



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
COORDENAÇÃO DO CURSO DE ENFERMAGEM

**IVO MENDES DE ARAÚJO**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E MORTALIDADE CARDÍACA NA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA: revisão integrativa**

São Luís  
2017

**IVO MENDES DE ARAÚJO**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E MORTALIDADE CARDÍACA NA  
DOENÇA RENAL CRONICA: revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca de defesa do Curso de Graduação de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Elisângela Milhomem dos Santos

São Luís  
2017

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Araújo, Ivo Mendes de.

Deficiência de vitamina d e mortalidade cardiovascular na doença renal crônica: revisão integrativa / Ivo Mendes de Araújo. - 2017.

51 f.

Orientador(a) : Elisângela Milhomem dos Santos.

Monografia (Graduação) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

1. Deficiência de vitamina d. 2. Doença renal crônica. 3. Mortalidade cardiovascular. I. Santos, Elisângela Milhomem dos. II. Título.

**IVO MENDES DE ARAÚJO**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E MORTALIDADE CARDÍACA NA  
DOENÇA RENAL CRONICA: revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão do Curso de Enfermagem apresentado à banca de defesa do Curso de Graduação de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão.

Aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elisângela Milhomem dos Santos

(Presidente/Orientadora)

Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Lúcia Holanda Lopes

Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elza Lima da Silva

Universidade Federal do Maranhão

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo fim desta etapa, pelo seu amor infinito, sem ele nada sou e nada conseguiria. Ao meu pai, Renovato Pinto de Araújo (In Memoriam) pelo amor incondicional, pelas lições de vida, por ter sido um pai excepcional, por sempre ter feito tudo por mim e por nossa família e pelo seu exemplo de grande homem que foi e ainda é em nossas memórias.

A minha tia Elisa de Nazaré Pessoa Coelho, pelo imensurável apoio, estímulo e incentivo a minha educação e formação como pessoa, sendo uma de minhas referências como ser humano. Sem ela e meu falecido pai, não chegaria até aqui.

Aos meus irmãos Igor Mendes de Araújo e Irlana Mendes de Araújo e minhas amadas sobrinhas Rebeca Brie Wanderley Araújo e Agatha Araújo Queiroz, por terem acompanhado de perto todos os meus passos, os momentos de felicidade e os de angústia. Obrigada pelas orações, amor, carinho e apoio depositados.

A minha namorada Suzanne Bonfim, pelo amor, carinho, companheirismo que tem me dedicado. Obrigada pela cumplicidade e suporte nos momentos de dificuldade, você foi essencial.

Aos amigos Romeu Gomez, Roberth Meireles, Arismar Tavares Júnior, Thayana Aguiar, Felipe Rabelo, Carla Janny Nunes pelas ótimas histórias vividas, pela amizade e por terem se tornado minha família.

Aos meus queridos amigos Thiago Ramos, Rodrigo Rovere, Laís Martins e Ana Carolina que mesmo com a distância que nos separa, sempre foram presentes em minha vida. Obrigado por todo apoio.

À professora Elisângela Milhomem dos Santos, agradeço sua paciência, carinho, sua dedicação para me orientar na elaboração deste trabalho, sempre muito atenciosa, obrigado por tudo. Às professoras Lúcia Holanda e Natália Mandarino, obrigado pelo apoio, pelas contribuições e por aceitarem participar desse trabalho, sou muito grato.

À Universidade Federal do Maranhão, por todas as oportunidades a mim oferecidas, pela formação social, cultural e política em seu ambiente plural e universal, que me proporcionou enxergar o mundo com um olhar mais crítico e humano.

## RESUMO

O estudo tem como objetivo levantar dados na literatura nacional e internacional sobre a deficiência de vitamina D e a mortalidade cardiovascular na população de doentes renais crônicos. O estudo foi realizado através de uma revisão integrativa, no qual foram pesquisados artigos usando as combinações: deficiência de vitamina D, mortalidade cardiovascular e doença renal crônica, nas bases de dados Scielo, Lilacs, Pubmed e Medline, entre os anos de 2012 e 2017. Resultaram dessa busca 10 artigos, os quais constituem a amostragem desta revisão. Para análise e discussão dos resultados, os artigos foram distribuídos segundo: autor/ano, objetivos, método, resultados e conclusão. A partir da análise desses dados foi possível inferir a prevalência da deficiência de vitamina D nos estágios da doença renal crônica e o papel da suplementação da vitamina D na redução da mortalidade cardiovascular através da discussão dos resultados desta revisão. A deficiência de vitamina D e a mortalidade cardiovascular são condições muito frequentes em doentes renais crônicos e por isso tem se levantado hipóteses quanto a correção desta deficiência, possa a exercer efeitos benéficos sobre a doença e sobre a mortalidade cardiovascular nessa população. A principal causa de morte nos doentes renais crônicos são os eventos cardiovasculares, por isso tem se buscado na deficiência de vitamina D respostas para a redução dessa mortalidade. Em estudos observacionais e laboratoriais os resultados são positivos, porém, essa tendência não tem sido acompanhada no ensaio clínicos ensejando a necessidade de se desenvolver melhores e mais pesquisas sobre o tema.

**Descritores:** Deficiência de vitamina D. Mortalidade Cardiovascular. Doença Renal Crônica.

## **ABSTRACT**

The aim of the study was gather data in the national and international literature on vitamin D deficiency and cardiovascular mortality in the population of chronic kidney patients. The study was accomplished through an integrative review, in which articles were investigated using the combinations: vitamin D deficiency, cardiovascular mortality and chronic kidney disease, in the databases Scielo, Lilacs, Pubmed and Medline, between the years from 2012 to 2017, It was selected 10 articles, which constitute the sampling of this review. For the analysis and discussion of the results, the articles were distributed according to: author / year, objectives, method, results and conclusion. From the analysis of these data it was possible to infer the prevalence of vitamin D deficiency in the stages of chronic kidney disease and the role of vitamin D supplementation in reducing cardiovascular mortality through discussion of the results of this review. Vitamin D deficiency and cardiovascular mortality are very frequent conditions in chronic kidney patients, and it has been hypothesized that correcting this deficiency may have beneficial effects on the disease and on cardiovascular mortality in this population. The main cause of death in chronic kidney patients are cardiovascular events, so it has been sought in vitamin D deficiency responses to reduce this mortality. In observational and laboratory studies the results are positive, however, this trend has not been monitored in the clinical trial, providing the need to develop better and more research on the subject.

**Descriptors:** Deficiency vitamin D. Cardiovascular Mortality. Chronic Kidney Disease.



## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 – Critérios para a DRC.....                                   | 15 |
| Tabela 2 – Estadiamento da DRC.....                                    | 21 |
| Tabela 3 – Categorias da albuminúria .....                             | 21 |
| Tabela 4 – Criterios de inclusão e não inclusão.....                   | 30 |
| Tabela 5 – Distribuição dos estudos autor/ano, método e objetivos..... | 31 |
| Tabela 6 – Distribuição dos estudos resultados e conclusões .....      | 34 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH: Hormônio Antidiurético

AINE's : Anti-inflamatório não-esteroides

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CKD: Chronic Kidney Disease

DAC: Doença Arterial Coronariana

DCNT: Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV: Doenças Cardiovasculares

DRC: Doença Renal Crônica

DRT: Doença Renal Terminal

FGF23: Fator de Crescimento Fibroblástico 23

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IMC: Índice de Massa corporal

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LILACS: Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

NKF: National Kidney Foundation

PTH: Hormônio da paratireóide ou Paratormônio

RVD: Receptores de vitamina D

TACE: Transarterial quimioembolização

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TNF: Fator de Necrose Tumoral

TRS: Terapia Renal substitutiva

# SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>   | <b>15</b> |
| <b>2.1 Doença Renal crônica e histórico da descoberta .....</b>  | <b>15</b> |
| <b>2.2 Anatomia e fisiologia .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>2.3 Causas de DRC .....</b>   | <b>18</b> |
| <b>2.4 Epidemiologia da DRC.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>2.5 Manifestações clínicas e estadiamento da DRC .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>2.6 Complicações da DRC .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>3 OBJETIVOS .....</b>   | <b>28</b> |
| <b>3.1 Geral.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>3.2 Específicos .....</b>   | <b>28</b> |
| <b>4 MÉTODOS.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>4.1 Tipo de Estudo .....</b>  | <b>29</b> |
| <b>4.2 Amostragem .....</b>  | <b>29</b> |
| <b>4.3 Coleta de dados .....</b>   | <b>30</b> |
| <b>4.4 Critérios de inclusão e não inclusão .....</b>  | <b>30</b> |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>  | <b>32</b> |
| <b>5.1 Prevalência da deficiência de vitamina D nos estágios da DRC.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>5.2 Impacto da deficiência de vitamina D na mortalidade cardiovascular na DRC.....</b>                            | <b>38</b> |
| <b>5.3 O papel da suplementação vitamina D na redução mortalidade cardiovascular em doentes renais crônicos.....</b> | <b>40</b> |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>44</b> |
| <b>ANEXO A.....</b>  | <b>50</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são umas das principais causas de óbitos no Brasil e no mundo, correspondendo 70% da taxa de mortalidade mundial e 38 milhões de mortes por ano (MALTA et al, 2017). Uma das DCNT mais prevalentes no Brasil e no mundo é a doença renal crônica (DRC) possui muitas causas e fatores de risco para seu desenvolvimento, e se caracteriza por dano na estrutura dos rins assim como perda de sua função de modo progressivo, irreversível, insidioso e acarreta múltiplos desfechos negativos (BASTOS, KIRSZTAJN, 2011).

O National Kidney Foundation- Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO, 2013) define a DRC como uma anormalidade da função e/ou da estrutura dos rins por mais de 3 meses, sendo considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, com um número crescente de portadores no Brasil seguindo a tendência mundial. Dada a sua grande prevalência o Global Burden Disease Study (2015) estabeleceu que a DRC teve um dos maiores crescimentos de taxa de mortalidade no mundo, ficando atrás do diabetes e da demência, ela saiu da 21ª posição em 1990 para 12ª em 2015.

O Global Kidney Health Atlas da International Society of Nephrology (2017) estima a prevalência global da DRC 10% e na América Latina de 12%, já estudo realizado por Hill et al (2016) estimou entre 11% a 13% a prevalência global; projetando as estimativas dos estudos anteriores para o Brasil que possui uma população de 207,7 milhões de habitantes e desses 70% em idade adulta, o número estimado de pacientes em algum estágio da DRC é entre 15 a 30 milhões (IBGE, 2014).

A DRC sem o devido tratamento evolui para seu estágio final, a doença renal terminal (DRT) e suas complicações, demandando terapia renal substitutiva (TRS) (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010). Dentre estas complicações destaca-se a doença cardiovascular (DCV). Portadores de DRC possuem risco aumentado de mortalidade cardiovascular (NEYHART, 2016), constituindo assim a principal causa de morte nestes pacientes, sendo mais provável o paciente ir a óbito por eventos cardiovasculares que evoluir para DRT (UNITED STATES RENAL DATA

SYSTEM, 2016). A morbimortalidade relacionada à doença cardiovascular na população de doente renal crônicos é mais alta do que na de não portadores, mortalidade e morbidade cardiovascular estão inversamente relacionadas com a função renal, mais explicitamente no estágio terminal da doença. Em seu estudo HERZOG et al (2011), apontou o distúrbio mineral e ósseo como responsável pela patogênese da doença coronariana e cardiovascular.

Uma das complicações da DRC é o distúrbio mineral ósseo, que pode levar a deficiência de vitamina D, esta alteração pode acarretar desequilíbrio no metabolismo do cálcio. Monteiro et al (2014) e Costa (2014) destacaram em seus estudos os efeitos não clássicos da vitamina D sobre a função miocárdica e vascular, já Pliz et al (2016) e Zheng (2013) ressaltam os efeitos positivos da vitamina D sobre a mortalidade cardiovascular nos pacientes com DRC, no entanto ressalvam a necessidade de estudos maiores e melhor desenhados para esclarecer suas funções e correlação com essas doenças.

Apesar de seus mecanismos ainda não terem sido plenamente elucidados, a relação entre a prevalência da deficiência de vitamina D nos pacientes com DRC e a sua associação com os riscos de mortalidade cardiovascular sugerem uma relação de baixos níveis séricos de vitamina D e aumento da mortalidade cardiovascular nessa população (COZZOLINO et al, 2012).

Assim, diante do exposto e considerando como objeto de estudo o papel da vitamina D na mortalidade cardiovascular em doentes renais crônicos, elaborou-se a seguinte indagação: Qual é o impacto da deficiência de vitamina D sobre a mortalidade cardiovascular em doentes renais crônicos?

Essa pesquisa justifica-se pelo aumento da incidência global da DRC e do risco elevado de mortalidade cardiovascular na população de renais crônicos e o efeito protetivo que a vitamina D pode exercer nessa população.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Doença Renal crônica e histórico da descoberta

A definição da DRC tem evoluído ao longo do tempo, segundo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2012), ela é definida como uma diminuição da função renal evidenciada pela diminuição da TFG menor que 60 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>, ou pela presença de um ou mais marcadores de dano renal, ou pela presença de ambas as situações, por no mínimo 3 meses de duração, e com implicações para a saúde do indivíduo.

Considerando que os rins podem ter várias anormalidades em sua função e/ou estrutura, porém, sem implicações clínicas indesejáveis. Quando a TFG é menor que 15ml/min por 1.73m<sup>2</sup> o paciente alcança o estágio final da doença renal crônica, a chamada doença renal terminal (DRT) ponto em que a função renal não é compatível com a vida por muito tempo, onde se faz necessário, que o paciente realize terapia renal substitutiva (TRS) ou cuidados conservativos, que podem ser cuidados não dialíticos ou cuidados paliativos (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2013; KIRSZTAJN, 2013).

Segundo o NKF (2013) a DRC surge através dos mais heterogêneos caminhos que levam a alterações da estrutura e da função renal de maneira irreversível ao logo de meses ou até mesmo anos, sendo o diagnóstico baseado na redução crônica da função renal e dano da estrutura dos rins.

E a melhor forma de avaliação global da função renal é através da taxa de filtração glomerular (TFG), que corresponde a toda quantidade de fluidos filtradas pelos néfrons funcionantes por unidade de tempo. Para avaliar essa função, é usada a creatinina sérica, uma escória metabólica endógena do tecido muscular como padrão, para fazer uma estimativa da TFG através de fórmulas matemáticas como: CKD-EPI e MDRD simplificada (HINKLE, 2016; BRASIL, 2014; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2013).

Entre 1820 a 1830 o médico Richard Bright do hospital Guy de Londres, mostrava que a hidropsia (edema) associado com a urina coagulável por calor (albuminúria), predizia uma ou mais formas de alterações patológicas dos rins, durante

as autopsias de seus primeiros casos naquele período, começava-se a descobrir uma entidade patológica desconhecida, dos quais ele chamaria de casos indolentes. No final do século XIX através de um movimento conduzido por patologistas que foi chamado de “movimento do diagnóstico funcional”, de onde se originou o termo insuficiência renal crônica, termo usado até o final da década de 1990 (RIELLA, 2001).

Hoje a doença descrita por Bright é a doença renal crônica (DRC) doença que de maneira preponderante evolui sem grandes manifestações ou até mesmo insidiosamente por anos, vindo a se manifestar na sua fase final, também chamada de doença renal terminal (RIELLA, 2001).

**Tabela 1.** Critérios para DRC

| <b>Critérios para DRC (um ou mais dos seguintes por mais de 3 meses)</b> |   |
|--|---|
| <b>Marcadores de lesão renal (um ou mais):</b>                           | Anormalidades no sedimento urinário                             |
|  | Distúrbios eletrolíticos e outros devido a distúrbios tubulares |
|  | Anormalidades detectadas por exames histológicos                |
|  | Anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem       |
|  | História de transplante renal                                   |

DRC: doença renal crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular. Fonte: (KDIGO, 2012).

## 2.2 Anatomia e fisiologia

Os rins são dois órgãos pequenos, menores do que o punho de uma pessoa, porém tem uma capacidade extraordinária de filtração, podendo filtrar em média 1700 litros de sangue em um só dia e eliminar impurezas em aproximadamente 1,5 litros de urina; como parte de suas funções os rins filtram fisiologicamente substâncias essenciais e reabsorvem seletivamente aquelas necessárias para manter a adequada homeostase interna dos fluidos corporais que não estão em excesso, ou que não são necessárias; os rins controlam o volume e a composição do fluidos corporais, controlam o Ph



sanguíneo, controlam o volume sanguíneo e a pressão arterial através do sistema renina-angiotensina-aldosterona, exercem função endócrina, fazem a ativação da vitamina D e estimulam a produção de células vermelhas do sangue (PORTH, 2011).

Os rins são órgãos pareados, possuem forma de feijão, situados posteriormente a cavidade peritoneal ao lado da coluna vertebral entre a 12<sup>o</sup> vertebra torácica e 3<sup>o</sup> vertebra lombar, num adulto possuem aproximadamente 12 cm de comprimento, 5 a 6 de largura e 2,5 de espessura e pesam entre 113g a 170g, a unidade morfofuncional dos rins são os néfrons, situados na porção mais externa dos rins, o córtex renal, cada néfron é composto por um componente vascular que se conecta ao sistema circulatório e um componente tubular que se liga ao sistema urinário exercendo a função de eliminação dos rins na formação da urina, cada rins possuem aproximadamente mais de 1 milhão de néfrons (PORTH, 2011).

Além da função de filtração do sangue e produção de urina os rins possuem as seguintes funções: eliminação de escórias metabólicas (ureia, ácido úrico e creatinina) como também drogas e seus metabolitos, regulação osmolar dos fluidos extracelulares através do hormônio antidiurético (ADH), possui papel central na regulação da pressão arterial através do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da regulação de sal e eliminação da água, produz eritropoietina, hormônio produzido nos rins que estimula a produção de células vermelhas na medula óssea e contribui na função metabólica do sistema esquelético pela ativação da vitamina D que tem papel na regulação do metabolismo do cálcio e do fosforo (PORTH, 2011).

Os rins possuem papel fundamental na produção da vitamina D especificamente na sua ativação. A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel, que pode ser obtido tanto pela síntese interna ou por fontes externas via alimentação, as principais formas de vitamina D são a vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol e a vitamina D<sub>3</sub> colecalciferol, há poucas fontes de vitamina D<sub>2</sub> na alimentação, no entanto os seres humanos produzem vitamina D<sub>3</sub> por síntese cutânea através irradiação solar. A exposição solar do 7-deidrocolesterol presente na pele absorve a radiação UV-B e sendo convertido em pre-vitamina D<sub>3</sub> essa por sua vez migra para corrente sanguínea e passa para o fígado onde sofre sua primeira hidroxilação, passando a se chamar 25-hidroxivitamina D ou calcidiol, já nos rins sofre sua segunda e última hidroxilação

formando finalmente 1,25 hidroxivitamina D, forma ativa da vitamina D ou calcitriol (COSTA, 2016).

### **2.3 Causas de DRC**

A DRC possui múltiplas causas tanto genéticas como ambientais, as mais conhecidas são a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus que lideram como fatores de risco globais, a obesidade está relacionado ao diabetes mellitus e a hipertensão pode predispor o paciente a desenvolver DRC, portanto, um bom controle do diabetes, da hipertensão e do excesso de peso reduz os riscos de desenvolver DRC, assim como retarda a progressão pra os estágios mais avançados da doença nos pacientes já doentes, aumentando o tempo de vida e sua qualidade (ZOUNGAS et al, 2014; TUTTLE et al, 2014).

Segundo BRASIL (2014) muitos fatores estão associados a etiologia e a progressão da DRC, isso possibilita identificar quais são os indivíduos que possuem riscos de desenvolver a doença, como também reduzir sua progressão e piores prognósticos negativos aos já doentes. São causas e fatores de risco para a DRC: diabéticos (quer seja do tipo 1 ou tipo 2), pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS), idosos, obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), histórico de doença do aparelho circulatório (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca), histórico de DRC na família, tabagismo, baixo nível educacional, baixa renda e uso de agentes nefrotóxicos (INKER et al, 2014).

Aos pacientes com diagnóstico de DRC alguns fatores precisam ser identificados e controlados para reduzir o risco de mortalidade cardíaca e a rápida evolução da perda da função renal e consequente evolução para o estágio terminal da doença, como: causa da DRC, nível da TFG, idade, raça, HAS não controlada, glicemia descontrolada, dislipidemias, nível da albuminúria, uso de medicações nefrotóxicas, educação alimentar (dieta hipossódica e redução da ingesta de proteína), e estímulo a atividade física compatível com a capacidade cardiovascular (BRASIL, 2014; KDIGO, 2012; INKER et al, 2014).

Em todos os países desenvolvidos e em alguns em desenvolvimento as principais causas da DRC são diabetes e hipertensão, agravos crônicos, contudo glomerulonefrites e causas desconhecidas são mais comuns em países da África e da Ásia. Poluição ambiental, pesticidas, chás medicinais e uso não regulado de conservantes de alimentos tem contribuído para aumentar o peso da DRC nos países em desenvolvimento, além disso, a rápida urbanização e globalização tem acelerado o processo de transição epidemiológico nos países em desenvolvimento, que tem sofrido uma sobreposição de doenças, com alto índice de prevalência de doenças infecciosas e doenças resultantes do estilo de vida como a hipertensão e diabetes, principais causadoras da DRC (JHA et al, 2013).

Não obstante, apenas um terço dos pacientes diabéticos desenvolvem DRC, identificar quais são os fatores protetivos contra DRC no portador de diabetes poderá melhorar a abordagem terapêutica. Estudos sobre os fatores de risco da DRC precisam ser otimizados com relação à pressão arterial, índice de massa corporal e níveis de glicemia de acordo com gênero, idade e etnia. A nefrotoxicidade é um outro fator de risco para a DRC, são representados basicamente por: anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's), soluções contrastadas para exames de imagem e alguns medicamentos rotineiramente prescritos, que deveriam ser melhor avaliados quanto ao seu potencial de nefrotoxicidade (LEVINT et al, 2017).

A litíase renal também se configura como fator de risco para DRC, dieta e exposição ambiental contribuem para a formação de litíase renal, indivíduos que desenvolvem litíase renal têm maior chance de episódios recorrentes, a prevenção através da ingestão adequada e frequente de água potável, condições de trabalho que evitem desidratação bem como o acompanhamento de pessoas com histórico de litíase renal diminuem os riscos de DRC a longo prazo (LEVINT et al, 2017).

Algumas infecções como impetigo, hepatite B, hepatite C e doenças tropicais, também estão relacionadas ao desenvolvimento da DRC. Recém-nascidos de baixo peso, prematuridade, recém-nascido grande para idade gestacional (nascido de mãe com diabetes gestacional), obesidade infantil, nascimento pré-termo, gestante com histórico de pré eclampsia ou eclampsia, configuram grupos com características amplificadoras para o desenvolvimento da DRC (LEVINT et al, 2017).

## 2. 4 Epidemiologia da DRC

A DRC é atualmente considerada um problema de saúde pública mundial, e com um número crescente de portadores em todo mundo, no Brasil as taxas de incidência e prevalência dessa doença seguem a tendência mundial crescendo ano após ano, e assim expandindo o número de doentes e conseqüentemente aumentando os gastos com saúde e diminuindo a qualidade de vida dos doentes (PEREIRA et al, 2015).

Segundo o Global Burden of Disease Study (2015) as doenças renais são a 12º causa de morte no mundo, já a DRC passou da 21º principal causa de morte em 1990 para a 17º em 2015, a taxa de mortalidade por DRC em 2005 foi de 937.700 óbitos e em 2015 subiu para 1.234.900 óbitos, representando um aumento em termos percentuais 31,7% o que a coloca entre um dos mais rápidos aumentos de taxa de mortalidade nesse período, ficando logo atrás do diabetes e da demência. A América latina possui a maior taxa de mortalidade por DRC no mundo, o México figura como campeão no número de mortes e com mais da metade dos seus pacientes em estágio terminal da doença.

Uma revisão sistemática e um estudo de meta-análise observacional, avaliaram oito bancos de dados para fazer uma estimativa da prevalência global da DRC através de um estudo de modelos aleatórios, chegando a uma estimativa de 11% a 13% de prevalência global (HILL et al, 2016). Se levarmos esses números para a realidade brasileira com uma população de 207,7 milhões de pessoas e com aproximadamente 70% em idade adulta teríamos um número em torno de 15 a 30 milhões pacientes em algum estágio de DRC (IBGE, 2014).

Segundo o censo de diálise 2014, que levantou um número estimado de 112.004 pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), representando um aumento de 20% nos últimos quatro anos. A taxa de prevalência ficou em 552 por milhão da população (pmp), análise das regiões do país demonstrou uma discrepância no atendimento, a região norte possui a menor prevalência com 364 pacientes por milhão, número abaixo da média mundial que é de 379 enquanto a região sudeste possui a maior com 672 pacientes por milhão, número menor do que o encontrado em países

desenvolvidos, esses valores revelam a dificuldade de acesso ao diagnóstico e consequentemente o tratamento das populações de baixa renda (LIYANAGE et al, 2015).

## **2.5 Manifestações clínicas e estadiamento da DRC**

Ausência de sinais e sintomas nos primeiros estágios da DRC faz dela uma doença de difícil diagnóstico precoce, exigindo de médicos e demais profissionais da saúde uma avaliação mais criteriosa tanto para fatores de risco fisiopatológicos quanto sociodemográficos (BASTOS E KIRSZTAJN, 2011).

Logo todo paciente pertencente a um grupo de risco, mesmo assintomático, deve ser avaliado anualmente através de exames laboratoriais e consulta médica, segundo as diretrizes internacionais e diretrizes da linha de cuidado da doença renal crônica (PENA et al, 2012; BRASIL, 2014).

As manifestações da DRC incluem: desequilíbrio hidroeletrólítico, acidobásico, distúrbio mineral ósseo, doença óssea, anemia, distúrbio de coagulação, complicações cardiovasculares, desordem associadas ao acúmulo de escórias nitrogenadas, uremia e comprometimento da eliminação de drogas. Os mecanismos subjacentes dessas manifestações estão frequentemente inter-relacionados. As manifestações da DRC estão relacionadas à presença de comorbidades e sua severidade, assim como o grau de redução da função renal, entretanto, as manifestações clínicas podem aparecer antes da redução da TFG (PORTH, 2011).

Segundo a KDIGO (2012) o estadiamento da DRC é baseado na causa da doença, na categoria da TFG (tabela 2), na categoria de albuminúria (tabela 3), na presença ou ausência de doenças sistêmicas, e/ou na localização nos rins de achados patológicos presumidos ou observados. Vários estudos como ANDREW et al (2011) e GANSEVOORT et al (2011) tem fornecido evidências suficientes de que a diminuição da TFG e elevadas taxas de albuminúria são fatores independentes para a maior taxa de morbimortalidade cardíaca e progressão pra DRT.

Diretrizes revisadas têm apontado que maiores níveis de albuminúria são fortes preditivos da diminuição da TFG tanto em nível individual quanto populacional. Portanto, tanto a albuminúria quanto a TFG, tem sido paradigmas de avaliação que

satisfatoriamente tem fornecido mais precisa classificação e mais acuradas informações de prognóstico da doença (ANDREW et al, 2011; GANSEVOORT et al, 2011).

**Tabela 2.** Estadiamento da DRC

| <b>ESTÁGIOS DA DRC</b> | <b>TFG (ml/min/1,72m<sup>2</sup>)</b> | <b>CATEGORIA</b>   |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>G1</b>              | Maior ou igual a 90                   | Normal/ Elevado    |
| <b>G2</b>              | 60-89                                 | Discreta redução   |
| <b>G3a</b>             | 45-59                                 | Discreta/ Moderada |
| <b>G3b</b>             | 30-44                                 | Moderada/ Severa   |
| <b>G4</b>              | 15-29                                 | Severa redução     |
| <b>G5</b>              | Menor que 15                          | Falha renal        |

---

Fonte: KDIGO, 2012.

**Tabela 3.** Categorias de Albuminúria na DRC

| PADRÃO    | ALBUMINÚRIA   | RAC           | CATEGORIA                     |
|-----------|---------------|---------------|-------------------------------|
|           | mg/24hrs      | mg/g          |                               |
| <b>A1</b> | Menor que 30  | Menor que 30  | Normal ou levemente aumentada |
| <b>A2</b> | 30-300        | 30-300        | Aumento moderado              |
| <b>A3</b> | Maior que 300 | Maior que 300 | Aumento acentuado             |

Fonte: KDIGO, 2012.; RAC (Razão entre albuminúria e creatinina).

## 2.6 Complicações da DRC

As complicações da DRC podem se apresentar em qualquer estágio de evolução da doença, atuando de forma sistêmica e em sua grande maioria levando o paciente a óbito por complicações e não pela progressão da DRT (BRASIL, 2014).

A progressão da DRC está ligada a diversas complicações que se acentuam à medida que se reduz a função renal, tanto endócrina como exócrina. Essas complicações contribuem para o aumento da morbimortalidade, assim como a diminuição da qualidade de vida, algumas delas podem ser prontamente definidas como: doenças cardiovasculares, anemia, distúrbio mineral ósseo, sobrecarga de volume, distúrbio hidroeletrólítico, distúrbio acidobásico e uremia. Já outras, não são tão bem definidas, por possuírem menores patogêneses mistas, podendo se manifestar como complexos sintomas associadas ao avanço da DRC, são exemplos disso: anorexia, fadiga, caquexia, prurido, náusea, depressão e disfunção sexual (BELLO et al, 2017).

O distúrbio hidroeletrólítico na DRC está relacionado com a incapacidade dos rins de reter e excretar o sódio, de acordo com a variação da quantidade ingerida desse mineral, como consequência os rins perdem a capacidade de diluir e concentrar a urina, podendo levar a hipernatremia ou hiponatremia. A acidose metabólica é mais acentuada quando a ocorre a redução da TFG < 40 ml/min/1.72m<sup>2</sup>, e está relacionada com a

incapacidade da excreção renal de amônia e de ácidos tituláveis pela urina, função que os rins exercem reduzindo em até 100 vezes acidez do sangue (ph urina 4,5) através da eliminação urinaria (BRASIL, 2014; HINKLE, 2016).

A anemia é uma comum complicação da DRC, ocorrendo por diversos fatores, incluindo: perda crônica de sangue, hemodiálise, supressão da medula óssea devido a retenção de escórias urêmicas e danos na produção de eritrócitos pela redução da produção de eritropoietina. Outra complicação é a uremia, que se inicia com o acúmulo de escórias nitrogenadas no sangue ou azotemia, é frequentemente um sinal precoce de falha renal ocorrendo antes de outros sinais e sintomas mais evidentes, a ureia é uma das primeiras escórias nitrogenadas a acumular no sangue e tende a aumentar a medida que a DRC progride (PORTH, 2011).

A uremia significa literalmente ``urina no sangue``, é um termo usado para descrever as manifestações da falha renal. O estado urêmico é caracterizado por alterações no estado muscular, distúrbios gastrointestinais, discrasias da série branca, amenorreia e manifestações dermatológicas (RIELLA, 2001; PORTH, 2011).

A doença cardiovascular (DCV) é de longe a principal complicação da DRC, e também a principal causa de morte nos pacientes renais, em média 50% dos pacientes morrem de complicações cardiovasculares antes de alcançar o estágio final da doença renal. DRC e DCV possuem uma estreita relação, a doença de um órgão causa a disfunção do outro, falha cardíaca é a principal complicação cardiovascular nos pacientes com DRC e sua prevalência aumenta à medida que diminui a função renal, ou seja, com a progressão da DRC, aumenta a morbimortalidade cardiovascular nos pacientes renais (HOU et al, 2017).

A complexa relação entre DRC e as complicações cardiovasculares é provavelmente devido ao agrupamento diversos fatores de risco cardiovasculares, incluindo os tradicionais (idade avançada, diabetes, hipertensão, dislipidemias) e não tradicionais (anemia, sobrecarga de volume, distúrbio mineral ósseo, proteinúria, restrição alimentar, estresse oxidativo, e inflamação) em pacientes com DRC (LIU et al, 2014; MATSUSHITA, BALLEW, CORESH, 2016).

Segundo Said et al. (2014) os riscos de complicações cardiovasculares e mortalidade cardíaca não são somente explicados pela presença de fatores de riscos



tradicionais e não tradicionais, o dano a função renal pode ser considerado um fator de risco independente de doença e mortalidade cardíaca. A expectativa de vida de pacientes em estágio G3B e G4 da DRC reduzem de 17 a 26 anos, respectivamente em comparação a pacientes com função renal normal. A taxa de mortalidade em estágio 3 da DRC é o dobro e no estágio 4 o triplo, em relação aos pacientes com mesmos parâmetros, mas com função renal normal.

Estudo realizado por ALani et al. (2014) aponta outros fatores para as complicações e mortalidade cardiovascular na DRC além dos já citados, pacientes com DRT possuem alta prevalência de hipertrofia ventricular esquerda, disfunções sistólica e diastólica, e dilatação ventricular que são anormalidades estruturais e fisiológicas que podem conduzir a morte súbita e/ou por arritmia cardíaca, sendo que essas causas contam com aproximadamente 50% das causas de morte nesses pacientes.

Outro aspecto levantado pelo estudo foi à doença arterial coronariana (DAC) que é umas das principais complicações cardiovasculares nos pacientes em terapia renal substitutiva, aproximadamente 40% dos pacientes assintomáticos submetidos a angiografia antes do transplante apresentavam avançado grau de estenose coronariana em uma ou mais coronárias (ALANI et al, 2014).

A desordem no metabolismo do cálcio e do fosforo ocorrem em estágios adiantados da DRC, devido a deterioração do mecanismo de eliminação do fosfato e redução da ativação da vitamina D. A medida que essas complicações avançam podem levar ao distúrbio mineral ósseo da DRC. A regulação nos níveis sérico de fosfato requerem uma excreção urinaria diária e uma ingesta proporcional, com a deterioração da função renal a excreção de fosfato fica comprometida, ocorrendo o aumento de seus valores, com isso o nível sérico de cálcio se reduz (KDIGO CKD-MBD, 2017; PORTH, 2011).

A queda do cálcio estimula a liberação do paratormônio (PTH) que por sua vez regula a queda nos níveis de cálcio através da reabsorção de cálcio dos ossos, gerando perdas na massa óssea e perda de cálcio em outros órgãos. Os rins regulam a ativação da vitamina D pela conversão da forma inativa da vitamina D, o calcidiol para o calcitriol, forma ativa da vitamina D, a redução da ativação de vitamina D reduz a absorção de cálcio no intestino. O calcitriol exerce efeito supressivo sobre o PTH, com a

diminuição da sua ativação ocorre o aumento do PTH que leva ao hiperparatireoidismo secundário (PORTH, 2011).

A maioria dos pacientes com DRC desenvolve o hiperparatireoidismo secundário pela estimulação da glândula paratireoide. A deficiência de vitamina D afeta a diferenciação de células óssea afetando a remodelação da matriz óssea, que resulta na distrofia óssea da DRC (KDIGO/CKD-MBD, 2017; PORTH, 2011).

A deficiência de vitamina é um problema de saúde pública que afeta a população geral e principalmente os pacientes com DRC. Tem se atribuído a atuação da vitamina D além do eixo cálcio-fosforo-PTH e metabolismo ósseo, a ação de receptores extra renais de vitamina D (RVD) e as recém descobertas de proteínas como a FGF-23 e o Klotho, seriam os responsáveis pelas propriedades extra renais da vitamina D. Sua deficiência estaria ligada a processos como: envelhecimento, calcificação vascular, diferenciação e apoptose celular, doenças autoimunes, doenças cardíacas e processos inflamatórios (FILHO, MELAMED, 2013).

A interação entre vitamina D e a morfofisiologia cardiovascular tem crucial papel na DRC, devido as principais causas de mortalidade desta doença serem por eventos cardíacos. Estudos epidemiológicos em pacientes com DRC apontaram a deficiência de vitamina D como um marcador de risco para eventos cardíacos adversos. Ensaio clínicos randomizados tem demonstrado que a vitamina D exerce efeito positivo sobre os riscos cardíacos na DRC, e também sobre a proteinúria e o hiperparatireodismo, se a vitamina D pode realmente pode reduzir os eventos cardiovasculares nos pacientes com DRC, essa função precisa ser melhor elucidada (PLIZ et al, 2016).

As diretrizes internacionais têm definido deficiência de vitamina D em níveis séricos de calcitriol ou 25(OH)D < 20 ng/ml; insuficiência de 21 a 29 ng/ml e como valor alvo > que 30 ng/ml. As principais causas de deficiência de vitamina D estão relacionados a redução da ativação dos RVD, dano tubular na absorção de vitamina D ativa nos rins e o tratamento da doença. As consequências dessa deficiência de vitamina D no paciente renal crônico estão associadas a vários riscos, principalmente de mortalidade cardiovascular, como: hipertrofia do ventrículo esquerdo, rigidez arterial, calcificação vascular e arteriosclerose (JEAN et al, 2017).

Segundo Zheng et al (2013) componentes ativos de vitamina D foram associados com a redução do risco de mortalidade geral e mortalidade cardiovascular; o que poderia explicar a ação protetiva da vitamina D com relação a mortalidade cardiovascular, essa ação não está totalmente clara, contudo a vitamina D exerceria um efeito protetivo aos pacientes com: calcificações vasculares, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção ventricular esquerda, supostamente reduzindo a mortalidade cardiovascular nesses pacientes.

De acordo com Dusso (2011) a razão para o risco de mortalidade cardiovascular em pacientes renais crônicos, estaria relacionado a deficiência de vitamina D, que causaria liberação do fator de necrose tumoral ( $\alpha$ -TNF) e uma enzima renal chamada de TACE, ambas são reconhecidamente responsáveis por processos inflamatórios sistêmicos como, a arteriosclerose e calcificação vascular, causas de mortalidade cardiovascular em pacientes com condição renal normal.

Apesar de seus mecanismos ainda não serem totalmente elucidados, a relação entre a prevalência de deficiência de vitamina D nos pacientes com DRC e a associação de mortalidade cardiovascular indicam uma relação entre baixos níveis séricos de vitamina D e menor quantidade de eventos cardiovasculares nesta população (COZZOLINO et al, 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Realizar uma revisão integrativa sobre a deficiência de vitamina D e mortalidade cardiovascular na doença renal crônica.

#### **3.2 Específicos**

Descrever a prevalência da deficiência de vitamina D nos estágios da DRC;

Descrever o impacto da deficiência de vitamina D na mortalidade cardiovascular na DRC;

Descrever o papel da suplementação vitamina D na redução mortalidade cardiovascular em doentes renais crônicos.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de Estudo**

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa com abordagem sobre a deficiência de vitamina D e mortalidade cardiovascular em doentes renais crônicos.

Segundo Souza et al (2010) a revisão de literatura integrativa é um método de pesquisa que visa a síntese de conhecimento e agregar seus resultados a uma possível aplicabilidade prática do exercício profissional. A revisão integrativa estabelece o nível de conhecimento sobre uma determinada temática atual, pelo fato de ser elaborada de modo a identificar, analisar e sintetizar, resultados de estudos independentes sobre um mesmo assunto.

A revisão integrativa de literatura segue 6 fases ou etapas, que foram adotadas na construção desse trabalho, Souza et al (2010).

Primeira fase: identificação da temática e da pergunta norteadora. Essa fase objetivou definir de forma clara e concisa, a partir de um conhecimento teórico prévio na literatura, formular uma hipótese que apresente relevância para a pesquisa em saúde. O tema delimitado conduziu a busca ativa nos bancos dados, esse tema foi norteador da pesquisa, assim como nessa fase também foram estabelecidos os descritores ou palavras-chaves que nortearam a busca.

### **4.2 Amostragem**

Segunda fase: instituir critérios para inclusão e não inclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura.

Esta fase foi referente à busca ativa nas bases de dados e consequente identificação dos artigos que foram incluídos neste estudo. A definição de critérios para seleção dos artigos, buscou ser realizada de modo claro e objetivo para melhor seleção do material extraído das bases dados, assim como todo processo de amostragem

buscou se realizado de modo transparente para evitar falhas e desacreditar os resultados do estudo.

### **4.3 Coleta de dados**

A coleta foi realizada no período de dezembro de 2016 a janeiro de 2017, na biblioteca virtual de saúde (BVS), os descritores utilizados para a busca foram: doença renal crônica (Chronic Kidney disease [CKD]), mortalidade cardiovascular (cardiovascular mortality) e deficiência de vitamina D (deficiency vitamin D) e foram consultados nas bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana de saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), e PubMed (US National Library of Medicine).

### **4.4 Critérios de inclusão e não inclusão**

No processo de inclusão dos artigos foram usados os seguintes critérios: artigos originais publicados com resumo completo no período de 2012 a 2017, que estivessem em língua portuguesa e inglesa, disponíveis no formato completo e não apenas em resumo e que abordassem a temática definida. Não foram incluídos, artigos localizados em mais de uma base de dados, sendo considerados somente uma vez, assim como artigos que não tivessem relevância com a temática proposta e artigos em bases de acesso pagas.

Durante a busca nas bases de dados foram encontrados 30 artigos no PubMed, 19 no LILACS, 2 no MEDLINE e 1 Scielo. Utilizando os critérios estabelecidos para inclusão e não inclusão, após a leitura dos resumos, somente 10 artigos atenderam a todos os critérios e estão listados no quadro abaixo.

**Tabela 4.** Inclusão e não inclusão dos artigos

| Base de dados | Artigos |           |               |
|---------------|---------|-----------|---------------|
|               | Total   | Incluídos | Não incluídos |
| PubMed        | 30      | 6         | 24            |
| Lilacs        | 19      | 3         | 16            |
| Medline       | 2       | 1         | 1             |
| Scielo        | 1       | 0         | 1             |

Terceira fase: consistiu-se em definir as informações de relevância que foram extraídas dos estudos, assim como identificar os artigos e apresenta-los, levando em conta os seguintes aspectos: ano/autor, título, objetivos, métodos, resultados e conclusões.

Quarta fase: avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Quinta fase: essa fase consistiu-se da discussão de forma crítica dos artigos selecionado em relação a temática proposta pelo estudo, assim como interpretar os resultados obtidos pela seleção de estudos frente aos tópicos: prevalência da deficiência de vitamina D nos estágios da DRC, papel da suplementação de vitamina D na redução da mortalidade cardiovascular na doença renal, impacto da deficiência de vitamina na mortalidade cardiovascular em renais crônicos

Sexta fase: apresentação e exposição da revisão que incluirá informações relevantes ao entendimento e informações essenciais que permitam esclarecer a metodologia do estudo, assim como o modo de busca de seus objetivos em relação aos tópicos abordados.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Logo após a leitura e em seguida, a análise do conteúdo selecionado, os artigos escolhidos, de acordo com os critérios explicitados na proposta metodológica, foram distribuídos e apresentados abaixo:

**Tabela 5.** Distribuição dos estudos, segundo autor/ano, objetivos e métodos.

| <b>Nº</b> | <b>Autor /ano</b>          | <b>Objetivos</b>   | <b>Métodos</b>                        |
|-----------|----------------------------|--|---------------------------------------|
| 1         | DURANTON et al 2013        | Avaliar a associação entre o uso de algum tipo de vitamina D e todas as causas de mortalidade e mortalidade cardíaca em pacientes com DRC por seis meses                     | revisão sistemática e meta-analise.   |
| 2         | FILHO, MELAMED et al, 2013 | A deficiência/insuficiência de vitamina D e sua participação na patogênese da doença renal, terapia de reposição de vitamina D e os desfechos na doença renal                | Revisão de literatura.                |
| 3         | ZHENG et al, 2013          | Avaliar se a suplementação de vitamina D reduz a mortalidade em pacientes com doença renal terminal em tratamento dialítico e em pacientes com DRC sem tratamento dialítico. | Revisão sistemática.                  |
| 4         | MANN et al, 2014           | Avaliar se a suplementação com vitamina D altera o risco relativo sobre todas as causas de mortalidade e mortalidade cardiovascular,   | Revisão sistemática com meta-analise. |



- tão bem quanto em relação a eventos cardíacos em pacientes com DRC, comparados com placebo.
- 5      PARIKH et al, 2014      Discutir as evidências por trás do uso de formas de vitamina D em pacientes em tratamento dialítico.      Revisão de literatura.
- 6      FERREIRA et al, 2015      Discutir sobre a fisiologia da vitamina D, sobre as consequências da deficiência de vitamina D na doença renal crônica e em doentes renais transplantados.      Revisão de literatura.
- 7      SEKERCIOGLU et al, 2016      Comparar em pacientes com o distúrbio mineral ósseo da DRC os efeitos do cinacalcet versus o tratamento padrão e os resultados nos pacientes, incluindo:  
paratireoidectômica, fraturas, hospitalizações devido a eventos cardíacos, mortalidade cardiovascular, todas as causas de mortalidade e intermediar os resultados com os alvos da Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)      Revisão sistemática de literatura e meta-análise.

|    |                       |   |   |
|----|-----------------------|---|---|
| 8  | MAGALHÃES et al, 2017 | Avaliar as características clínicas e laboratoriais dessa população e identificar fatores de risco que contribuem para sua mortalidade.               | Observacional, descritivo e longitudinal. |
| 9  | HOU et al, 2017       | Avaliar o papel da vitamina D na calcificação vascular urêmica  | Artigo de revisão científica.             |
| 10 | SHARDLOW et al, 2017  | Elucidar se os pacientes com FGF23 elevado, ou com PTH elevado e deficiência de vitamina D possuem os piores resultados nos estágios iniciais da DRC. | Observacional, descritivo e longitudinal. |

**Tabela 6.** Distribuição dos estudos segundo resultados e conclusão.

| Numero | Resultados  | Conclusão   |
|--------|---|---|
| 1      | Quatorze estudos observacionais (194.932 pacientes) foram encontrados dentro dos critérios de elegibilidade. O risco de mortalidade cardiovascular foi significativamente reduzido em pacientes que receberam algum tipo de derivado de vitamina D. | O uso de vitamina D e análogos são associados a redução da mortalidade em pacientes com DRC, particularmente naqueles que sofrem de hiperparatireodismo secundário. |
| 2      | A deficiência de vitamina D está associada com a incidência de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as  | Além dos efeitos sobre o metabolismo dos ossos e minerais, baixos níveis séricos de 25(OH)D têm sido associados à   |

- causas nos pacientes renais crônicos, porém necessitando de estudos mais aprofundados.
- 3 Vinte estudos (11 coortes prospectivos, 6 coortes históricos, 3 coortes retrospectivos) foram incluídos nesta meta-análise. Os participantes que receberam vitamina D, tinham taxa de mortalidade mais baixa em relação aqueles que não receberam tratamento.
- 4 Foram identificados 4.246 artigos, dos quais 13 foram incluídos. Nenhum efeito significativo do tratamento de vitamina D sobre todas as causas de mortalidade, mortalidade cardíaca ou sérios eventos cardíacos adversos.
- 5 A vitamina D pode ter efeitos (pleotrópicos) em pacientes dialíticos, efeitos sobre órgãos e resultados que não são relacionados ao metabolismo mineral e ósseo.
- 6 Seis estudos investigaram a eficácia e segurança do paracalcitol no tratamento do HPTS em pacientes transplantados renais. Todos os estudos demonstraram eficácia na redução do PTH e efeitos positivos sobre a mortalidade.
- mortalidade por todas as causas e cardiovascular, bem como o aumento do risco de comorbidades, tais como doenças cardiovasculares, infecções, disfunção renal em geral e DRC.
- A vitamina D foi associada com a diminuição da mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca em pacientes com DRC não realizando diálise e em pacientes em doença renal terminal em tratamento dialítico. Havendo uma pequena diferença na sobrevida conforme o uso de análogos da vitamina D, porém há a necessidade de ensaios clínicos randomizados bem desenhados para avaliar os benefícios da sobrevida que a vitamina D possa oferecer.
- Pobre evidência dos efeitos da suplementação da vitamina D sobre todas as causas de mortalidade e mortalidade cardíaca assim como sua ação em eventos cardíacos comparados com placebo.
- Os dados demonstram que o uso de vitamina D melhora a sobrevida, contudo, essa associação não é constatada nos estudos observacionais. Futuras pesquisas devem se concentrar nos resultados em pacientes em relação a mortalidade, eventos cardíacos e infecções e controle glicêmico.
- Deficiência de vitamina D tem sido associada com doença cardiovascular, que é a principal causa de morte na DRC.

- |    |  |  |
|----|--|--|
| 7  | Vinte e quatro ensaios clínicos incluindo 8.311 pacientes com DRC. Os resultados deixaram considerável incerteza sobre os efeitos do cinacalcete na redução de hospitalização devido a eventos cardiovasculares, mortalidade cardíaca e mortalidade sobre todas as causas.   | O cinacalcete diminui as taxas de paratireodectomia mas não tem nenhuma influência sobre a mortalidade.  |
| 8  | Foram estudados 424 pacientes, que foram admitidos em um serviço hospitalar entre janeiro/2006 e dezembro/2012 e foram acompanhados por um ano. A maioria dos pacientes possuíam níveis reduzidos de vitamina D e ao final de um ano de acompanhamento, 14% dos pacientes foram a óbito e tiveram como fatores de risco associado: fístula arterio venosa, idade avançada e baixos níveis de vitamina D. | A combinação de avaliação clínica, parâmetros bioquímicos, e fatores de risco revelou que a mortalidade na dialise de início urgente é associada com maior idade e baixos níveis de deficiência de vitamina D.   |
| 9  | A suplementação de vitamina D pode ter um papel adjuvante na redução da calcificação arterial, através da redução da proteinúria, revertendo osteodistrofia renal e restaurando os inibidores de calcificação.   | Suplementação nutricional de vitamina D pode prover um papel auxiliar para melhorar a calcificação vascular urêmica.   |
| 10 | 289 participantes foram a óbito durante o período de acompanhamento. Deficiência de vitamina D e HPTS foram associados independentemente com todas as causas de mortalidade. Ajustando os modelos multivariáveis da progressão da DRC não houve associação com a vitamina D.   | Os achados sugeriram a hipótese de que a detecção e tratamento da deficiência de vitamina D, como um possível fator para o PTH elevado, nos pacientes com DRC em estágio 3 pode aumentar a taxa de sobrevida. Entretanto é necessário realização de estudos clínicos randomizados. |

A partir da análise dos artigos, foram elaboradas categorias que serão apresentadas a seguir:

## 5.1 Prevalência da deficiência de vitamina D nos estágios da DRC

Estudos realizados por Mann et al (2014), Magalhães et al (2017) e Hou et al (2017) corroboraram com os achados de Filho, Melamed (2013) a respeito da alta prevalência da deficiência/insuficiência de vitamina D em pacientes renais crônicos.

Segundo Magalhães et al. (2017), a deficiência/insuficiência de vitamina D é mais acentuada em pacientes com DRC no estágio 5 da doença. O autor também pontua que os valores da Vitamina D na DRC são influenciados por fatores como: sazonalidade, atividade física, diabetes mellitus e proteinúria.

Magalhães et al. (2017) encontrou em seus achados uma taxa de prevalência de 95,1% de deficiência de vitamina D nos pacientes em tratamento dialítico, sendo que os não sobreviventes ao final do estudo, possuíam valores séricos de vitamina D inferiores a 15 ng/ml, o que correspondeu a um risco de morte quase duas vezes maior em comparação aos que possuíam valores maiores.

Shardlow et al. (2017) e Duranton et al. (2013) mostraram em seus achados que a deficiência/insuficiência de vitamina D é um fator independente associado a mortalidade por todas as causas na população com DRC, entretanto, os achados deste estudo, diverge dos demais em dois pontos: o primeiro é que a deficiência/insuficiência de vitamina D está associada a todas as causas de mortalidade na DRC apenas no estágio 3a, não sendo provada a relação no estágio 3b, e a segunda no que diz respeito a idade, aos pacientes com mais de 75 anos não houve associação dos efeitos da deficiência/insuficiência de vitamina D sobre todas as causas de mortalidade na amostra com essas características.

No que diz respeito à causa, Hou et al. (2017), destaca que além dos fatores concernentes a progressão da doença renal crônica como: proteinúria, diminuição da taxa filtração glomerular e danos nos túbulos intersticiais, a própria suplementação com vitamina D ativa, usada no hiperparatireodismo secundário exerce um efeito feedback sobre os substratos de pré-vitamina D, reduzindo assim seus níveis séricos.

Segundo Parikh et al. (2015) a maioria dos pacientes em tratamento dialítico possui deficiência/insuficiência de vitamina D em ambas as formas, tanto na forma ativa quanto na forma inativa em função da progressão da doença. E essa

deficiência/insuficiência quando não tratada leva a hiperparatireodismo secundário, este junto à deficiência/insuficiência de vitamina D estão associados a aumento na taxa de mortalidade em doentes renais crônicos.

Estudo realizado por Ferreira et al. (2015), concluiu que a deficiência de vitamina D é um distúrbio comum na DRC, que quando diagnosticado e tratado de forma adequada aumenta a sobrevida, contudo, usar análogos de vitamina D que ativem os receptores seletivos de vitamina D possuem melhores resultados, pelo fato deste exercerem efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios que não são observados em outros tratamentos com análogos de vitamina D.

## **5.2 Impacto da deficiência de vitamina D na mortalidade cardiovascular na DRC**

A deficiência de vitamina D está associada com o aumento do risco de mortalidade por eventos cardiovasculares em pacientes com DRC nos estágios iniciais da doença e com DRT em tratamento dialítico ou não. Magalhães et al. (2017).

O aumento do risco de mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC em estudo realizado por Ferreira et al. (2015) mostrou relação inversa dos níveis de compostos de vitamina D e o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em pacientes renais crônicos submetidos a procedimentos cirúrgicos, segundo o autor a maior incidência desses eventos correspondeu a menores níveis plasmáticos de compostos de vitamina D no pré-operatório.

De acordo com Filho, Melamed. (2013) os fatores de risco não tradicionais da DRC estão associados com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e da mortalidade por eventos cardiovasculares nos pacientes renais crônicos relacionados a dano vascular e a ativação de vias inflamatórias.

A deficiência de vitamina D na DRC aumenta o risco de mortalidade por eventos cardíacos, por desenvolver múltiplos de marcadores de doença cardíaca em modelos de estudos animais, como: aterosclerose, calcificação arteriosclerótica, hipertrofia ventricular esquerda e ativação do sistema renina-angiotensina (SHARDLOW et al 2017).

Os achados descritos acima corroboram com os achados de Parikh et al. (2014) em relação a presença do aumento de marcadores cardíacos em renais crônicos com deficiência de vitamina D, pontuando também, que a presença de calcificações aterosclerótica e aterosclerose, principalmente na camada média dos vasos. Já Filho, Melamed. (2013) destacou que, em pacientes diabéticos com DRC, quanto mais inferiores forem os valores da deficiência de vitamina D, particularmente na sua forma ativada, se aumenta o risco de disfunção endotelial, da aterosclerose e consequentemente de doença cardiovascular.

O aumento do risco de mortalidade por eventos cardiovasculares fica mais evidente quando a deficiência de vitamina D e seus análogos, se dá em pacientes diabéticos e com hiperparatireoismo secundário, que também é considerado fator de risco de mortalidade na DRC. E as principais causas de mortalidade por eventos cardiovasculares nos renais crônicos com deficiência de vitamina D são: calcificações vasculares, hipertrofia do ventrículo esquerdo e disfunção do ventrículo esquerdo (ZHENG et al, 2013).

Zheng et al. (2013) destaca que os mecanismos que explicam a redução do risco de mortalidade cardiovascular pela ação da vitamina D na DRC são: proteção da função normal do endotélio, modula processos inflamatórios, inibe a atividade anticoagulante, a hipertrofia e proliferação das células do miocárdio, melhora a secreção de insulina e atua na regulação do sistema renina angiotensina. Estes resultados corroboram com os estudos de Filho, Melamed. (2013), Parikh et al. (2014) e Shardlow et al. (2017) no que diz respeito, a ação da vitamina D.

Outro aspecto levantado por Zheng et al. (2013) é que a deficiência de vitamina D pode aumentar o risco de morte por eventos cardiovasculares e os níveis séricos de PTH, cálcio e fosforo, podem estar associados ao aumento deste risco, no entanto, precisam ser aprofundados em estudos.

Outro aspecto sobre as limitações do efeito da vitamina D sobre a mortalidade cardiovascular na DRC, levantado por Zheng et al. (2013) é sobre a dose, tempo de tratamento, frequência e quais fatores limitantes para esse tratamento.

Entretanto, no estudo de Mann et al. (2014) que reuniu apenas ensaios clínicos, afirma que, apesar dos estudos observacionais terem apontado benefícios

sobre o uso da vitamina D, no seu estudo não foi encontrado nenhuma relação quantificável entre suplementação vitamina D e redução da mortalidade cardiovascular nos pacientes renais crônicos e em DRT com ou sem tratamento dialítico.

### **5.3 O papel da suplementação vitamina D na redução mortalidade cardiovascular em doentes renais crônicos**

A DRC é um fator de risco para o desenvolvimento da deficiência/insuficiência de vitamina D e esta, por sua vez, está relacionada com o aumento da mortalidade por todas as causas nos pacientes renais crônicos. E a deficiência/insuficiência de vitamina D na DRC possui múltiplas causas, que são explicadas pela redução da exposição solar, restrições na dieta, diminuição do substrato da pré-vitamina D que é ativada nos rins, aumento de hormônio fosfatúrico que suprime a vitamina D ativada e os efeitos supressores do PTH sobre a vitamina D ativada, (FILHO, MELAMED 2013).

Segundo Zheng et al. (2013) compostos de vitamina D ativa estão elencados à redução do risco de mortalidade em pacientes com DRT em tratamento dialítico e em pacientes com DRC sem tratamento dialítico, explicados segundo a autora pelos efeitos protetivos que exerce a vitamina D, embora estes mecanismos de proteção não estejam plenamente claros.

Estudos realizados por Filho, Melamed. (2013), Duranton et al. (2013), Magalhães et al. (2017) e Ferreira et al. (2015), enfatizaram que apesar das numerosas evidencias dos benefícios da vitamina D na população com DRC em estudos observacionais, há uma necessidade de realização de ensaios clínicos e estudos a nível de pacientes, pois nesses aspectos os benefícios da vitamina D ainda carecem de serem comprovadamente atestados. Zheng et al. (2013), também destacou que são necessários a realização de mais ensaios clínicos, em comparação aos estudos observacionais para esclarecerem pontos de dúvidas dos estudos observacionais e parâmetros não mensuráveis, quanto a dose da vitamina D e seus análogos.

Segundo Parikh et al. (2014) há divergências entre estudos que apontam os benefícios da terapia com vitamina D no aumento da sobrevida de renais crônicos, com



estudos que sugerem que essa melhora seja fatores de confusão residuais ou até mesmo vieses da pesquisa, pelo fato de terem sido realizados apenas estudos observacionais e pequenos ensaios clínicos com técnicas de metanálise. A ausência de grandes ensaios clínicos contribui para estas discordâncias. Levantamentos de Magalhães et al. (2017) destaca que o parâmetro de corte da deficiência/insuficiência de vitamina D para prever a mortalidade por todas as causas em renais crônicos ainda precisa ser melhor provado.

A deficiência de vitamina D apontada por Shardlow et al. (2017) é um potencial fator de risco modificável, entretanto não há evidências conclusivas de que a suplementação com vitamina D e seus análogos aumentam a sobrevida de pacientes com DRC. Essa falta de consenso é fruto da ausência de grandes ensaios clínicos e estudos prospectivos o que ratifica os resultados dos estudos de Filho, Melamed (2013), Duranton et al. (2013) e Magalhães et al. (2017) alertam sobre a necessidade de ensaios clínicos para validar aos benefícios da vitamina D. Ferreira et al. (2015) também chama atenção para ausência de estudos duplo cego, ensaio clínicos controlados e ensaios clínicos randomizados.

Estudo realizado por Hou et al. (2017), demonstrou que em modelos laboratoriais, a suplementação de vitamina D, ativa os receptores de vitamina D (RVD) no fígado e reduz os níveis de colesterol séricos, diminuindo assim a formação de placas de ateroma e melhorando a sua modulação por agentes inflamatórios, conseqüentemente atenuando a aterosclerose e o risco de eventos cardiovasculares em pacientes renais crônicos.

Já os achados de Mann et al. (2014) apontam categoricamente que não há nenhum efeito quantificável do tratamento de vitamina D sobre a mortalidade por todas as causas em pacientes renais crônicos, quando ocorre à comparação do uso de vitamina D e placebo. Segundo o autor, o longo uso clínico da suplementação de vitamina D dentro da poluição de doentes renais contrasta com inconsistentes resultados de ensaios clínicos e a ausência de estudos em nível de pacientes que permitirão a real avaliação dos possíveis benefícios da vitamina D no contexto da DRC, o que vai na mesma linha dos estudos supracitados.

O impacto da suplementação de vitamina D na redução da mortalidade por eventos cardiovasculares nos doentes renais crônicos possui limitações quanto ao método e modelos dos estudos (SEKERCIOGLU et al 2016; DURANTON et al 2013; FILHO, MELAMED et al 2013 e SHARDLOW et al 2017).

Os estudos disponíveis que defendem que a vitamina D exerce efeitos positivos sobre a mortalidade cardiovascular na DRC estão em nível laboratorial e estudos observacionais, carecendo assim de ensaio clínicos para constatação de fato se a deficiência de vitamina D e de seus análogos exerce tal efeito. (FILHO, MELAMED et al 2013).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de vitamina D possui importante papel na saúde, principalmente no contexto da doença renal crônica, uma das doenças crônicas não transmissíveis que mais tem crescido no Brasil e no mundo, uma das principais consequências do aumento da incidência da doença renal crônica é a mortalidade. No estudo se observou que a mais frequente causa de morte, nos renais crônicos se dá por eventos cardiovasculares e em boa parcela dos óbitos, há significativas reduções dos níveis séricos de vitamina D e seus análogos.

No estudo ficou explicitado que tanto as causas de doença renal crônica quanto a sua progressão, de caráter sistêmico e irreversível, são fatores que contribuem para o aumento da mortalidade cardiovascular e assim como também, da deficiência de vitamina D nesta população. Deficiência de vitamina D e mortalidade cardiovascular compartilham fatores de riscos tradicionais, principalmente no contexto da doença renal crônica, onde a progressão da doença tende a incrementar os riscos.

Ficou demonstrado no estudo que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente em doentes renais crônicos. Em estudos observacionais e laboratoriais a suplementação com vitamina D e seus análogos mostrou resultados significativos no aumento da sobrevida, reduzindo significativamente, a mortalidade por todas as causas e a mortalidade cardiovascular nessa população. Contudo, esses resultados não foram observados em ensaio clínicos melhor desenhados.

A deficiência de vitamina D e a mortalidade cardiovascular são condições muito prevalentes nos doentes renais crônicos, há uma intrínseca relação entre essas duas condições, porém se a suplementação de vitamina D reduz a mortalidade cardiovascular nos doentes renais crônicos, isso ainda é discutível, e precisa ser melhor pesquisado e testado em ensaios clínicos.

## REFERÊNCIAS

ALANI, H.; TAMIMI, A.; TAMIMI, N. **Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs.** World J Nephrol 201; p. 156-168, 2014. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4220348/>>. Acesso em 02 ago 2017.

ANDREW, S.L.; JONG, P.E.D.; CORESH, J.; NAHAS, M.E.; ASTOR, B.C.; MATSUSHITA, K.; GANSEVOORT, R.T.; KASISKE, B.L.; ECKARDT, K.U. **The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.** Kidney International, p. 17–28; 2011. Disponível em <[http://www.kidney-international.theisn.org/article/S0085-2538\(15\)54924-7/pdf](http://www.kidney-international.theisn.org/article/S0085-2538(15)54924-7/pdf)>. Acesso em 10 ago 2017.

BASTOS, M.G.; KIRSZTAJN, G.M. **Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise.** Bras Nefrol, p. 93-108, 2011. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v33n1/v33n1a13.pdf>>. Acesso em 07 set 2017.

BELLO, K.A.; MONA, A.G.; SHAKTI, R.B.; ROTTER, C.; WALTER, G.D.; KAZANCI OGLU, R.; KOTTGEN, A.; MASAOMI, N.; POWE, N.R.; WHITE, S.L.; WHEELER, D.C.; MOE, O. **Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action.** Kidney International Supplements, V. 7, I, p. 61-62, 2017. Disponível em < <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.07.007>Get rights and content>. Acesso em 12 set 2017.

BRASIL. **Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica - DRC no Sistema Único de Saúde/Ministério da Saúde (Org).** São Luís, 2014. Disponível em < <http://avaunasus.ufma.br/>>. Acesso em 15 out 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National Chronic Kidney Disease Fact Sheet**, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2017. Disponível em < [https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/kidney\\_factsheet.pdf](https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/kidney_factsheet.pdf)>. Acesso em 03 set 2017.

COSTA, F.M.M. **A deficiência de vitamina D como fator de risco para a doença cardiovascular.** Universidade da Madeira, setembro 2016. Disponível em < <http://digituma.uma.pt/bitstream/10400.13/1523/1/MestradoF%C3%A1timaCosta.pdf>>. Acesso em 20 set 2017.

COZZOLINO, M.; COVIC, A.; PLACENCIA, B.M.; KONSTANTINOS, X. **Treatment failure of active vitamin D therapy in chronic kidney disease: Predictive factors.** Am J Nephrol, p. 228–236, 2015. Disponível em < <https://www.karger.com/Article/FullText/441095>>. Acesso em 18 nov 2017.

DURANTON, F.; ORTIZ, M.E.R.; DUNY, Y.; RODRIGUEZ, M.; DAURÈS, ARGILÉS, A. **Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Am J Nephrol*, p. 239–248, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23467111>>. Acesso em 15 nov 2017.

DUSSO, A.S. **Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation.** *Kidney International Supplements*, p. 136–141, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089671/>>. Acesso em 23 set 2017.

FERREIRA, A.; AIRES, I.; NOLASCO, F.; MACHADO, D.; MACÁRIO, F.; NEVES, P.L.; COSTA, A.G.; CABRITA, A.M.N, CASTRO, R.; PEREIRA, J.B. **Benefits of selective vitamin D receptor activators in kidney transplanted patients.** *Port J Nephrol Hypert*, p. 194-206, 2015. Disponível em <[http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?pid=S0872-01692015000300003&script=sci\\_abstract&lng=en](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?pid=S0872-01692015000300003&script=sci_abstract&lng=en)> Acesso em 24 out 2017.

FILHO, A.J.I.; MELAMED, M.L. **Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos.** *J Bras Nefrol*, p. 323-331, 2013. Disponível em <[http://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n4/pt\\_v35n4a12.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n4/pt_v35n4a12.pdf)>. Acesso em 01 nov 2017.

GANSEVOORT, R.T.; MATSUSHITA, K.; VELDE, M. V.D.; ASTOR, B.C.; WOODWARD, M.; LEVEY, A.S.; JONG, P.E.D.; CORESH, J. **Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations: A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts.** *Kidney Int*, p. 93–104, july 2011. Disponível em <[http://www.kidney-international.theisn.org/article/S0085-2538\(15\)54925-9/pdf](http://www.kidney-international.theisn.org/article/S0085-2538(15)54925-9/pdf)>. Acesso em 28 set 2017.

GLOBAL BURDEN DISEASE. **Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.** *www.thelancet.com* Vol 388, 2016. Disponível em <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)31012-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)31012-1.pdf)>. Acesso em 19 nov 2017.

GLOBAL KIDNEY HEALTH ATLAS. **Internacional society of nephrology.** *ISN Global Kidney Health Atlas*, 2017. Disponível em <[https://www.theisn.org/images/ISN\\_Biennial\\_Report\\_20112013/GKHAtlas\\_Linked\\_Compressed1.pdf](https://www.theisn.org/images/ISN_Biennial_Report_20112013/GKHAtlas_Linked_Compressed1.pdf)>. Acesso em 07 out 2017.

HERZOG, A.C.; ASINGER, R.W.; BERGER, A.K.; CHARYTAN, D.M.; DIEZ, J.; HART, R.G.; ECKARDT, K.U.; KASISKE, B.L.; MCCULLOUGH, P.A.; PASSMAN, R.S.; DELOACH, S.S.; PUN, P.H.; RITZ, E. **Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).** *Kidney International*, p. 572–586; 2011. Disponível em <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538\(15\)55105-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538(15)55105-3)>. Acesso em 01 de ago 2017.

HILL, N.R.; FATOBA, S.T.; OKE, J.L.; HIRST, J.A.; CALLAGHAN, A.O.; LASSERSON, D.S.; HOBBS, F.D.R. **Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis**. PLOS ONE/journal.pone.0158765 July 6, 2016. Disponível em < <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158765>>. Acesso 27 set 2017.

HINKLER, J.L.; CHEEVER, K.H. **Brunner e Suddarth: Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**, volume 2, 13° ed – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016, p. 1527-1528.

HOU, Y.C.; LIU, W.C.; ZHENG, C.M.; YEN, T.H.; LU, K.C. **Role of Vitamin D in Uremic Vascular Calcification**. BioMed Research International, Volume 2017, 13 pgs. Disponível em < <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/2803579/>>. Acesso em 29 set 2017.

IBGE. **Estimativa da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1° de julho de 2014**. Diretoria de Pesquisas - DPE -Coordenação de População e Indicadores Sociais – COPIS. Disponível em < [ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2014/estimativa\\_dou\\_2014.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2014/estimativa_dou_2014.pdf)>. Acesso em 26 set 2017.

INKER, L.A.; ASTOR, B.D.; FOX, C.H.; ISAKOVA, T.; LASH, J.P.; PERALTA, C.A.; TAMURA, M.K.; FELDMAN, H.I. **KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD**. Am J Kidney Dis, p. 713-735, 2014. Disponível em <[https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/inker\\_et\\_al\\_ajkd\\_ckd\\_commentary\\_epub.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/inker_et_al_ajkd_ckd_commentary_epub.pdf)>. Acesso em 12 ago 2017.

JEAN, G.; SOUBERBIELLE, J.C.; CHAZOT, C. **Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients**. Nutrients 2017, 9, 328. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409667/>>. Acesso em 09 nov 2017.

JHA. V.; GARCIA, G.G.; ISEKI, K.; LI, Z.; NAICKER, S.; PLATTNER, B.; SARAN, R.; WANG, A .Y.M.; YANG, C.W. **Chronic kidney disease: global dimension and perspectives**. thelancet.com, on July 19, vol 382, 2013. Disponível em < [http://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol382no9901/PIIS0140-6736\(13\)X6048-9](http://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol382no9901/PIIS0140-6736(13)X6048-9)>. Acesso em 10 out 2017.

KDIGO. **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease**. Volume 3, issue 1, january 2013. Disponível em < <http://www.kisupplements.org/>>. Acesso em 05 out 2017.

KDIGO. **KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)**. Volume 7, issue 1, july 2017. Disponível em <

<http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>. Acesso em 31 out 2017.

KIRSZTAJN, G.M.; FILHO, N.S.; DRAIBE, S.A.; NETTO, M.V.D.P.; THOMÉ, F.S.; SOUZA, E.; BASTOS, M.G. **Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica.** J Bras Nefrol, p. 63-73, 2014. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v36n1/0101-2800-jbn-36-01-0063.pdf>>. Acesso em 19 set 2017.

LEVINT, A.; TONELLIT, M.; BONVENTRE, J.; CORESH, J.; DONNER, J.A.; FOGO, A.B.; FOX, C.S.; GANSEVOORT, R.T.; HIDDO, J.L.H.; JARDINE, M.; KASISKE, B.; KOTTGEN, A.; KRETZLER, M.; LEVEY, A.S.; LUYCKX, V.A.; MEHTA, R.; MOE, O.; OBRADOR, G.; PANNU, N.; PARIKH, C.R.; VLADO, P.; POLLOCK, C.; PETER, S.; TUTTLE, K.R.; WHEELER, D.C.; ECKARDT, K.U. **Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy.** www.thelancet.com, Published online April 20, 2017. Disponível em <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30788-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30788-2/fulltext)>. Acesso em 19 ago 2017.

LEVIN, A.; ECKARDT, K.U.; TONELLI, M. **2016 International Society of Nephrology Global Kidney Health Summit.** Kidney International Supplements, vol 7, issue 2, October 2017. Disponível em <[www.kisupplements.org](http://www.kisupplements.org)>. Acesso em 27 out 2017.

LIYANAGE, T.; NINOMIYA, T.; JHA, V.; NEAL, B.; PATRICE, H.M.; OKPECHI, I.; ZHAO, M.U.; LV, J.; GARG, A.X.; RODGERS, A.; GALLAGHER, M.; KOTWALL, S.; CASS, A.; PERKOVIC, V. **Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review.** www.thelancet.com, Vol 385, May 16, 2015. Disponível em <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(14\)61601-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(14)61601-9.pdf)>. Acesso em 28 set 2017.

MAGALHÃES, L.P.; REIS, L.M.D.; GRACIOLLI, F.G.; PEREIRA, B.J.; OLIVEIRA, R.B.D.; SOUZA, A.A.L.D.; MOYSES, R.M.; ELIAS, R.M.; JORGETTI, V. **Predictive Factors of One-Year Mortality in a Cohort of Patients Undergoing Urgent-Start Hemodialysis.** PLOS ONE, /journal.pone.0167895, 2017. Disponível em <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0167895>>. Acesso em 11 set 2017.

MALTA, D.C.; BERNAL, R.T.I.; LIMA, M.G.; ARAÚJO, S.S.C.D.; SILVA, M.M.A.D.; FREITAS, M.I.D.F.; BARROS, M.B.D.A. **Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil.** Rev Saude Publica, 2017. Disponível em <[http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51s1/pt\\_0034-8910-rsp-S1518-87872017051000090.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51s1/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051000090.pdf)>. Acesso em 16 nov 2017.

MANN, M.C.; HOOPS, A.J.; HEMMELGARN, B.R.; ROBERTS, D.J.; AHMED, S.B.; RABI, D.M. **Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis.** Clin Kidney

J, p. 41–48, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713709>>. Acesso em 14 nov 2017.

MATSUSHITA, K.; BALLEW, S.H.; CORESH, J. **Cardiovascular Risk Prediction in People with CKD**. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, p. 518–523, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27517136>>. Acesso em 14 ago 2017.

MONTEIRO, F.D.C.J.; MANDARINO, N.R.; SALGADO, J.V.L.; LAGES, J.S.; FILHO, N.S. **Deficiência de Vitamina D: um Novo Fator de Risco Cardiovascular?**. *Rev Bras Cardiol*. p. 356-365, 2014. Disponível em <<http://www.rbconline.org.br/artigo/deficiencia-de-vitamina-d-um-novo-fator-de-risco-cardiovascular/>>. Acesso 01 nov 2017.

NEYHART, C.D.; RODEGAST, B.; GILET, C.; DOWNES, K. A. **A new nursing model for the care of the patients with chronic kidney disease: The UNC Kidney Center Nephrology Nursing Initiative**. *Nephrology Nursing Journal*, 37 (2), p. 121-131, 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462072>>. Acesso em 12 nov 2016.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Disponível em <[www.kidney.org](http://www.kidney.org)>. Acesso em 3 nov 2016.

PARIKH, C.; GUTGARTS, V.; EISENBERG, E.; MELAMED, M.L. **Vitamin D and Clinical Outcomes in Dialysis**. *Semin Dial*, p. 604–609, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424141>>. Acesso em 11 nov 2017.

PENNA, P.F.D.A.; JÚNIOR, A.G.D.S.; OLIVEIRA, P.D.T.R.D.; MOREIRA, G.A.R.; LIBÓRIO, A.B. **Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica no nível primário: pensando a integralidade e o matriciamento**. *Ciência& Saúde Coletiva*, p. 3135-3144, 2012. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v17n11/v17n11a28.pdf>>. Acesso em 19 out 2017.

PEREIRA, E.R.S.; PEREIRA, A.D.C.; ANDRADE, G.B.; NAGHETTINI, A.V.; PINTO, F.K.M.S.; BATISTA, S.R.; MARQUES, S.M. **Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família**. *J Bras Nefrol* p. 22-30, 2016. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v38n1/0101-2800-jbn-38-01-0022.pdf>>. Acesso em 28 out 2017.

PLIZ, S.; TOMASCHITZ, A.; DRECHSLER.; BOER, R.A.D. **Vitamin D deficiency and heart disease**. *Kidney international supplements*, p. 111 – 115, 2011. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S215717161531025X>>. Acesso em 02 nov 2017.

PORTH, C. **Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states**, 3<sup>o</sup> ed, 2011, p. 615, p. 646-649.

RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. Editora Guanabara Koogan, 4<sup>o</sup> edição, 2011.



SAID, S.; HERNANDEZ, G.T. **The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease.** Journal of Nephropathology, vol 3, No 3, July 2014. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4119330>>. Acesso em 23 nov 2017.

SEKERCIOGLU, N.; BUSSE, J.W.; SEKERCIOGLU, M.F.; AGARWAL, A.; SHAIKH, S.; LOPES, L.C.; MUSTAFA, R.A.; GUYATT, G.H.; THABANE, L. **Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis.** Renal failure, vol. 38, no. 6, p. 857–874, 2016. Disponível em < <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2016.1172468>>. Acesso em 9 nov 2017.

SHARDLOW, A.; MCLNTYRE, N.J.; FLUCK, R.J.; MCLNTYRE, C.W.; TAAL, M.W. **Associations of fibroblast growth factor 23, vitamin D and parathyroid hormone with 5 year outcomes in a prospective primary care cohort of people with chronic kidney disease stage 3.** Shardlow A, et al. BMJ Open, 2017. Disponível em < <http://bmjopen.bmj.com/content/7/8/e016528>>. Acesso em 06 out 2017.

SOUZA, M. T.; SILVA, M.D.D.; CARVALHO, R.D **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** Einstein, p. 102-6, 2010. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt\\_1679-4508-eins-8-1-0102.p](http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.p)>. Acessado em: 03 de nov de 2017.

USRDS. **Epidemiology of Kidney Disease in the United States.** 2016 USRDS annual data report, volume 1: CKD in the United States. Disponível em < <https://www.usrds.org/2017/view/Default.aspx>>. Acesso em 12 nov 2017.

ZHENG, Z.; SHI, H.; JIA, J.; LI, D.; LIN, S. **Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies.** BMC Nephrology, 2013. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24066946>>. Acesso em 24 out 2017.

**ANEXO**

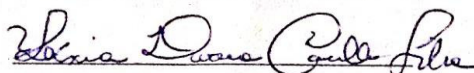
## ANEXO A- Parecer de aprovação do colegiado



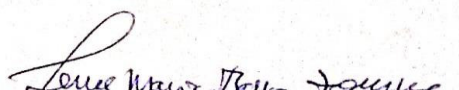
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CCBS – CURSO DE ENFERMAGEM  
PARECER DO COLEGIADO DE CURSO - PROJETO DE TCC

1. **TÍTULO:** DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: revisão integrativa.
2. **ALUNO:** IVO MENDES DE ARAÚJO.
3. **ORIENTADORA:** PROFA. MSC. ELISÂNGELA MILHOMEM DOS SANTOS.
4. **INTRODUÇÃO/ JUSTIFICATIVA:** A introdução apresenta-se objetiva, atualizada, pertinente com a temática, apontando a problematização do estudo.
5. **OBJETIVOS:** Adequados, entretanto, para o segundo objetivo específico o verbo identificar parece ser mais apropriado.
6. **PROCESSO METODOLÓGICO:** Apresenta descrição clara do tipo de estudo e metodologia proposta, apontando os aspectos éticos vinculados à pesquisa.
7. **CRONOGRAMA:** Pertinente.
8. **TERMO DE CONSENTIMENTO:** Dispensado.
9. **NORMATIZAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA:** Adequada.
10. **CONCLUSÃO DO PARECER:** Estudo com temática relevante e atual que acrescenta conhecimento a área específica, sendo de parecer favorável a sua execução.

São Luís, 20 de janeiro de 2017.

  
Professora Relatora

- Aprovado pelo Colegiado de Curso em reunião do dia   1  /  1  /  .
- Aprovado "ad referendum" do Colegiado de Curso em 25/01/2017
- Referendado pelo Colegiado de Curso em reunião do dia   1  /  1  /  .

  
Prof. Dr. Lena Maria Barros Fonseca  
Coordenadora do Curso de Enfermagem

