

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA VITAMINA D EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: Revisão sistemática^I

POTENTIAL THERAPEUTIC VITAMIN AND IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: Systematic review

Bárbara Moreira Dias Costa^{II}

Fernanda da Silva Bezerra^{III}

Flávia da Silva Lima^{IV}

Douglas Mroginski Weber^V

Márcia Juciele da Rocha^{VI}

Resumo

Objetivo: Avaliar o potencial terapêutico da vitamina D e seus análogos em paciente com doença renal crônica (DRC). **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, conforme os passos propostos pela metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Os critérios de inclusão para os estudos foram pesquisas científicas disponíveis *on-line* na íntegra no formato de artigo, publicados nos últimos dez anos, nos idiomas português, inglês ou espanhol e excluídos artigos não relacionados ao tema proposto e estudos de delineamento metodológico que não permitiram identificar o objetivo proposto. **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 de acordo com o objetivo desta pesquisa. Cada estudo evidenciou parâmetros diferentes sobre os efeitos benéficos do uso da vitamina D como terapia medicamentosa. **Conclusão:** Com o comprometimento das funções renais, a produção de vitamina D torna-se ineficiente, possibilitando o desenvolvimento da deficiência deste micronutriente. Para minorar os efeitos deste déficit utiliza-se a terapia medicamentosa, no qual, apresenta efeito terapêutico eficaz na regulação do sistema imunológico, melhora na função endovascular, prevenção de doenças cardiovasculares, redução no PTH e melhora da TFG.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica. Vitamina D. Terapia.

Abstract

Introduction: The kidney is the main organ involved in the production of bioactive forms of vitamin D, from inert precursors. Consequently, CKD is an important risk factor for the development of vitamin D deficiency. **Objective:** To evaluate the therapeutic potential of vitamin D and its analogues in a patient with chronic kidney disease (CKD). **Methodology:** This is a systematic review, according to the steps proposed by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) methodology. The survey of the articles was carried out in four databases (SciELO, Medline, PubMed and LILACS) guided by the guiding question: What is the therapeutic potential of vitamin D and its analogues in patients with chronic kidney disease? The

^I Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida-FESAR, Ano 2020.

^{II} Acadêmico do curso Enfermagem da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida-FESAR, E-mail: brmoreira37@gmail.com.

^{III} Acadêmico do curso Enfermagem da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida-FESAR, E-mail: nanda_silvabez@hotmail.com

^{IV} Acadêmico do curso Enfermagem da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida-FESAR, E-mail: flavialima23.fl38@gmail.com

^V Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR, E-mail: marciajr_15@hotmail.com.

^{VI} Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR, E-mail: douglasbiomed@outlook.com

methodological quality of the investigations was carried out using the Jadad and Newcastle-Ottawa method. **Results:** 132 articles were found initially. After rigorous reading and application of the criteria, 5 articles were selected according to the objective of this research. Subsequently, they were evaluated as having high methodological quality, obtaining a minimum score of 7 in the NOS classification and 4 in the Jadad. Each study showed different parameters on the beneficial effects of using vitamin D as drug therapy. **Conclusion:** With the impairment of renal functions, the production of vitamin D becomes inefficient, enabling the development of this micronutrient deficiency. To alleviate the effects of this deficit, drug therapy is used, in which it has an effective therapeutic effect in regulating the immune system, improving endovascular function, preventing cardiovascular diseases, reducing PTH and improving GFR. **Keywords:** Chronic Renal Insufficiency. Vitamin D. Therapy.

Data de aprovação: 16.11.2020

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) sendo caracterizada de maneira capciosa e assintomática tornando o corpo incapaz de manter o equilíbrio homeostático, metabólico e hidroeletrolítico¹. Com múltiplos fatores de prognóstico, é uma doença de curso prolongado, insidioso, progressivo cuja evolução, na maioria das vezes, é assintomática². Em sua fase mais avançada, na insuficiência renal crônica (IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente³.

O rim é o principal órgão envolvido na produção de formas bioativas de vitamina D, a partir de precursores inertes. Consequentemente, a DRC é um importante fator de risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D. 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; ingesta de alimentos de origem animal e vegetal como salmão, gema de ovo, óleos; e através da exposição aos raios ultravioletas⁴.

A maior fonte de vitamina D está na epiderme, produzida pela pele através de uma reação mediada pelos raios ultravioletas B posteriormente, a vitamina sofre outra reação não enzimática, a qual produz na pele uma isomerização térmica atingindo um pico de vitamina D em 30- 60 dias após a exposição solar. Da pele, a vitamina D₃ entra na circulação chegando ao fígado e então nos rins, no qual, ocorre hidroxilação e então é transportada a vários tecidos cujas células contêm a enzima para a ativação com o seus ligantes possibilitando a ativação do hormônio capaz de exercer influência biológica com impacto sobre o metabolismo mineral e outras funções fisiológicas⁵.

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 essa produção ou ingestão é reduzida ocasiona a mobilização do cálcio, podendo provocar patologias como a osteoporose. A densidade óssea aumenta e 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 aumentam o risco de doenças e mortalidade cardiovasculares. Ela está também envolvida na homeostase de vários outros processos celulares, tais como a modulação da autoimunidade e síntese de interleucinas inflamatórias, controle da pressão arterial e participação nos processos de multiplicação e diferenciação celular².

Sugere-se que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes como também poderiam ser utilizados no seu tratamento. A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, diabetes *mellitus* tipo 1, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). 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)⁶ composto por um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas,

com o objetivo de 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) 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 recorrendo-se aos operadores lógicos “AND”, “OR” para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações relacionados entre si da seguinte forma: *((Renal Insufficiency, Chronic)) AND ((vitamin d)) OR (((Therapeutics)) AND ((vitamin d)) OR ((Renal Insufficiency, Chronic)) AND ((Therapeutics)))*.

Os critérios de inclusão para os estudos foram pesquisas científicas disponíveis *on-line* na íntegra no formato de artigo, publicados nos últimos dez anos, nos idiomas português, inglês ou espanhol e excluídos artigos não relacionados ao tema proposto e estudos de delineamento metodológico que não permitiram 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, posteriormente foram 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. Em casos, que a leitura do resumo foi insuficiente para estabelecer a inclusão do artigo, o mesmo foi lido na íntegra para determinar sua elegibilidade. Os artigos selecionados foram obtidos na versão integral para confirmação de elegibilidade e inclusão no estudo. Em seguida, para seleção dos estudos que foram 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, no item 1b, o método de geração da sequência aleatória for descrito e for adequado; no item 2b, se o método de mascaramento duplo-cego for descrito e for adequado, um ponto para a referência ao desenho de estudo como aleatório, um para a indicação de estudo duplamente cego, e outro ponto para a descrição das desistências do estudo respeitando os critérios determinados por esse instrumento⁷.

O método de *Newcastle-Ottawa (NOS) Quality Assessment Scale for Case-Control and Cohort Studies*, do Ottawa Hospital Research Institute, é usado para avaliar a qualidade do estudo não randomizado por meio de “sistema estrelar”, até nove estrelas, sendo julgado três perspectivas amplas: a seleção dos grupos de estudo; a comparabilidade dos grupos; e a determinação da exposição ou resultado de interesse para estudos de coorte, respectivamente⁸.

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 resumo⁹ para sintetizar os resultados obtidos nos estudos incluídos na revisão, sendo então tabulados no software e Excel¹⁰.

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 de acordo com 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. Ao analisar os artigos observou-se que 4 (80,0%) estudos foram publicados na base de dados da Medline^{11, 12, 13, 14} sendo 1 (20,0%) publicado na base de dados da SciELO¹⁴. Dentre os estudos, 1 (20,0%) foi publicado no ano de 2012¹¹, 3 (60,0%) em 2014^{12, 13, 15} e 1 (20,0%) em 2018¹⁴. Em relação ao idioma, 4 (80,0%) foram publicados na língua inglesa^{11, 12, 13, 15} e apenas 1 (20,0%) em língua portuguesa¹⁴.

A tabela 1 apresenta as características dos estudos selecionados para inclusão no artigo, no qual, 4 (80,0%) são descritos como coorte¹¹⁻¹⁴ e apenas 1 (20,0%) apresenta como desenho do estudo randomizado¹⁵. 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.

A tabela 2 apresenta os critérios de avaliação da qualidade metodológica de acordo com 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, Chitalia et al (2014)¹¹ e Lopes et al (2012)¹² não receberam nenhuma pontuação e os outros artigos alcançaram nota mínima nesse critério.

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.

Diante das características relevantes dos estudos, observou-se que a maioria dos artigos, utilizaram o calecalciferol, por ser a forma habitualmente dosada no organismo humano, para medicação para verificação da melhoria do quadro clínico, da mesma maneira que, avaliaram o tratamento dos pacientes nos estágios entre 2 e 5 da DRC^{12,13,11}. Porém, no trabalho de Silva et al (2018)¹⁴ 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^{12,15,13,11,14}.

Nos estudos de Lopes et al (2012)¹¹ e Chitalia et al (2014)¹² 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 meses¹¹⁻¹⁵. Cada estudo evidenciou parâmetros diferentes sobre os efeitos benéficos do uso da vitamina D como terapia medicamentosa. Por exemplo a melhora das função endotelial do vaso, verificado através da redução na medição da rigidez vascular de forma não invasiva em comparação as medidas basais ($<0,05$)^{12,15}, ação de proteção contra infecções através do mecanismo de imunomoduladores que atuam no sistema imunológico conferindo aumento da resposta orgânica contra determinados microrganismos¹⁴, redução do PTH após exposição de vitamina D biologicamente significativa ($p= 0,02$) na corrente sanguínea¹¹ e estabilização na TFG >60 ml / min / 1,73 m²¹³.

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 organismo⁵. 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 trata-se do mais importante banco de dados *on-line* destinado a revistas científicas da área biomédica, oferecendo acesso gratuito a referências e resumos de revistas científicas¹⁶. Assim como, a predominância do idioma de publicação no 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 conhecimento¹⁷.

No que diz respeito à heterogeneidade entre os estudos, essa revisão sistemática incluiu em sua maioria, o de coorte, pois dentro da hierarquia da evidência este tipo de

estudo tende geralmente a disponibilizar evidência mais forte, ou seja, são estudos mais adequados para responder a perguntas sobre a eficácia de uma intervenção¹⁸. A ferramenta utilizada para avaliação desses artigos foi a NOS que variou sua pontuação de 7 e 8 estrelas e para os artigos 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^{7,8}.

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^{14, 11, 4}. O estudo de Chitalia et al (2014)¹² 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 o que possibilita melhora prospectiva de vida¹⁹.

Resultado semelhante ao estudo realizado em vinte e três indivíduos assintomáticos com deficiência de vitamina D que receberam a dose mensal de 300.000 UI durante 3 meses, no qual, conclui-se que a reposição farmacológica tem efeitos favoráveis na função endotelial²⁰. 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 de forma positiva²¹.

No estudo realizado por Lopes et al (2012)¹¹ selecionado para a presente revisão sistemática demonstrou que ao fazer uso de vitamina D em níveis satisfatórios (uso do medicamento por ≥ 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 secundário²². No estudo de Smith e Gallagher (2019)²³ 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 dentro da faixa de variação.

O estudo realizado por Levin et al (2014)¹⁵ com pacientes portadores de DRC demonstrou, que a vitamina D age na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV). No estudo Lee et al (2011)²⁴ 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 DCV²⁵.

O trabalho de Parinkh et al (2014)¹³ 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 acompanhamento²⁶. Mais estudos são necessários para identificar a ação da vitamina D na regressão da progressão da DRC e conseqüentemente a estabilização ou melhora da TFG.

Por fim, o estudo de Silva et al (2018)¹⁴ afirma que suplementação de vitamina D em pacientes com DRC em tratamento, age como fator de proteção contra infecções. Ela

age na ativação dos linfócitos TCD⁴ 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 ativação²⁷.

A presente revisão seguiu de forma rigorosa as recomendações para elaboração de revisões sistemáticas, trabalhando com 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 desenvolvidas em uma determinada área do conhecimento, facilitando o acesso aos pesquisadores que precisam de uma revisão rápida, além de direcionar estudos futuros.

A presente revisão apresenta como limitação o fato de não terem sido pesquisadas bases de dados diferentes da PubMed, SciELO, LILACS e MedLine, o que pode ter reduzido a chance de identificação de estudos importantes. Além disso, diferenças na forma como os estudos foram realizados podem ter trazido impacto para os resultados obtidos. Cada estudo teve seu próprio critério de elegibilidade e foi conduzido em diferentes contextos.

Em conclusão, 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, permitiu uma melhor compreensão a respeito da complementação com vitamina D na DRC. Espera-se que contribua com a prática assistencial e clínica de profissionais de saúde e auxiliando na elaboração de protocolos para esta população.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.Marçal G, Rêgo A, Paiano M, Radovanovic C. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em hemodiálise. Rev. Fun Care Online. 2019;11(4):908-13.
- 2.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.
3. Sousa F das, 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.
- 4.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.
- 5.CASTRO, L.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2011;55(8):566-75.
6. Moher D, Shamseer L, Clarker M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, Prisma G. Syst Rev. 2015;24(2):335-42.

7. 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.

8. 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. Acesso em 20 de Junho 2010.

9. Marcondes NAV, Brisola EMA. Análise por triangulação de métodos: um referencial para pesquisas qualitativas. *Rev. Univap*. 2014;20(35):201-08.

10. MICROSOFT Project for Windows 95. Versão 4.1. [S. l.]: Microsoft Corporation, 2016. 1 CD.

11. 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.

12. 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.

13. Parikh A, Chase HS, Vernocchi L, Stern L. Vitamin D resistance in chronic kidney disease (CKD). *BMC Nephrol.* 2014;19(15):1471-2369.
14. 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.
15. 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.
16. MARTINEZ, J.A.B. Perseguindo o MEDLINE. *J. Bras. de Pneum.* 2005;31(2):95-6.
17. 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.
18. 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.
19. Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Panasenکو OI. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *J. Ter Arkh.* 2018;90(9):144-50.

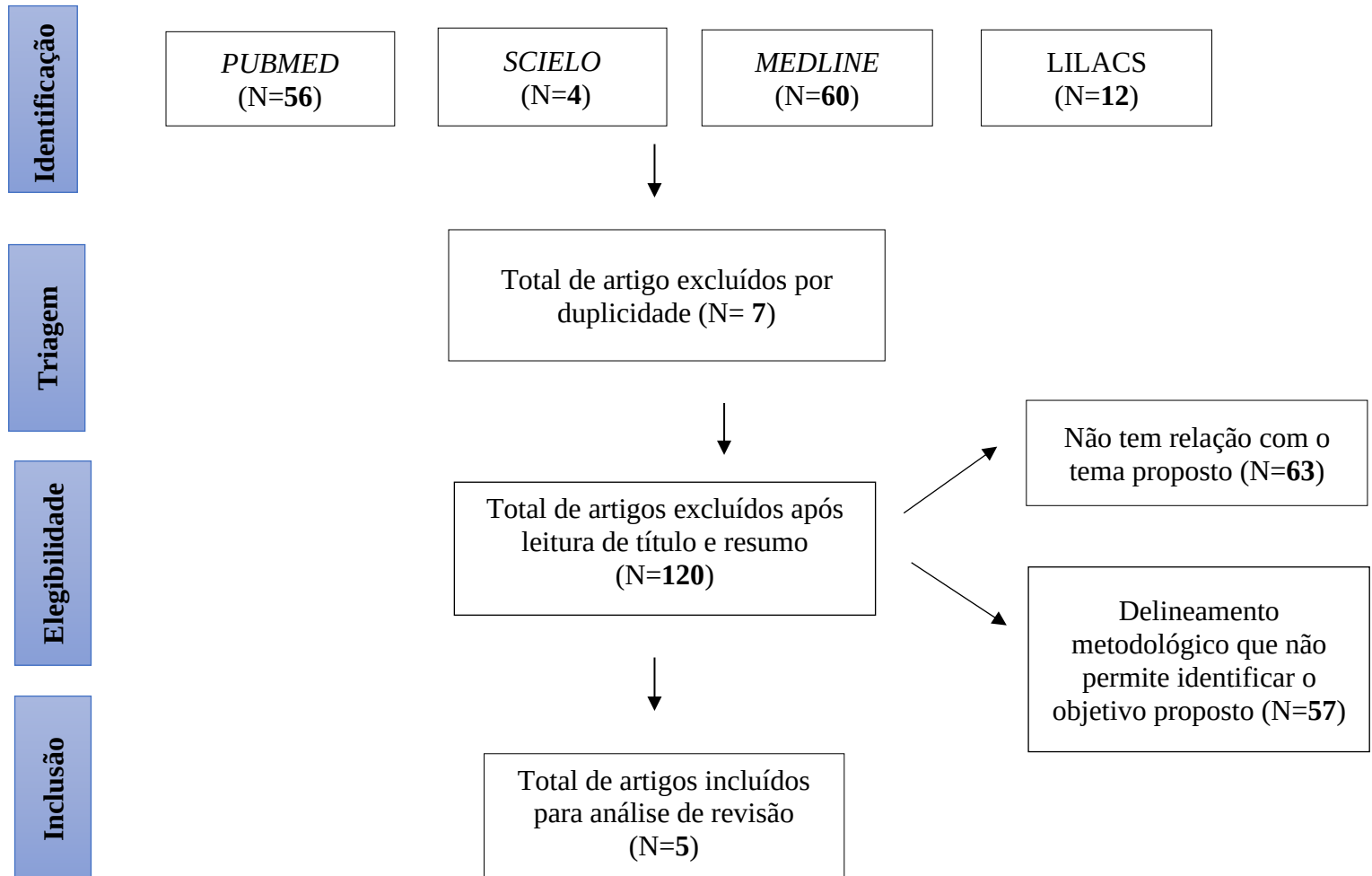
20. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV et al. Effect of Vitamin D Deficiency and Replacement on Endothelial Function in Asymptomatic Subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(10):4023–30.
21. Kumar V, Yadav AK, Lal A, Kumar V, Singhal M, Billot L et al. A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD. *J. Bras. Nefrol.* 2017;10(28):3100-08.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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

27. 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.

ILUSTRAÇÕES

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



Autoria própria. 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*

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
CHITALIA et al., 2014	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
LEVIN et al., 2014	Estudo prospectivo randomizado duplo-cego controlado por placebo	6 meses	Pacientes com DRC	5000 UI de vitamina D ₃ , 3 vezes por semana	Demonstração do efeito mecanicista biológico da suplementação de vitamina D na função cardiovascular
LOPES et al., 2012	Coorte	6 meses	Pacientes com DRC (estágios 3 e 4)	Dose semanal de 50.000 UI de colecalciferol durante 3 meses	Redução no PTH
PARIKH et al., 2014	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	Coorte retrospectiva	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

Autoria própria; DRC: Doença renal crônica; PTH: hormônio paratireoide; UI: unidades internacionais de medidas

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

Estudo	CHITALIA et al., 2014	LOPES et al., 2012	PARIKH et al., 2014	SILVA et al., 2018
Seleção:				
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
Comparabilidade:				
1) Comparabilidade das coortes com base no projeto ou análise	0	0	1	1
Resultado:				
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
Nº obtido/valor máximo que a classificação permite	7/9	7/9	8/9	8/9

Autoria própria. Dados apresentados em número absoluto. N= número absoluto de dados

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

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