

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA VITAMINA D EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA*****THERAPEUTIC POTENTIAL OF VITAMIN D IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW******POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA VITAMINA D EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA***<sup>1</sup>Marcia Juciele da Rocha<sup>2</sup>Douglas Mroginski Weber<sup>3</sup>Amanda Carvalho Nogueira<sup>4</sup>Anna Felícia de Matos Teixeira<sup>5</sup>Bárbara Moreira Dias Costa Borges<sup>6</sup>Fernanda da Silva Bezerra<sup>7</sup>Flávia da Silva Lima

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-3166-9773>.

<sup>2</sup>Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida Afya, Redenção, Pará, Brasil, <https://orcid.org/0000-0003-1850-5472>.

<sup>3</sup>Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida Afya, Redenção, Pará, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-8158-4911>.

<sup>4</sup>Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida Afya, Redenção, Pará, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-5690-5146>.

<sup>5</sup>Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida Afya, Redenção, Pará, Brasil, <https://orcid.org/0000-0003-4372-6779>.

<sup>6</sup>Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida Afya, Redenção, Pará, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-9496-9159>.

<sup>7</sup>Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida Afya, Redenção, Pará, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-3704-5806>.

**Autor correspondente****Marcia Juciele da Rocha**

Endereço: Av. Duque de Caxias, 336 (bloco L; apto 205), CEP: 9603000; telefone: (94) 991557442; e-mail: [marciajr\\_15@hotmail.com](mailto:marciajr_15@hotmail.com).

**Submissão:** 18-08-2022**Aprovado:** 23-01-2023**RESUMO**

**Objetivo:** avaliar o potencial terapêutico da vitamina D e seus análogos em paciente com DRC. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática, conforme os passos propostos pela metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Foram usadas as bases de dados SciELO, Medline, PubMed e LILACS para o levantamento dos artigos. A qualidade metodológica das investigações foi realizada por meio do método de Jadad e Newcastle-Ottawa (NOS). **Resultados:** Foram identificados 132 artigos iniciais, dos quais 5 foram selecionados para revisão atendendo a todos os critérios de elegibilidade. Os resultados indicaram que o uso da vitamina D como terapia medicamentosa em pacientes com DRC contribuiu para melhorar a função endotelial dos vasos através da diminuição da rigidez vascular, apresentou ação protetora contra infecções através de imunomodulação, diminuição do paratormônio (PTH) e estabilização da taxa de filtração glomerular (TFG). **Considerações Finais:** Nesse sentido, pode-se concluir que a vitamina D torna-se um agente terapêutico para múltiplos tecidos contribuindo na qualidade de vida dos pacientes com DRC.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crônica; Vitamina D; Tratamento Conservador; Nefrologia; Revisão Sistemática.

**ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the therapeutic potential of vitamin D and its analogues in patients with CKD. **Method:** This is a systematic review, according to the steps proposed by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) methodology. The SciELO, Medline, PubMed and LILACS databases were used to gather the articles. The methodological quality of the research was assessed using the Jadad and Newcastle-Ottawa (NOS) method. **Results:** An initial 132 articles were identified, of which 5 were selected for review meeting all eligibility criteria. The results indicated that the use of vitamin D as drug therapy in patients with CKD contributed to improve the endothelial function of vessels by decreasing vascular stiffness, showed protective action against infections through immunomodulation, decreased parathyroid hormone (PTH) and stabilization of glomerular filtration rate (GFR). **Final Considerations:** In this sense, it can be concluded that vitamin D becomes a therapeutic agent for multiple tissues contributing to the quality of life of patients with CKD.

**Keywords:** Renal Insufficiency, Chronic; Vitamin D; Conservative Treatment; Nephrology; Systematic Review.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar el potencial terapéutico de la vitamina D y sus análogos en pacientes con ERC. **Método:** Se trata de una revisión sistemática, según los pasos propuestos por la metodología Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se utilizaron las bases de datos SciELO, Medline, PubMed y LILACS para recoger los artículos. La calidad metodológica de las investigaciones se realizó mediante el método Jadad y Newcastle-Ottawa (NOS). **Resultados:** Se identificaron 132 artículos iniciais, de los cuales se seleccionaron 5 para su revisión que cumplían todos los criterios de elegibilidad. Los resultados indicaron que el uso de la vitamina D como terapia medicamentosa en pacientes con RDC contribuyó a mejorar la función endotelial de los vasos a través de la disminución de la rigidez vascular, presentó una acción protectora contra las infecciones a través de la inmunomodulación, la disminución del paratormión (PTH) y la estabilización de la tasa de filtración glomerular (TFG). **Consideraciones finales:** En este sentido, se puede concluir que la vitamina D se convierte en un agente terapéutico para múltiples tejidos contribuyendo a la calidad de vida de los pacientes con ERC.

**Palabras clave:** Insuficiencia Renal Crónica; Vitamina D; Tratamiento Conservador; Nefrología; Revisión Sistemática.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela redução lenta e progressiva da capacidade dos rins em filtrar os resíduos metabólicos do sangue, caracterizando-se de maneira capciosa e assintomática, tornando o corpo incapaz de manter o equilíbrio homeostático, metabólico e hidroeletrolítico. É uma doença cuja evolução, em sua maioria, é assintomática, de curso prolongado, insidioso, progressivo e com diversos fatores de prognóstico<sup>(1)</sup>. Na insuficiência renal crônica (IRC), fase terminal da doença, os rins não conseguem manter a regularidade do meio interno do paciente, desencadeando, por exemplo, em acidose metabólica e hipercalemia<sup>(2)</sup>.

O principal órgão envolvido na produção de formas bioativas de vitamina D através precursores inertes é o rim. Logo, as pessoas com DRC têm maior possibilidade de ter deficiência de vitamina D no organismo. Para colmatar este déficit e minorar os seus efeitos, existem disponíveis fórmulas farmacológicas de colecalciferol. No organismo a vitamina D é um micronutriente essencial para o funcionamento saudável, obtida por meio da alimentação, ingestão de alimentos de origem animal e vegetal como salmão, gema de ovo, óleos; e através da exposição aos raios ultravioletas<sup>(3)</sup>.

A maior fonte de vitamina D está localizada na epiderme, produzida através de uma reação mediada pelos raios ultravioletas B. Posteriormente, a vitamina D sofrerá uma reação

não enzimática produzindo uma isomerização térmica atingindo um pico de vitamina D após alguns dias dessa exposição solar. Da pele, a vitamina D é encaminhada ao fígado, via circulação sanguínea, e em seguida aos rins, no qual, ocorre hidroxilação e então é transportada a vários tecidos cujas células promovem a ativação deste hormônio impactando diretamente no metabolismo mineral<sup>(4)</sup>.

A vitamina D age no intestino, ossos e rins para produção de cálcio, proporcionando o aumento dos níveis na corrente sanguínea, promovendo a mineralização. Quando a produção ou ingestão de vitamina D é reduzida ocasiona a mobilização do cálcio, podendo provocar patologias como a osteoporose. A densidade óssea aumenta e é inversamente proporcional a redução dos níveis do hormônio paratireoide (PTH) assim como, os níveis de glicose no sangue e a resistência à insulina. No sistema cardiovascular, a presença de níveis aumentados de PTH, devido ao baixo consumo ou síntese de vitamina D aumentam o risco de doenças e mortalidade cardiovasculares. Ela está também envolvida na homeostase de vários outros processos fisiológicos, tais como a síntese de interleucinas inflamatórias, modulação da autoimunidade, controle da pressão arterial e participação nos processos de diferenciação e multiplicação<sup>(1)</sup>.

A vitamina D e seus análogos podem ser aplicados de maneira terapêutica no tratamento e prevenção de doenças autoimunes. Além disso, o complemento terapêutico com calciferol

tem-se mostrado efetivo em experimentos realizados com animais, tratando artrite induzida por colágeno, encefalomielite alérgica, diabetes *mellitus* tipo 1, tireoidite autoimune, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença inflamatória intestinal. No entanto, algumas evidências ainda estão se reunindo, por este motivo, reconhece-se a necessidade de revisão sobre o tema, com o objetivo de avaliar o potencial terapêutico da vitamina D e seus análogos em paciente com DRC.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática, conforme os passos propostos pela metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>(5)</sup> composto por um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas, para responder a seguinte pergunta norteadora: Qual o potencial terapêutico de vitamina D e seus análogos em pacientes com doença renal crônica?

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *Public Medline or Publisher Medline* (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no intervalo de tempo de janeiro de 2010 a janeiro de 2020. Os artigos foram identificados a partir da estratégia de busca no idioma, português, inglês e espanhol e para a combinação dos

descritores recorreu-se aos operadores lógicos “AND” e “OR” com o intuito de rastrear as publicações relacionadas, adotando as seguintes formas: ((*Renal Insufficiency, Chronic*)) AND ((*vitamin d*)) OR (((*Therapeutics*)) AND ((*vitamin d*)) OR ((*Renal Insufficiency, Chronic*)) AND ((*Therapeutics*)).

Os critérios de inclusão foram pesquisas científicas publicadas nos últimos dez anos, no formato artigo e disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês ou espanhol. Por outro lado, os artigos excluídos foram aqueles cujos temas não estavam relacionados com o objetivo da presente pesquisa ou seu delineamento metodológico não permitia identificar o objetivo proposto.

Primeiramente, foram realizadas seleções dos temas, mediante da leitura criteriosa dos títulos, resumo e objetivos, a fim de verificar a adequação dos estudos aos critérios de inclusão. Os estudos identificados foram avaliados por três revisores independentes. Assim, foram posteriormente retiradas as duplicatas e, quando houve algumas divergências entre os revisores quanto à inclusão do estudo, o quarto revisor apresentou sua opinião.

Posteriormente, ao decorrer da leitura dos resumos disponíveis e análise dos critérios de inclusão, os artigos foram selecionados. Alguns artigos foram analisados na íntegra, pois a leitura do resumo foi insuficiente estabelecer sua elegibilidade. Os artigos selecionados foram obtidos na versão integral para confirmação de elegibilidade e inclusão no estudo. Em seguida,

para seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática, utilizou-se de duas metodologias de análise de qualidade.

A escala de Jadad, é um método que avalia ensaios clínicos randomizados, por meio de uma lista de cinco perguntas que avaliar três aspectos – randomização, cegamento e descrição das perdas de seguimento, resultando num escore de 0 a 5. Cada artigo recebe um ponto para cada resposta sim e um ponto adicional é atribuído, se o método de geração da sequência aleatória for descrito adequadamente, se o método de mascaramento duplo-cego está bem elucidado (1b e 2b, respectivamente). Outros três pontos são acrescentados em referência ao estudo como aleatório, duplamente cego e com descrição das desistências, respeitando os critérios determinados por esse instrumento<sup>(6)</sup>.

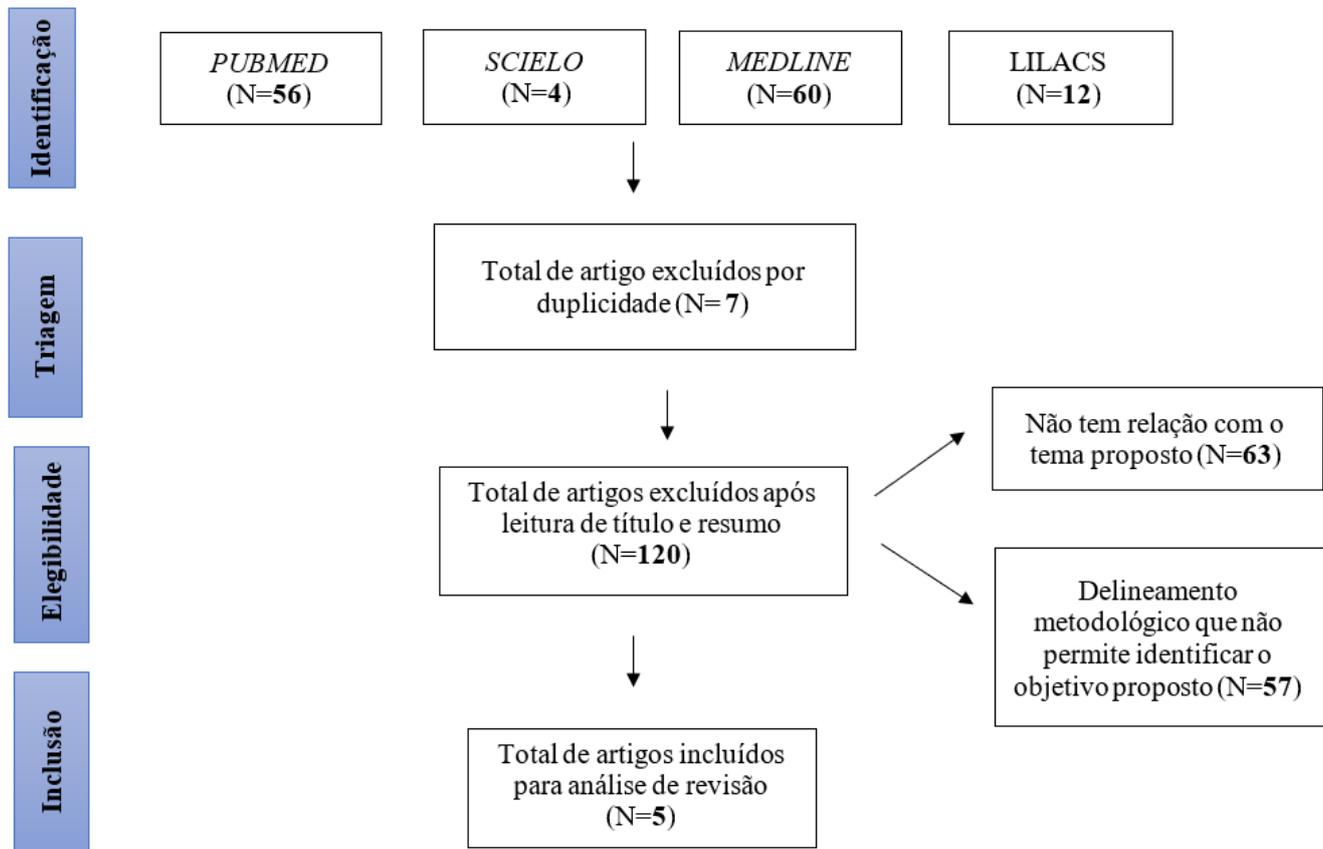
O método de *Newcastle-Ottawa* (NOS) *Quality Assessment Scale for Case-Control and Cohort Studies*, do *Ottawa Hospital Research Institute*, é utilizado para avaliar a qualidade do estudo não randomizado por meio de “sistema estrelar”, até nove estrelas. Neste método avalia-se a comparabilidade dos grupos, a determinação da exposição e resultados de interesse para estudos de coorte<sup>(7)</sup>.

Visando pela qualidade do estudo, optou-se pela utilização de uma abordagem estatística “mista”. Foi utilizado a análise estatística descritiva, que analisa a quantitativa dos dados disponíveis e, uma abordagem narrativa no qual analisa os dados pressupondo a compilação, combinação e resumo<sup>(8)</sup> para sintetizar os resultados obtidos nos estudos incluídos na revisão, sendo então tabulados no software e Excel.

## RESULTADOS

Foram encontrados 132 artigos inicialmente. Após a leitura rigorosa e aplicação dos critérios relacionados ao efeito terapêutico da vitamina D em pacientes com DRC, foram obtidos 43 artigos para leitura completa, dos quais, 5 foram selecionados conforme o objetivo desta pesquisa. A figura 1 descreve as etapas da busca nos bancos de dados, motivos de exclusão e inclusão, o que resultou na seleção final de 5 artigos.

**Figura 1** - Fluxograma número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão em Redenção, Pará, Brasil.



Fonte: Próprios autores. Dados apresentados em número absoluto.

N= número absoluto de dados. *SciELO*: *Scientific Electronic Library Online*; *Medline*: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; *PubMed*: *Public Medline or Publisher Medline*; *LILACS*: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Ao analisar os artigos observou-se que 4 (80,0%) estudos foram publicados na base de dados da Medline<sup>(9-12)</sup> sendo 1 (20,0%) publicado na base de dados da SciELO<sup>(13)</sup>. Dentre os estudos, 1 (20,0%) foi publicado no ano de 2012<sup>(9)</sup>, 3 (60,0%) em 2014<sup>(10-11,13)</sup> e 1 (20,0%) em 2018<sup>(12)</sup>. Em relação ao idioma, 4 (80,0%) foram publicados na língua inglesa<sup>(9-11,13)</sup> e apenas 1 (20,0%) em língua portuguesa<sup>(12)</sup>.

A tabela 1 apresenta as características dos estudos selecionados para inclusão no artigo, no

qual, 4 (80,0%) são descritos como coorte<sup>(9-12)</sup> e apenas 1 (20,0%) apresenta como desenho do estudo randomizado<sup>(13)</sup>. Todos os estudos incluíram pacientes com DRC em estágio avançado e tiveram como objetivo a avaliação do efeito terapêutico da vitamina D em pacientes com quadro clínico progressista na perda da função renal com idade média de 35 anos (18 a 60 anos), em relação ao gênero, os artigos não classificam os participantes com esse critério.

**Tabela 1** - Principais características dos estudos selecionados para inclusão no artigo. Redenção –PA, Brasil, 2020 (N=5).

Artigo	Desenho do estudo	Duração do estudo	Amostra	Tratamento	Resultado
Garcia-Lopes et al. 2012 <sup>(9)</sup>	Coorte	6 meses	Pacientes com DRC (estágios 3 e 4)	Dose semanal de 50.000 UI de colecalciferol durante 3 meses	Redução no PTH
Chitalia et al. 2014 <sup>(10)</sup>	Coorte	Junho de 2010 – setembro de 2012	Pacientes não diabéticos com DRC estágio 3-4	Uso Oral 300.000 UI de colecalciferol	Melhora da função endotelial vascular
Parikh et al. 2014 <sup>(11)</sup>	Coorte retrospectivo	2001 - 2010	Pacientes com DRC (estágios 2-5 e transplante)	10.000 UI de colecalciferol	Pacientes com níveis de vitamina D > de 40 mg/ml aparentemente estabilizaram sua TFGe
Silva et al. 2018 <sup>(12)</sup>	Coorte retrospectivo	Janeiro de 2013 -Dezembro de 2016	Prontuários de pessoas com DRC atendidas com ou não uso de Vitamina D	25-hidroxi-vitamina D	Ação adicional como um agente protetor contra infecções
Levin et al. 2014 <sup>(13)</sup>	Estudo prospectivo randomizado duplo-cego controlado por placebo	6 meses	Pacientes com DRC	5000 UI de vitamina D3, 3 vezes por semana	Demonstração do efeito mecanicista biológico da suplementação de vitamina D na função cardiovascular

Fonte: Próprios autores. DRC: Doença renal crônica; PTH: hormônio paratireoide; UI: unidades internacionais de medidas.

A tabela 2 apresenta os critérios de avaliação da qualidade metodológica conforme o método de NOS, no qual, para os estudos de

coorte mostrou média de 7,5 estrelas. 50,0% dos artigos apresentaram a maior pontuação, demonstrando qualidade no método de seleção,

comparabilidade e nos resultados. O único critério não preenchido por todos os artigos foi de comparabilidade, no qual, os autores<sup>(9,10)</sup> não

receberam nenhuma pontuação e os outros artigos alcançaram nota mínima nesse critério.

**Tabela 2** - Critérios de classificação dos artigos de acordo com metodologia de Newcastle-Ottawa (NOS). Redenção-PA, Brasil, 2020 (N= 4).

Estudo	Garcia-Lopes et al. 2012 <sup>(9)</sup>	Chitalia et al. 2014 <sup>(10)</sup>	Parikh et al. 2014 <sup>(11)</sup>	Silva et al. 2018 <sup>(12)</sup>
<b>Seleção:</b>				
1) Representatividade da amostra	1	1	1	1
2) Avaliação da exposição	1	1	1	1
3) Determinação da exposição	1	1	1	1
4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	1	1	1	1
<b>Comparabilidade:</b>				
1) Comparabilidade das coortes com base no projeto ou análise	0	0	1	1
<b>Resultado:</b>				
1) Avaliação do resultado	1	1	1	1
2) O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem	1	1	1	1
3) Adequação do acompanhamento das coortes	1	1	1	1
<b>Nº obtido/valor máximo que a classificação permite</b>	<b>7/9</b>	<b>7/9</b>	<b>8/9</b>	<b>8/9</b>

Fonte: Próprios autores. Dados apresentados em número absoluto. N= número absoluto de dados.

A tabela 3 apresenta os critérios de classificação dos artigos de acordo com metodologia Jadad, no qual, o artigo analisado atingiu nota 4, indicando qualidade metodológica adequada. No critério relacionado a descrição do método, o artigo apresentou em seu título a

palavra “randômico” e sua descrição foi classificada como adequada obtendo um ponto. Além disso, no critério de classificação relacionada ao desenho do estudo e sua descrição, o mesmo apresentou pontuação máxima. O único ícone não pontuado foi o

terceiro que relaciona a descrição de perdas e exclusões. Dessa forma, o estudo apresentou

adequada randomização controle e cegamento.

**Tabela 3** - Critérios de classificação dos artigos de acordo com metodologia Jadad, Redenção-PA, Brasil, 2020.

<b>Estudo</b>	<b>Levin et al. 2014<sup>(13)</sup></b>
<b>Desenho do Estudo:</b>	
1a. O estudo foi descrito como aleatório (“randômico”, “randomização”)	1
1b. O método foi adequado	1
<b>Descrição do Estudo:</b>	
2a. O estudo foi descrito como duplo-cego	1
2b. O método foi adequado	1
<b>Desistências:</b>	
3. Houve descrição das perdas e exclusões	0
Nº obtido/valor máximo que a classificação permite	4/5

Fonte: Próprios autores. Dados apresentados em número absoluto. N= número absoluto de dados.

Diante das características relevantes dos estudos, observou-se que a maioria dos artigos, utilizaram o calciferol, por ser a forma habitualmente dosado no organismo humano, para medicação e para verificação da melhoria do quadro clínico, da mesma maneira que, avaliaram o tratamento dos pacientes nos estágios entre 2 e 5 da DRC<sup>(9-11)</sup>. Porém, no trabalho<sup>(12)</sup> o método de coleta de dados foi a análise de prontuários de pacientes com DRC. Para avaliar a ação da vitamina D, foram utilizadas diferentes doses, num intervalo de 5000 UI (unidade internacional) até 300 000 UI<sup>(9-13)</sup>.

Nos estudos dos autores<sup>(9,10)</sup> verificou-se que utilizaram a faixa etária acima de 18 anos

como critério de recrutamento para o estudo associado com o perfil de DRC. Porém, esse critério de recrutamento não foi aplicado nos demais estudos que optaram por não delimitar faixas etárias e utilizar outros parâmetros. Todos os estudos apresentaram duração de no mínimo 6 meses<sup>(9-13)</sup>. Cada estudo evidenciou parâmetros diferentes sobre os efeitos benéficos do uso da vitamina D como terapia medicamentosa. Por exemplo, a melhora da função endotelial do vaso, verificado através da redução na medição da rigidez vascular de forma não invasiva em comparação as medidas basais (<0,05)<sup>(10,13)</sup>, ação de proteção contra infecções através do mecanismo de imunomoduladores que atuam no sistema imunológico conferindo aumento da

resposta orgânica contra determinados microrganismos<sup>(14)</sup>, redução do PTH após exposição de vitamina D biologicamente significativa ( $p=0,02$ ) na corrente sanguínea<sup>(9)</sup> e estabilização na TFG  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>(11)</sup>.

## DISCUSSÃO

A deficiência de vitamina D tem se mostrado um preditor da progressão da DRC, assim como, vários desfechos de saúde e morbidades têm se associado a essa redução de calciferol no organismo<sup>(4)</sup>. Contudo, realizou-se uma revisão sistemática da literatura para avaliar o potencial terapêutico da vitamina D em pacientes com DRC, onde os resultados relatados refletiram principalmente no sistema vascular, imunológico e endócrino.

O presente trabalho apresentou prevalência de estudos obtidos na plataforma Medline (80%), pois se trata do mais importante banco de dados *on-line* destinado a revistas científicas da área biomédica, oferecendo acesso gratuito a referências e resumos de revistas científicas<sup>(14)</sup>. Assim como, a predominância do idioma de publicação em inglês, visto que, a língua inglesa é considerada a língua franca da ciência mundial, permitindo que pesquisadores de todo o mundo se comuniquem, cooperem entre si e compartilhem o conhecimento<sup>(15)</sup>.

No que diz respeito à heterogeneidade entre os estudos, essa revisão sistemática incluiu, em sua maioria, o de coorte, pois na hierarquia da evidência este tipo de estudo é mais apropriado para responder perguntas a respeito

de ações terapêuticas oferecendo evidências mais plausíveis<sup>(16)</sup>. A ferramenta utilizada para avaliação desses artigos foi a NOS que variou sua pontuação de 7 e 8 estrelas e para o artigo randomizado, utilizou-se a ferramenta Jadad, obtendo a pontuação 3, dessa forma, todos os artigos atendem os aos critérios de qualidade, apresentando vieses na seleção da população ou na aferição do desfecho<sup>(6-7)</sup>.

A literatura demonstra diferentes repercussões positivas quando se trata da suplementação com vitamina D em pacientes com DRC, por período igual ou superior há 6 meses<sup>(3,9,12)</sup>. O estudo dos autores<sup>(10)</sup> com vinte e seis pacientes estáveis nos estágios 3-4 da DRC demonstrou que a utilização da terapia medicamentosa de calciferol está associada a melhora da função endotelial vascular. O uso da suplementação possibilita a ativação dos receptores nas células epiteliais, promovendo a expressão de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e um forte efeito vasoprotetor por meio da melhora da disfunção endotelial, proporcionando redução do risco de desenvolver hipertensão, insuficiência cardíaca e doença cardíaca isquêmica possibilitando melhora prospectiva de vida<sup>(17)</sup>.

Outro estudo realizado com vinte e três indivíduos assintomáticos com deficiência de vitamina D e, que receberam a dose mensal de 300.000 UI durante 3 meses, demonstrou que a reposição farmacológica tem efeitos favoráveis na função endotelial<sup>(18)</sup>. Assim como no ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por

placebo realizado em 120 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18-70 anos, com DRC não diabética no estágio 3-4 que também concluiu que o uso da suplementação correlacionou significativamente com a mudança na função endotelial positivamente<sup>(19)</sup>.

No estudo realizado pelos autores<sup>(9)</sup> selecionado para a presente revisão sistemática demonstrou que ao usar vitamina D em níveis satisfatórios (uso do medicamento por  $\geq 6$  meses) há uma diminuição nos níveis de PTH, dado convergente ao estudo realizado em trinta e três pacientes em Manizales na Colômbia em 2016, no qual, ocorreu uma intervenção terapêutica que proporcionou uma redução dos níveis do hiperparateoidismo secundário<sup>(20)</sup>. No estudo de Smith e Gallagher (2019)<sup>(21)</sup> realizado em dois ensaios clínicos com doses diárias crescentes de vitamina D com duração de 12 meses, também obteve uma diminuição progressiva do PTH sérico, pois a suplementação reflete na regularização dos níveis de cálcio ionizado na faixa de variação.

O estudo<sup>(13)</sup> com pacientes portadores de DRC demonstrou, que a vitamina D age na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV). No estudo Lee et al. (2011)<sup>(22)</sup> que trabalha com síndrome coronariana aguda mostrou que 96% dos indivíduos apresentaram baixos níveis de vitamina D à admissão hospitalar, bem como no estudo, que realizou um ensaio clínico randomizado, envolvendo 224 adultos, evidenciou também que a vitamina D tem papel importante na prevenção de DCV<sup>(23)</sup>.

O trabalho<sup>(11)</sup> evidenciou uma melhora aparente na TFG, que pode ser mediado pelo aumento progressivo dos níveis de filtração observados na DRC, dado divergente do estudo realizado com 27 pacientes adultos com DRC com intervenção medicamentosa de vitamina D durante 6 meses, que obteve como resultado a diminuição significativa TFG durante o período de acompanhamento<sup>(24)</sup>. Mais estudos são necessários para identificar a ação da vitamina D na regressão da progressão da DRC e consequentemente a estabilização ou melhora da TFG.

Por fim, em estudo apresentado<sup>(12)</sup> afirma que a suplementação com vitamina D atua na proteção imunológica contra infecções em pacientes com DRC em tratamento. Ela age na ativação dos linfócitos TCD<sup>(3)</sup> podendo prevenir o desenvolvimento de processos autoimunes. Com a suplementação da vitamina ocorre a inibição da diferenciação dos monócitos, reduzindo o número dessas células apresentadoras de antígenos (APC) profissionais para estimular as células T, além do efeito imunossupressor direto nas células dendríticas, com efeito pleiotrópico no sistema imunológico, formando suas respostas à ativação<sup>(25)</sup>.

A presente revisão seguiu as recomendações sobre a elaboração de revisões sistemáticas de criteriosamente e rigorosa, concentrando-se em uma busca estruturada da literatura disponível, com publicações atuais, abrangendo os principais idiomas, seleção e extração pareada de dados, e avaliação da

qualidade metodológica. Por meio dessas recomendações, obteve redução de possíveis vieses e aumento da transparência nos resultados apresentados, predispondo sua reprodutibilidade. Esse tipo de estudo é de extrema importância para analisar pesquisas realizadas em uma estabelecida área do conhecimento, possibilitando o acesso aos pesquisadores que precisam de uma revisão rápida, além de orientar estudos futuros.

Pode-se citar como limitação para o trabalho apenas o uso das bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e MedLine diminuindo as chances de identificação de estudos relevantes para o tema. Além disso, cada artigo foi analisado pelo seu próprio critério de elegibilidade, sendo conduzidos em contextos diferentes e, por fim, a forma que seus resultados foram expressos podem ter influenciado nos resultados obtidos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, com o comprometimento das funções renais, a produção de vitamina D torna-se ineficiente, possibilitando o desenvolvimento da deficiência deste micronutriente. Consequentemente, a deficiência de vitamina D atinge grande parte dos portadores de DRC. A partir do entendimento dessa associação, o foco dos pesquisadores tem sido na correção da deficiência vitamínica com o intuito de prevenir doenças e melhorar o prognóstico. Entender os mecanismos fisiológicos envolvidos, bem como

seus fatores de risco, é fundamental para o planejamento de estratégias de prevenção e tratamento.

Nesse estudo foi possível demonstrar que a suplementação da vitamina D é um receptor de múltiplos tecidos, seu efeito terapêutico é eficaz na regulação do sistema imunológico, melhora na função endovascular, prevenção de doenças cardiovasculares, redução no PTH e melhora da TFG. Por meio desse estudo, foi possível obter uma compreensão melhor sobre a suplementação de vitamina D em pacientes com DRC e espera-se que essas informações contribuam na prática assistencial e clínica, auxiliando na elaboração de protocolos.

## REFERÊNCIAS

1. Matsuoka ÉTM, Rodrigues MLFM, Silva JMM, Galindo WCM, Galvão JO. A Comunicação Profissional de Saúde-Usuário(a) na Doença Renal Crônica. *Rev. Subj.* 2019;19(1):7593-95. <https://doi.org/10.5020/23590777.rs.v19i1.e7593>
2. Sousa F, Resende V, Silva W, da Silva PG, Sousa B, Soares B, et al. Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes hemodialisados. *Rev. Enferm Atual.* 2020;93(31):e-20039. <https://doi.org/10.31011/reaid-2020-v.93-n.31-art.643>.
3. Rodrigues BB, Corrêa NG, Neto GSXN, Borges NMP, Silva MP, Fernandes DF. Vitamina D na regulação do organismo humano e implicações de sua deficiência corporal/Vitamin D in the regulation of the human body and implications of its body deficiency. *Rev. Braz. J. Hea.* 2019;2(5):4682-92. <https://doi.org/34119/bjhrv2n5-067>.

4. Castro, LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2011;55(8):566-75.  
<https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>.
5. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, Prisma G. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;24(2):335-42.  
<https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin. Trials.* 1996;17(1):1-12.  
[https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4).
7. Wells GA, Connell DO, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses: Ottawa Hospital Research Institute. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Acesso em 20 de Junho 2010.
8. Marcondes NAV, Brisola EMA. Análise por triangulação de métodos: um referencial para pesquisas qualitativas. *Rev. Univap.* 2014;20(35):201-08.  
<https://doi.org/10.18066/revunivap.v20i35.228>.
9. Garcia-Lopes MG, Pillar R, Kamimura MA, Rocha LA, Canziani ME, Carvalho AB, Cuppari L. Cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease: restoration of vitamin D status and impact on parathyroid hormone. *An. Nutr. Metabolis.* 2012;61(1):74-82.  
<https://doi.org/10.1159/000339618>.
10. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One.* 2014;9(3):e.91363.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091363>.
11. Parikh A, Chase HS, Vernocchi L, Stern L. Vitamin D resistance in chronic kidney disease (CKD). *BMC Nephrol.* 2014;19(15):1471-2369.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-47>.
12. Silva EC, Taminato M, Fonseca CD, Moraes GM, Longo MCB, Grothe CE, Belasco AGS, Barbosa DA. Uso da vitamina D e infecção em pacientes com doença renal crônica. *Rev. Bras. Enferm.* 2018;71(6):2792-99.  
<https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0640>.
13. Levin A, Perry T, De Zoysa P, Sigrist MK, Humphries K, Tang M, Djurdjev O. A randomized control trial to assess the impact of vitamin D supplementation compared to placebo on vascular stiffness in chronic kidney disease patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(7):156-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-156>.
14. Martinez, JAB. Perseguindo o MEDLINE. *J. Bras. de Pneum.* 2005;31(2):95-6.  
<https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000200002>.
15. Di Bitetti MS, Ferreras JA. Publish (in English) or perish: The effect on citation rate of using languages other than English in scientific publications. *Ambio.* 2016;1(46):121-27.  
<https://doi.org/10.1007/s13280-016-0820-7>.
16. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. Bras. de Fisio.* 2007;11(1):83-9.  
<https://doi.org/10.1590/S1413-3552007000100013>.
17. Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Panasenko OI. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *J. Ter Arkh.* 2018;90(9):144-50.  
<https://doi.org/10.26442/terarkh2018909144-150>.

18. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV et al. Effect of Vitamin D Deficiency and Replacement on Endothelial Function in Asymptomatic Subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(10):4023–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1212>.
19. Kumar V, Yadav AK, Lal A, Kumar V, Singhal M, Billot L et al. A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD. *J. Bras. Nefrol.* 2017;10(28):3100-08. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017010003>.
20. Restrepo VCA, Aguirre AJV. Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. *Colomb Med (Cali)*. 2016;47(3):160-66. ISSN: 1657-9534. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5091275/>.
21. Smith LM, Gallagher JC. Effect of vitamin D supplementation on total and free 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. An analysis of two randomized controlled trials. *J. Med. Intern.* 2019;6(1):651-59. <https://doi.org/10.1111/joim.12950>.
22. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Cardiol.* 2011;107(11):1636-38. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.048>.
23. Porto CM, Silva TPS, Sougey EB. Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Trials*. 2019;20(3):583-85. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3699-3>.
24. Timm JRT, Karohl C, Santos M, Souza ML, Zancan R, Almeida R et al. Efeito da suplementação de colecalciferol nos RNA mensageiros urinários associados ao podócito em pacientes com doença renal crônica. *J. Bras. Nefrol.* 2016;38(2):173-82. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160026>.
25. Da Silva AD, Mota AS, Cavalcante WA, Ferreira EAA. 25-hidroxivitamina D e exposição solar: uma análise epidemiológica entre os estudantes de medicina/25-hidroxivitamina D e exposição solar: uma análise epidemiológica entre os estudantes de medicina. *Braz. J. Develop.* 2020;6(2):9239-58. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n2-293>.

