frequência e de contingência. Para medidas de tendência central utilizou-se a média, o desvio-padrão nas variáveis de distribuição gaussiana, e a mediana para as variáveis não gaussianas. Para estudos de associação das variáveis nominais utilizaram-se os testes de Fisher e de qui-quadrado e, das variáveis numéricas, o teste t Student e o de Mann-Whitney. O estudo de correlação foi feito utilizando-se o teste de Spearman. A significância adotada foi 5%. Para o estudo da diferença de tamanho das úlceras antes e depois do tratamento, realizou-se transformação em logaritmos (Log_{10}), devido à variabilidade e assimetria dos valores para obtenção de distribuição normal.

RESULTADOS

Foram estudados 52 pacientes, sendo 26 com úlceras de perna com média de idade de $57,15 \pm 11,36$ anos,

entre os quais nove eram homens (34,61%) e 17 mulheres (65,38%), apresentavam entre um e 360 meses de doença (mediana de 30 meses) e tamanho da úlcera entre 1 e 406cm² (mediana de 26,5cm²), creatinina de 0,7 a 1,5mg/dl (mediana de 0,9mg/dl). Os outros 26 formavam o grupo sem úlcera, que era composto por quatro (15,3%) homens e 22 (84,6%) mulheres ($p=0,19$) e tinham média de idade de $61,61 \pm 7,61$ anos ($p=0,10$) e creatinina média de $0,83 \pm 0,24$ ($p=0,17$).

Os níveis séricos medianos de vitamina D no grupo úlcera foram de 17,05ng/dl (de 5,64 a 42ng/dl); no grupo sem úlcera este valor variou entre 9,8 e 77,6ng/dl (mediana de 22,75ng/dl). A comparação dos níveis de vitamina D entre os dois grupos mostrou $p=0,01$ (Figura 1).

Estudando-se a correlação entre níveis de vitamina D e características da úlcera encontrou-se que ao tamanho da área ulcerada não guardava correlação com o nível de vitamina D sérica ($p=0,48$; Spearman R de -0,144; 95%IC de -0,5129 a 0,268).

Dos pacientes com úlcera que voltaram para a visita 2, 22 (84,6%) tinham níveis baixos de vitamina D e foram distribuídos em grupos de tratamento com placebo ($n=9$) e vitamina D ($n=13$) (Figura 2).

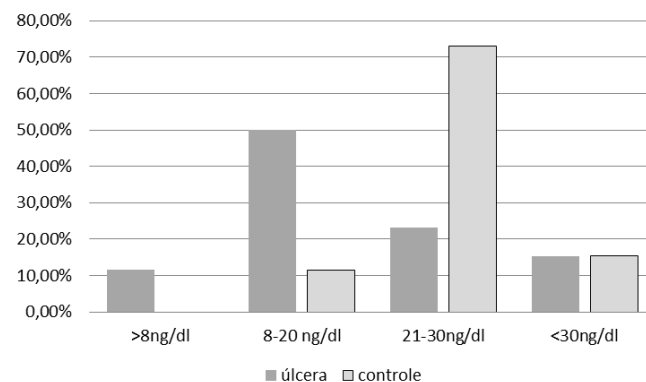


Figura 1 - Comparação entre os níveis séricos de vitamina D em pacientes com e sem úlcera ($n=52$); $p=0,01$.

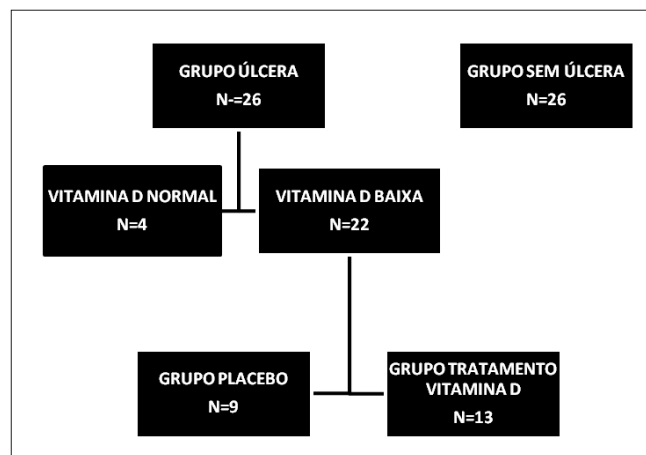


Figura 2 - Desenho do estudo.

Tabela 1 - Pareamento da amostra com placebo (n=9) e vitamina D (n=13).

	Tratamento com vitamina D N=13	Placebo N=8	P
Gênero masculino/feminino	5/8	1/7	0,33
Tamanho mediano da úlcera antes do tratamento (em mm ²)	21,50	27,0	0,58
Fumantes	2/13 - 15,38%	2/8 - 25%	0,61
HAS	6/13 - 46,15%	3/8 - 37,5%	1,00
Diabete melito	0	1/8 - 12,5%	0,38
Dislipidemia	0	1/8 - 12,5%	0,38
Creatinina mediana (em mg/dl)	0,90	0,87	0,56
Tempo mediano de doença (em meses)	48,00	72,00	0,44
Níveis basais de vitamina D (em ng/dl)	15,51±5,98	14,54± 5,87	0,72

Os dados do pareamento da amostra que foi tratada com placebo ou vitamina D podem ser observados na tabela 1.

Nos pacientes que receberam vitamina D, o tamanho mediano da área da úlcera, que era de 25cm², foi para 18cm² (p=0,7051) e nos placebo, variou de 27 para 24,5cm² (p=0,7877). Portanto, não houve diferença estatisticamente significativa na área das úlceras.

Levando em consideração a medida da variação na área da úlcera do grupo vitamina D, que foi obtido da mediante a subtração da área da úlcera pós-tratamento e a pré-tratamento de todos os pacientes, obteve-se um intervalo, que no grupo vitamina D ficou entre -41 e 8,75cm² (mediana de -0,75cm²) e no grupo placebo entre -8 e 25cm² (mediana de 4cm²). A partir da análise dessas medianas, houve maior variação no primeiro grupo (p=0,06), figura 3.

DISCUSSÃO

A presente pesquisa foi motivada pela grande quantidade de trabalhos sobre a vitamina D publicada nos últimos anos. Além do metabolismo ósseo, níveis normais de vitamina D são essenciais para o funcionamento adequado dos músculos. Níveis baixos dessa substância foram associados com miopatia reversível. Bischoff-Ferrari *et al.*¹⁴ correlacionaram o nível de 25-OH-vitamina D e função muscular de membros inferiores em pessoas com mais de 60 anos de idade (n=4100), selecionadas pelos pesquisadores de casa em casa. Nesses indivíduos foi dosada 25-OH-vitamina D sérica, feito teste da caminhada e de levantar-sentar (cinco repetições). Os pesquisadores encontraram associação positiva entre concentrações 25-OH-vitamina D e função dos membros inferiores. Essa correlação mantinha-se quando avaliadas as variáveis: idade, sexo, raça, uso de órteses (bengala ou andador), massa corporal, número de comorbidades, mês da avaliação e nível de atividade física.

Com relação às demais funções da vitamina D, as evidências são controversas, sugerindo que pode preve-

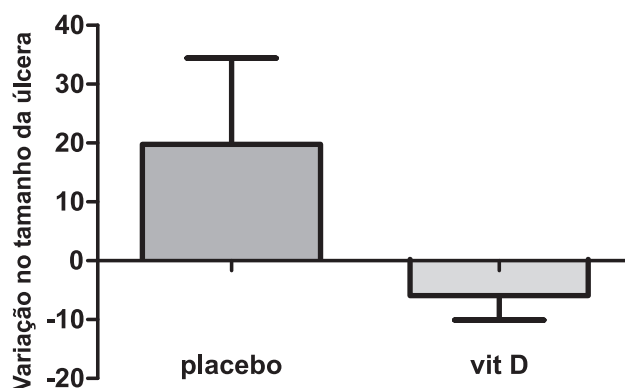


Figura 3 - Variabilidade do tamanho da úlcera venosa em pacientes com vitamina D e placebo.

nir diabete melito tipo 1, hipertensão arterial sistêmica, esclerose sistêmica e muitos cânceres comuns¹⁵.

Na pele, a vitamina D liga-se ao seu receptor hormonal (VDR), aumentando a secreção de catelecidina¹⁶. O papel importante do conjunto vitamina D e catelecidina durante a cicatrização de feridas, torna a vitamina D um alvo farmacológico atraente no tratamento de situações com cicatrização comprometida; a expressão defeituosa de peptídeos antimicrobianos tem sido observada em úlceras crônicas e em queimaduras¹⁷.

Através da cicatrização de úlceras venosas, procurou-se analisar o efeito da vitamina D no processo regenerativo da pele. A contribuição dos autores fomenta discussão em um campo ainda controverso, o das outras funções da vitamina D, e busca novas opções terapêuticas para situação muito comum na prática médica, que são as úlceras venosas, sem muitas opções terapêuticas efetivas, com alto custo de tratamento devido à cicatrização muito lenta e prejuízo à capacidade laborativa dos portadores, fato esse que traz custo previdenciário muito grande. Enfim, o estudo da vitamina D como tratamento potencial poderá ser uma inovação.

Na seleção da amostra para o presente estudo, procurou-se excluir todas as possíveis variáveis de confusão, como por exemplo, o uso de anticonvulsivantes, os quais alteram o metabolismo da vitamina D; úlceras nos pés, que sofrem influência dos calçados; insuficiência renal, em função de ser o metabolismo da vitamina D nesse órgão. Devido ao rigor na seleção dos pacientes, o número da amostra fez-se relativamente pequeno. A medida da vitamina D após o tratamento foi de importância, pois comprovou que este foi eficaz, elevando os valores iniciais de $14,54 \pm 5,87 \text{ ng/dl}$ para $40,80 \pm 13,06 \text{ ng/dl}$.

O presente estudo demonstrou que a deficiência de vitamina D foi prevalente em todos os grupos, dado esse concordante com a literatura^{15,18}. No grupo sem úlcera, a maioria dos pacientes (88,41%) apresentava vitamina D acima de 20 ng/dl . Já no grupo com úlcera, dos 26 pacientes incluídos, 63,53% tinham níveis abaixo de 20 ng/dl , valor compatível com insuficiência dessa substância. Essa diferença pode ter múltiplas explicações: os pacientes com úlcera são instruídos a fazer repouso com as pernas elevadas como parte do tratamento; pelo aspecto das feridas, muitas vezes com odor desagradável, a tendência é andar com mais roupa; muitos estão afastados das atividades laborais, por esse motivo acabam saindo menos de casa e expondo-se pouco à luz solar.

Heilborn *et al.*⁸ estudaram úlceras de perna e vitamina D de maneira interessante. Eles selecionaram nove pacientes com úlceras venosas de membros inferiores e fizeram biópsias seriadas da margem das feridas. Selecionaram também pessoas saudáveis onde foram feitas incisões na pele da região abdominal, e, a seguir, biópsias da margem da incisão subsequentes (em 5 minutos, 12 horas, dois, sete e 14 dias após a incisão). E para o estudo *ex vivo*, a pele humana pós-abdominoplastia ou operação redutora de mama foi obtida e mantida em meio de cultura. Através de análise do material, encontraram deficiência de peptídeo antimicrobiano (hCAP18) no grupo das úlceras crônicas de membros inferiores. Esse fato não se repetiu nos indivíduos saudáveis e no estudo *ex vivo*. Esse peptídeo é uma molécula efetora do sistema defesa inato e é importante na integridade da pele.

O tratamento com vitamina D aumenta a produção de hCAP18 em queratinócitos humanos *in vitro* através da ligação ao elemento responsivo da vitamina D no gene promotor do hCAP18¹⁹. Essas observações fazem supor que a vitamina D realmente está associada à regeneração da pele.

Estudando-se o grupo úlcera, aqueles pacientes com vitamina D normal não apresentavam-nas com características diferentes em relação à área e à dor aferida com a EVA, se comparados com aqueles com vitamina D baixa. Conclui-se que a deficiência de vitamina D talvez não esteja implicada na causa da úlcera, mas seja a sua consequência. Este fato não significa que a deficiência não possa estar agravando a situação e/ou dificultando o processo cicatricial.

Após o tratamento, comparando-se o grupo placebo e vitamina D, não se detectou diferença estatisticamente significativa em relação ao tamanho da úlcera. No grupo vitamina D o valor mediano da área da úlcera mudou de 25 cm^2 para 18 cm^2 após o tratamento, e no grupo placebo variou entre 27 e $24,5 \text{ cm}^2$ ($p=0,78$). Entretanto, ao analisar o valor da variabilidade do tamanho da ferida com o tratamento (obtido pela subtração da área da úlcera pós-tratamento e da área pré-tratamento de todos os pacientes), encontrou-se significância estatística. É possível que o pequeno número de pacientes deste estudo tenha implicado em um erro estatístico tipo II.

Em outras doenças, como por exemplo, a psoríase, a vitamina D é aplicada topicamente, sendo esse um tratamento com eficácia já comprovada. Trabalho epidemiológico estudou 11.631 pacientes com psoríase, onde 59,7% foram tratados com aplicação tópica de vitamina D²⁰.

É pertinente questionar se a via de administração tópica mudaria o resultado obtido nesse estudo de cicatrização de pele. Na literatura não há dados que corroborem essa ideia.

Como as úlceras venosas são doenças de longa duração, outra questão a ser abordada é o tempo de observação. Neste estudo acompanharam-se os pacientes até dois meses, ou seja, logo após a normalização da vitamina D. A hipótese que restará para ser testada em outros estudos é se o acompanhamento fosse feito por tempo maior, ou até o fechamento da úlcera, talvez o resultado fosse estatisticamente significativo. Essa é área em que a literatura é muito escassa não existindo dados que corroborem essa ideia.

Alguns estudos sugerem relação entre dor e deficiência de vitamina D^{4,21,22}. Plotnikoff e Quigley²² estudaram 150 pacientes que chegaram ao centro de consultas de Mineápolis, EUA, com persistência de dor músculo-esquelética não específica, todos com nível de vitamina D abaixo de 20 ng/ml . Já em Oslo, Noruega, Knutsen *et al.*²¹ estudaram esse aspecto sob ótica diferente. Eles incluíram pacientes com dor músculo-esquelética, cefaléia e fadiga. Um total de 572 indivíduos foi selecionado, onde 58% tinha nível de vitamina D abaixo de 20 ng/ml . No trabalho atual não houve diferença entre o valor da escala visual analógica para dor entre o grupo com úlcera e vitamina D normal *versus* grupo com deficiência dessa substância ($p=0,1454$), mas deve ser lembrado que a dor é fenômeno complexo, com influência dos fatores orgânicos, psicológicos e sociais^{12,23} e é possível que o aspecto da úlcera com o afastamento social e laboral influenciem mais do que seu o aspecto orgânico.

A cicatrização prejudicada das úlceras crônicas constitui problema clínico e, independentemente da causa subjacente, elas são caracterizadas por inflamação crônica^{9,24,25}. A inflamação persistente cria ambiente com níveis elevados de citocinas e proteases. Além disso há desequilíbrio nas enzimas proteolíticas e seus inibidores

endógenos^{26,27}. Todos esses fatores dificultam a cicatrização de feridas^{28,29}. Muitos progressos ocorreram em relação à cicatrização normal, entretanto, a compreensão desse processo fundamental ainda é insuficiente, e há pouco progresso terapêutico no campo do tratamento das úlceras⁸, por isso, a vitamina D na cicatrização de pele e a influência da catelecidina (peptídeo antimicrobiano) deve ser abordado em futuros estudos, de maneira que seu papel e o mecanismo fisiológico sejam claramente identificados. Todavia, a perspectiva de novos tratamentos para úlceras de perna é o mais animador. Sugere-se que tal tópico poderia ser melhor estudado com amostra mais abrangente, assim como observar os pacientes após a

normalização da vitamina D até o fechamento da úlcera. A vitamina D é medicamento amplamente disponível, de baixo custo, fácil utilização e bem tolerado, por isso a possibilidade de que auxilie na cura das úlceras de perna é perspectiva atraente.

Concluindo, pode-se afirmar que existe maior prevalência de deficiência de vitamina D nos pacientes com úlcera de perna em relação àqueles sem esta enfermidade. Elas em pacientes deficientes de vitamina D, se comparadas com as daqueles sem essa deficiência, não diferem em relação ao tamanho e à dor. A reposição de vitamina D nos indivíduos deficientes não acelerou a cicatrização da úlcera, embora mostrasse tendência para tal.

A B S T R A C T

Objective: To analyze the relation between vitamin D insufficiency and wound healing in patients with venous ulcers; to correlate vitamin D insufficiency with characteristics of the ulcer (size and pain) and to evaluate if reposition of vitamin D in these subjects expedites ulcer healing. **Methods:** We selected 26 patients with leg ulcers, and 26 control patients without ulcers, matched for gender, age, systemic arterial hypertension and tobacco use. The venous ulcer group was divided in two subgroups: one that received placebo (nine patients) and other receiving vitamin D, 50.000 IU per week over two months (13 patients). Blood was collected for 25 OH vitamin D dosage before and after the medication. In the ulcer group, we obtained data concerning demographics, leg ulcer size, as well as pain severity, measured by an analogical visual scale. Data was grouped in contingency and frequency tables, the tests of Fisher and chi-squared being used for nominal variables and Mann-Whitney for numerical variables. The adopted significance was of 5%. **Results:** We found vitamin D insufficiency in the great majority of the patients. The median level in the ulcer group was 17.05 ng/dl and 22.75 ng/dl in the group without ulcer ($p=0,0182$) No relation was found between the ulcer size without treatment and the level of vitamin D. After treatment, the average size of the ulcer changed from 25 cm² to 18 cm² in the patients that took vitamin D and from 27 cm² to 24,5 cm² in the placebo group ($p=0,7051$ and $p=0,7877$, respectively). Considering the variability of the size of the ulcer in the treatment group versus placebo group, the average size was equal to -0,75 cm² in the first group and +4cm² in the second ($p=0,0676$) **Conclusion:** Patients with leg ulcers have more vitamin D deficiency. No difference in the ulcer characteristics was noted between those with and without vitamin D deficiency. There was a trend toward a better healing in those with vitamin D reposition.

Key words: Venous insufficiency. Skin ulcer. Leg ulcer. Vitamin D deficiency. Wound healing.

REFERÊNCIAS

- Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(3):437-42.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338(12):777-83.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
- Zhang JZ, Maruyama K, Ono I, Kaneko F. Production and secretion of platelet-derived growth factor AB by cultured human keratinocytes: regulatory effects of phorbol 12-myristate 13-acetate, tretinoin, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and several cytokines. *J Dermatol.* 1995;22(5):305-9.
- Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology.* 1983;113(6):1950-7.
- Matsumoto K, Hashimoto K, Nishida Y, Hashiro M, Yoshikawa K. Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on normal human keratinocytes cultured in serum-free medium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;166(2):916-23.
- Heilborn JD, Nilsson MF, Kratz G, Weber G, Sørensen O, Borregaard N, Ståhle-Bäckdahl M. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol.* 2003;120(3):379-89.
- Herrick SE, Sloan P, McGurk M, Freak L, McCollum CN, Ferguson MW. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol.* 1992;141(5):1085-95.
- Abbade LP, Lastória S, de Almeida Rollo H, Stolf HO. A sociodemographic, clinical study of patients with venous ulcer. *Int J Dermatol.* 2005;44(12):989-92.
- Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol.* 1986;15(2):210-7.
- Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J.* 1987;294(6584):1389-91.
- Kantor J, Margolis DJ. Efficacy and prognostic value of simple wound measurements. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1571-4.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active

- and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(3):752-8.
15. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73.
 16. Schaubert J, Gallo RL. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):510-2.
 17. Zasloff M. Sunlight, vitamin D, and the innate immune defenses of the human skin. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):xvi-xvii.
 18. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8.
 19. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004 1;173(5):2909-12.
 20. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol.* 2011;38(12):1125-9.
 21. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28(3):166-71.
 22. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1463-70.
 23. Grey JE, Enoch S, Harding KG. Wound assessment. *BMJ.* 2006;332(7536):285-8.
 24. Bollag WB. Differentiation of human keratinocytes requires the vitamin d receptor and its coactivators. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):748-50.
 25. Trengrove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1999;7(6):442-52.
 26. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J.* 1985;290(6485):1855-6.
 27. Gniadecki R. Stimulation versus inhibition of keratinocyte growth by 1,25-Dihydroxyvitamin D3: dependence on cell culture conditions. *J Invest Dermatol.* 1996;106(3):510-6.
 28. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):26-32.
 29. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(1):15-21.
- Recebido em 25/03/2012
Aceito para publicação em 30/05/2012
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum
- Como citar este artigo:**
Burkiewicz CJCC, Guadagnin FA, Nascimento MM, Skare TL, Dietz UA, Servin SCN, Souza GD. Vitamina D e cicatrização de pele: estudo prospectivo, duplo-cego, placebo controlado na cicatrização de úlcera de pernas. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:**
Claudine Juliana Cristina Caznoch Burkiewicz
E-mail: claudinejuliana@gmail.com